

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isoptin SR 120, tabletten met gereguleerde afgifte 120 mg.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een Isoptin SR 120 tablet met gereguleerde afgifte bevat 120 mg verapamilhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Witte, ronde, biconvexe tabletten met aan één zijde het woord Knoll en aan de andere zijde SR 120. De tabletten zijn omhuld i.v.m. de bittere smaak van verapamil.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige hypertensie.

Angina pectoris, inclusief Prinzmetal-angina (profylactisch), in het bijzonder bij patiënten bij wie bètablokkers gecontra-indiceerd zijn.

Profylaxe na een doorgemaakt myocardinfarct, ter voorkoming van reïnfarcten, bij patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met een bètablokker.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van Isoptin SR wordt individueel door titratie vastgesteld.

Volwassenen

Hypertensie:

De begin dosis bedraagt 120 mg per dag, 's morgens in te nemen; deze dosering kan verhoogd worden tot 240 mg eenmaal daags, hetgeen de normale onderhoudsdosering is. Bij onvoldoende resultaat kan eventueel 's avonds nog 120 tot 240 mg ingenomen worden.

Angina pectoris:

De begin dosis bedraagt 240 mg. Deze dosis kan verhoogd worden tot tweemaal per dag 240 mg, hetgeen de normale onderhoudsdosering is.

Profylaxe van reïnfarct:

De dosering bedraagt 360 mg per dag, verdeeld over 2 giften. De behandeling dient in de tweede week na het myocardinfarct te worden aangevangen.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen:

Voor ouderen is er geen aanpassing van de startdosis vereist. Het bloeddrukverlagende effect van verapamil blijkt niet leeftijd-gerelateerd te zijn (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie:

Er is geen dosisreductie nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Verapamilhydrochloride dient echter voorzichtig te worden toegepast en zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de dosering voorzichtig te worden aangepast. In eerste instantie moet met de laagste dosering worden begonnen (zie rubriek 4.4. en 5.2).

Pediatrische patiënten:

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van verapamil bij kinderen.

Wijze van toediening

De tabletten kunnen met wat water worden ingenomen.

De tabletten mogen niet gekauwd worden.

Het is niet bekend of de werking van verapamil wordt beïnvloed door de inname van voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Decompensatio cordis.
- Cardiogene shock.
- Tweede- of derdegraads AV-blok.
- Sick sinus syndroom.
- Atriumfibrilleren en atriumfladderen bij aanwezigheid van een extra bypass (bijv. Wolff-Parkinson-White-syndroom of Lown-Ganong-Levine-syndroom).
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5).
- Ernstige sinusbradycardie.
- Hypotensie.
- Gecompliceerd vers hartinfarct.
- Intraveneuze combinatie met bètablokkers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartblok/ eerstegraads AV-blok

Verapamilhydrochloride beïnvloedt de AV- en SA-knopen en verlengt de AV-geleidingstijd. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van verapamilhydrochloride bij patiënten met een eerstegraads AV-blok.

Antiarritmica en bètablokkers

Gelijktijdige toediening van verapamil en antiarritmica of bètablokkers kan leiden tot versterking van cardiovasculaire effecten (AV-blok, bradycardie, inductie van hartfalen en potentiële hypotensie)(zie rubriek 4.5).

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van verapamil en digoxine is verhoging van de digoxine-spiegel beschreven. Daarom dient te worden gelet op symptomen van digoxine-intoxicatie. Zo nodig moet de dosering van het hartglycoside worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

HMG-CoA-reductaseremmers (“Statinen”)

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die statines gebruiken (zie rubriek 4.5).

Aandoeningen met betrekking tot de neuromusculaire transmissie

Voorzichtigheid is geboden bij ziekten waarbij de neuromusculaire transmissie is aangedaan (myasthenia gravis, Lambert-Eaton-syndroom, gevorderde Duchenne spierdystrofie).

Nier- en leverfunctiestoornis

Hoewel aangetoond is dat een verminderde nierfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van verapamil, wordt aangeraden patiënten met nierfunctiestoornissen zorgvuldig te controleren, omdat er verschillende gevallen zijn gemeld van dosisafhankelijke bijwerkingen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie dient de dosering te worden aangepast en dient verapamil met voorzichtigheid te worden toegepast.

Het meten van de bloeddruk ter controle van het effect van verapamil dient voor de volgende dosis te geschieden.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met andere geneesmiddelen treden op als gevolg van farmacodynamische of farmacokinetische interacties of een combinatie van beide. In die gevallen waarbij de interacties met zowel farmacologische als farmacokinetische interacties in verband worden gebracht, wordt een kruisreferentie naar de relevante rubriek gemaakt.

In *in vitro* studies is aangetoond dat verapamil wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Verapamil is een bekend substraat van het CYP3A4. Tevens is verapamil een remmer van het CYP1A, CYP2C en CYP3A4. Verder remt verapamil de transporter P-gp.

Voorzorgen bij gebruik

Lithium:

Er is melding gemaakt van zowel een versterking van de effecten van lithium als gevolg van een farmacodynamische interactie, als afname van de serum lithiumconcentraties. Serumspiegels dienen regelmatig bepaald te worden. Toegenomen neurotoxiciteit van lithium is ook waargenomen.

Digoxine:

Het gelijktijdig gebruik van verapamil met digoxine heeft bij gezonde volwassenen geleid tot een toename van de digoxine- C_{max} met ongeveer 44%, van de digoxine- C_{12h} met ongeveer 53%, van de digoxine- C_{ss} met ongeveer 44% en van de digoxine-AUC met ongeveer 50%. Bij patiënten zijn zelfs hogere digoxine-spiegels waargenomen, soms met een toename van meer dan 100%. Verlaag de dosis digoxine.

Men moet daarom bedacht zijn op symptomen van digoxine intoxicatie. Gelijktijdig gebruik van verapamil en digoxine kan tot ongewenste additionele effecten op de AV-geleiding leiden en de hartslag verder verlagen. Indien nodig dient de dosis van het hartglycoside te worden verminderd (zie ook ‘Farmacokinetische interacties met verapamil’).

Antihypertensiva en diuretica:

Het hypotensieve effect van verapamil wordt versterkt (zie ook ‘Farmacokinetische interacties met verapamil’). Eventueel kan de dosering van het antihypertensivum worden verlaagd.

Cardiodepressiva:

De gelijktijdige toediening van verapamil en geneesmiddelen die cardiodepressief werken, respectievelijk de prikkelvorming of -geleiding remmen (klasse II anti-aritmica, zoals bètablokkers, en klasse I/III anti-aritmica, zoals flecaïnide en amiodaron, inhalatie-anesthetica), kan leiden tot ongewenste additieve effecten (AV-blok, bradycardie, hypotensie, decompensatio cordis) (zie ook 'Farmacokinetische interacties met verapamil').

De intraveneuze toediening van bètablokkers dient tijdens de behandeling met verapamil niet plaats te vinden. Vooral de combinatie van verapamil met bètablokkers kan aanleiding geven tot een sterke AV-geleidingsstoornis, hetgeen in sommige gevallen kan leiden tot ventriculaire asystolie; tevens kan een ernstige cardiodepressie ontstaan.

Kinidine:

In combinatie met kinidine zijn na orale toediening van verapamil bij patiënten met hypertrofe obstructieve cardiomyopathie incidentele gevallen van hypotensie en longoedeem beschreven.

Spijrelaxantia:

Het effect van spijrelaxantia kan versterkt worden.

Houd rekening met:

Acetylsalicylzuur:

Verapamil kan bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur het remmend effect op de trombocytanaggregatie versterken.

Dabigatran:

Wanneer dabigatranetexilaat (150 mg), een P-gp substraat, gelijktijdig werd toegediend met oraal verapamil, waren de C_{max} en AUC van dabigatran verhoogd, maar de omvang van deze verandering verschilt afhankelijk van het moment van toediening en de formulering van verapamil. Toediening van verapamil 240 mg met verlengde afgifte op hetzelfde moment als dabigatran leidde tot verhoogde blootstelling aan dabigatran (verhoging van C_{max} met ongeveer 90% en van AUC met ongeveer 70%).

Nauwlettend klinisch toezicht wordt aanbevolen wanneer verapamil wordt gecombineerd met dabigatranetexilaat en in het bijzonder bij het optreden van bloedingen, met name bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis.

Andere directe orale anticoagulantia (DOACs):

De systemische biologische beschikbaarheid van DOACs, die substraten zijn voor Pgp en/of gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zal naar verwachting toegenomen zijn wanneer gelijktijdig verapamil wordt toegediend. Data suggereren een mogelijk toegenomen risico op bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met verdere risicofactoren. Het kan nodig zijn de dosering van de DOAC in combinatie met verapamil te verlagen (zie DOAC productinformatie voor doseerinstructies).

Alcohol:

Verapamil kan de ethanol plasmaspiegels verhogen.

Metformine:

Gelijktijdige toediening van verapamil met metformine kan de werkzaamheid van metformine verminderen.

Farmacokinetische interactie met verapamil:

Klinisch significante interacties zijn gerapporteerd met CYP3A4-remmers die een verhoging van de plasmaspiegels van verapamilhydrochloride veroorzaken terwijl CYP3A4-inductoren een verlaging van de plasmaspiegels van verapamilhydrochloride hebben veroorzaakt. Daarom dienen patiënten te worden gecontroleerd op geneesmiddelinteracties.

Verapamil kan de plasmaspiegel verhogen van andere geneesmiddelen die een substraat zijn voor P-glycoproteïne en/of door het CYP1A, CYP2C, CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals *almotriptan, buspiron, carbamazepine, ciclosporine, digoxine, doxorubicine, glibenclamide, imipramine, metoprolol, midazolam, prazosine, terazosine, propranolol, kinidine, everolimus, sirolimus, tacrolimus en theofylline*. Hierdoor is er een kans op toegenomen therapeutische effecten maar ook de kans op toxiciteit of bijwerkingen wordt verhoogd. Indien nodig kan dosisaanpassing of extra controle van de plasmaspiegels overwogen worden.

HMG-CoA Reductaseremmers ('Statines'):

Er treedt een interactie op tussen verapamil en sommige HMG-CoA reductase-remmers, namelijk die welke door CYP3A4 gemetaboliseerd worden. De behandeling van een patiënt die verapamil gebruikt met HMG-CoA reductaseremmers (bijv. *atorvastatine, simvastatine, lovastatine*) moet gestart worden met de laagst mogelijke dosis. Vervolgens kan de dosis door middel van titratie verhoogd worden. Als verapamil wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met HMG-CoA reductaseremmers (bijv. *atorvastatine, simvastatine of lovastatine*), dient men te overwegen de statine dosering te verlagen en opnieuw te titreren op geleide van de serumcholesterolspiegels. De AUC van verapamil wordt door atorvastatine met ongeveer 42,8% verhoogd.

Fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine worden niet door het enzym CYP3A4 gemetaboliseerd, waardoor een interactie met verapamil onwaarschijnlijk is.

De plasmaconcentratie van verapamil kan worden verhoogd door remmers van het CYP3A4, zoals *cimetidine, erythromycine en andere macroliden, zoals clarithromycine, ciclosporine, azolantimycotica waaronder itraconazol en nefazodon en telitromycine*.

Sommige HIV antivirale middelen waaronder *ritonavir* kunnen de plasmaspiegel van verapamil verhogen als gevolg van de remmende werking op het metabolisme. Bij gelijktijdig gebruik dient men voorzichtig te zijn of de dosering verapamil te verlagen.

Neuromusculair blokkerende middelen:

Klinische gegevens en dierstudies suggereren dat het effect van neuromusculair blokkerende middelen (curare-achtigen en depolariserende) kan worden gepotentieerd door verapamilhydrochloride. Het kan nodig zijn de dosis verapamilhydrochloride en/of de dosis van het neuromusculair blokkerende middel te verlagen als ze gelijktijdig worden gebruikt.

Ivabradine:

Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd vanwege het additionele hartslag verlagende effect van verapamil op ivabradine (zie rubriek 4.3).

Het is aangetoond dat *Grapefruitsap* de plasmaspiegel van verapamil kan verhogen. *Grapefruitsap* dient daarom niet samen met Isoptin ingenomen te worden.

De plasmaconcentratie van verapamil kan worden verlaagd door induceerders van het CYP3A4, zoals *rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, St. Janskruid en sulfinpyrazon*.

Colchicine:

Verapamil verhoogt de AUC van colchicine (met ongeveer een factor 2) en de C_{max} (met ongeveer een factor 1,3). Verlaag de colchicine dosis.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Over het gebruik van verapamil tijdens de zwangerschap bij de mens, met name tijdens het eerste trimester, bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Er zijn in dierproeven tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Bij gebruik aan het einde van de zwangerschap moet rekening worden gehouden met mogelijke weeën remming.

Gebruik van verapamil wordt met name in het eerste trimester ontraden, in het tweede en derde trimester moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de mogelijk nadelige effecten voor de ongeborene (op basis van de farmacologische werkzaamheid van verapamil zijn foetale bradycardie en hypotensie niet uit te sluiten).

Borstvoeding:

Verapamil gaat in geringe hoeveelheden over in de moedermelk, doch indien therapeutische doseringen worden gebruikt is het niet waarschijnlijk dat enig effect op de baby zal optreden. Nadelige effecten op het kind zijn tot nu toe nooit aangetoond. Het gebruik van verapamil lijkt daarom verenigbaar met het geven van borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Vanwege het antihypertensieve effect kan verapamilhydrochloride, afhankelijk van de individuele respons, de rijvaardigheid, het vermogen om machines te bedienen of om te werken onder gevaarlijke omstandigheden beïnvloeden. Dit is vooral het geval aan het begin van de behandeling, als de dosis wordt verhoogd, wanneer wordt omgeschakeld van een ander geneesmiddel of in combinatie met alcohol. Verapamil kan de bloedspiegels van alcohol verhogen en de eliminatie vertragen. Daarom kunnen de effecten van alcohol versterkt zijn.

4.8 Bijwerkingen

Bij ieder orgaansysteem zijn de bijwerkingen vermeld op volgorde van frequentie waarbij de frequentie als volgt is gedefinieerd:

- vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- zeer zelden ($< 1/10.000$)
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen gerapporteerd uit klinische studies met verapamil en postmarketing farmacovigilantie activiteiten:

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoeligheid.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: hyperkaliëmie.

Endocriene aandoeningen

Zeer zelden: hyperprolactinemie.

Psychische stoornissen

Soms: nervositeit.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid.

Soms: tremor, paresthesie.

Zelden: somnolentie.

Niet bekend: extrapiramidale stoornissen, paralyse (tetraparese)*, convulsies.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus.

Niet bekend: vertigo.

Hartaandoeningen

Vaak: sinusbradycardie, blokkering van de AV-geleiding (1^e- graads), bradycardie.

Soms: oedeem aan de enkels, hartinsufficiëntie, palpitaties, tachycardie, sinus arrest.

Zelden: sterke blokkering van de AV-geleiding (2^e- of 3^e-graads), welke in extreme gevallen tot asystolie kan leiden.

Niet bekend: hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Vaak: blozen, hypotensie.

Soms: erythromelalgie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: bronchospasme, dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, misselijkheid.

Soms: braken, buikpijn, ileus; gingiva (tandvlees) hyperplasie.

Niet bekend: buikklachten.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: hyperhidrose.

Zeer zelden: allergische verschijnselen van de huid (erytheem, jeuk, urticaria), Stevens-Johnson syndroom.

Niet bekend: angio-oedeem, erythema multiforme, maculopapulaire huiduitslag, alopecia, urticaria, purpura, pruritus.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer zelden: spierpijn of gewrichtspijn.

Niet bekend: spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Niet bekend: nierfalen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: erectiele disfunctie, galactorroe, gynaecomastie bij oudere patiënten, die met name voorkwam na langdurige behandeling.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: perifeer oedeem.

Soms: moeheid.

Onderzoeken

Zeer zelden: verhoging van leverenzymen, reversibele verhoging van de transaminase- en/of alkalische-fosfataspiegel, waarschijnlijk ten gevolge van een allergische hepatitis.

Niet bekend: bloedprolactine verhoogd.

* Er is een enkele post-marketing melding geweest van paralyse (tetraparese) geassocieerd met het gecombineerde gebruik van verapamil en colchicine. Dit kan veroorzaakt zijn doordat colchicine de

bloed-hersen-barrière passeert ten gevolge van CYP3A4- en P-gp-remming door verapamil. Zie rubriek 4.5.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De belangrijkste symptomen na overdosering met verapamil kunnen worden herleid uit de farmacologische activiteit van de stof in het cardiovasculaire systeem. De symptomen omvatten hypotensie door myocardiale depressie en perifere vasodilatatie, negatieve inotropie, depressie van de prikkelvorming in de SA-knoop en cardiale geleidingsstoornissen leidende tot sinusbradycardie, "sinus arrest", AV-blokkade, asystolie en acute respiratory distress-syndroom.

Na een overdosering van verapamil oraal dient de patiënt te worden geobserveerd en behandeld op een intensive-careafdeling. De behandeling van de overdosering moet gericht zijn op het voorkomen van verdere absorptie van verapamil van het maagdarmkanaal uit, symptomatische behandeling van de genoemde toxische effecten en het compenseren van de calciumantagonerende effecten van deze stof. Na ingestie van tabletten met vertraagde afgifte dient totale darmlavage overwogen te worden. Verdere absorptie van in het maagdarmkanaal aanwezig verapamil dient te worden voorkomen door maagspoeling, toediening van een adsorbens (geactiveerde koolstof) en een laxans (natriumsulfaat). Behalve algemene maatregelen voor het tegengaan van ernstige hypotensie (c.q. shock), te weten het in standhouden van een adequaat circulerend volume met plasma of plasmavervangingsmiddelen, kan ook inotrope ondersteuning met dopamine, dobutamine of isoprenaline worden gegeven. Atropine (of methylatropine) kan zinvol zijn bij de behandeling van de sinusbradycardie. Een AV-blokkade dient met sympathicomimetica (isoprenaline of orciprenaline) of een pacemaker te worden behandeld. Asystolie dient met de bekende maatregelen voor reanimatie te worden behandeld (cardiopulmonale resuscitatie, pacing, beta-adrenerge stimulering (bijv. isoproterenol hydrochloride) etc.). Het calciumantagonerende effect kan worden tegengegaan door parenterale toediening van calcium, bijvoorbeeld calciumgluconaat.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumkanaalblokkers, ATC code: C08DA01. Isoptin SR behoort tot de groep der calciumantagonisten. Het farmacologische effect berust op een remming van de influx van calciumionen door de slow channels van de celmembraan van gladde spiercellen in de vaatwand en van de prikkelgeleidende en contractiele cellen in het hart.

Het werkingsmechanisme van verapamil leidt tot de volgende effecten:

1. Relaxatie en preventie van coronaire spasmen.
Dit leidt tot verhoging van het zuurstofaanbod bij patiënten met coronaire spasmen en verklaart de effectiviteit bij de behandeling van vasospastische angina pectoris (Prinzmetal-angina of variant angina) en instabiele angina pectoris.
2. Arteriële vaatverwijding.
Verapamil vermindert in het algemeen de arteriële druk tijdens rust en bij een gegeven inspanningsniveau door verwijding van de perifere arteriolen. Door de afname van de perifere weerstand (vermindering van de afterload) worden de zuurstofbehoefte en het energieverbruik van het myocard verminderd.

3. Anti-aritmisch effect.
De elektrische activiteit van de sinusknoop en de atrioventriculaire knoop hangt in belangrijke mate af van de influx van calciumionen door de slow channels.
Door het remmen van deze influx nemen de sinus-frequentie en de geleidingssnelheid in de atrioventriculaire knoop af. De refractaire periode van de atrioventriculaire knoop neemt toe. Het bovenstaande verklaart de effectiviteit van verapamil bij supraventriculaire tachycardiën. De daling van de sinusfrequentie leidt tevens tot een vermindering van de zuurstofbehoefte van het myocard, hetgeen van belang is bij de behandeling van angina pectoris.
4. Vermindering van de contractiliteit van de hartspier.
Het negatief inotrope effect van verapamil kan worden gecompenseerd door afname van de perifere weerstand. Het geïndexeerde hartminuutvolume neemt niet af, tenzij er al een verminderde linkerventrikelfunctie bestaat.

De sympathische regelbaarheid van het hart wordt niet door verapamil beïnvloed, omdat de bètareceptoren niet worden geblokkeerd. Dit betekent tevens dat spastische bronchitis en aanverwante aandoeningen niet tot de contra-indicaties van verapamil behoren.

Uit klinisch onderzoek is gebleken dat het geven van verapamil bij patiënten na een myocardinfarct die geen bètablokker kregen een verlaging geeft van de kans op reïnfarcering, zonder dat een significant effect op de overleving is aangetoond.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Verapamilhydrochloride is een racemisch mengsel bestaande uit gelijke delen van de R-enantiomeer en de S-enantiomeer. Beide enantiomeren zijn farmacologisch actief, waarbij de S-isomeer potenter is dan de R-isomeer. Verapamil wordt uitgebreid gemetaboliseerd. Norverapamil is een van de 12 metabolieten die in de urine is geïdentificeerd, heeft 10% tot 20% van de farmacologische activiteit van verapamil en is verantwoordelijk voor 6% van het uitgescheiden geneesmiddel. De steady state plasmaconcentraties van norverapamil en verapamil zijn gelijk. Steady state na meervoudige eenmaal daagse dosering wordt na drie of vier dagen bereikt.

Absorptie

Na orale toediening wordt verapamil goed geabsorbeerd (ca. 90%) vanuit de dunne darm, de biologische beschikbaarheid is echter ongeveer 33% door het eerste passage metabolisme van verapamil. Na herhaalde toediening is de biologische beschikbaarheid ongeveer 2 keer hoger. De steady state concentraties van verapamil en de actieve metaboliet norverapamil zijn gelijk. Steady state wordt bereikt na 3-4 dagen, bij eenmaal daagse toediening van verapamil SR.

De maximale plasmaspiegels worden gemiddeld 4-5 uur na toediening van verapamil SR bereikt en de maximale plasmaspiegel van norverapamil wordt ongeveer 5 uur na inname bereikt. Gelijktijdige inname met voedsel heeft geen effect op de biologische beschikbaarheid van verapamil.

Distributie

Verapamil wordt uitgebreid gedistribueerd naar de lichaamsweefsels en heeft een verdelingsvolume van 1,8 – 6,8 l/kg bij gezonde vrijwilligers. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 90%.

Biotransformatie

Verapamil wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. *In vitro* studies hebben aangetoond dat verapamil wordt gemetaboliseerd door P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. In de urine zijn 12 metabolieten gevonden. Van deze metabolieten is alleen norverapamil merkbaar farmacologisch actief (ongeveer 20% van die van verapamil).

Eliminatie

Na intraveneuze toediening wordt verapamil bi-exponentieel geëlimineerd. Na een snelle eerste distributiefase met een halfwaardetijd van ca. 4 minuten volgt een tragere eliminatiefase met een terminale eliminatietijd van 2-5 uur. Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd 3-7 uur. Ongeveer 50% van een toegediende dosis wordt binnen 24 uur door de nieren uitgescheiden, en 70% binnen vijf dagen. Ongeveer 3% tot 4% hiervan bestaat uit onveranderd verapamil en 6% uit norverapamil. 16% van de dosis wordt uitgescheiden in de feces.

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten:

Er is beperkte informatie beschikbaar over de farmacokinetiek bij kinderen. Na intraveneus doseren was de gemiddelde halfwaardetijd 9 uur en de gemiddelde klaring was 30 l/h bij kinderen van 7 tot 19 jaar oud (gemiddelde leeftijd: 12 jaar), terwijl dit ongeveer 70 l/h is voor volwassenen. Steady-state plasmaconcentraties blijken na oraal doseren bij kinderen iets lager te zijn dan bij volwassenen.

Oudere patiënten:

Bij ouderen kan de eliminatiehalfwaardetijd verlengd zijn, het antihypertensieve effect van verapamil wordt echter niet beïnvloed door leeftijd.

Nierfunctiestoornis:

Nierfunctiestoornis heeft geen effect op de farmacokinetiek van verapamil. Er werd geen verschil gezien tussen bij patiënten met eindstadium nierfalen en personen zonder nierfunctiestoornis. Verapamil en norverapamil worden niet significant verwijderd door hemodialyse.

Leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn de maximale plasmaspiegels van verapamil verhoogd en is de halfwaardetijd verlengd, vanwege een lagere hepatische klaring (en daardoor ook een kleiner eerste passage effect) en een hoger distributievolume.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductiestudies zijn uitgevoerd bij konijnen en ratten met orale verapamil-doses tot 180 mg/m²/dag en 360 mg/m²/dag (vergeleken met een maximale aanbevolen dagelijkse orale dosis voor mensen van 300 mg/m²) en hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor teratogeniciteit. Bij ratten resulteerde een dosis vergelijkbaar met de klinische dosis (360 mg/m²) echter in een toename in resorpties en vertraagde foetale groei en ontwikkeling. Deze effecten traden op in aanwezigheid van maternale toxiciteit (weerspiegeld door verminderde voedselconsumptie en lagere gewichtstoename van het vrouwtje). Het is ook aangetoond dat deze orale dosis hypotensie bij ratten veroorzaakt.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Isoptin SR 120 bevat microkristallijne cellulose (E464), natriumalginaat (E 401), povidon (E1201), magnesiumstearaat (E470B), hydroxypropylmethylcellulose (E 464), polyethyleenglycol (400 en 6000), talk (E553B), titaandioxide (E171), en montaan glycolwas (E912).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Isoptin SR 120:

- doosje met 30 witte, ronde tabletten, met gereguleerde afgifte, in PVC/PVDC/Al blisterverpakking.
- doosje met 60 witte, ronde tabletten, met gereguleerde afgifte, in PVC/PVDC/Al blisterverpakking.

6.6 Instructies voor het verwijderen

Geen bijzonderheden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Isoptin SR 120: in het register ingeschreven onder RVG 15481.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 1992.

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 16 augustus 2018.

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 1 oktober 2009.

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 30 mei 2022