

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LODIXAL 240 mg, Tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzaam bestanddeel is Verapamil. Het is aanwezig onder de vorm van verapamil hydrochloride. Een tablet LODIXAL 240 mg, Tabletten met verlengde afgifte bevat 240 mg verapamil hydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

LODIXAL 240 mg, Tabletten met verlengde afgifte is aangewezen voor de behandeling van hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij volwassenen is de dosering 1 tablet 's morgens. Indien nodig kan daarbij 's avonds ook ½ à 1 tablet gegeven worden, maar een tijdsverloop van 12 uren tussen beide innames is nodig. Een dergelijke dosisverhoging mag slechts plaatsvinden na één week behandeling.

Een dagdosis van 2 tabletten mag als onderhoudstherapie niet overschreden worden. Tenzij de toestand van de patiënt het eist, mag deze dosis kortstondig verhoogd worden. Voor kinderen en volwassenen die lage, doseringen nodig hebben, gebruikt men verapamil 40 en 80 mg.

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Dit geneesmiddel mag niet bij kinderen onder de 12 jaar gebruikt worden.

Nierinsufficiëntie

De tot op heden beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik».

De dosering moet niet worden aangepast. Toch dient verapamilhydrochloride met voorzichtigheid en onder nauwlettend toezicht te worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie zullen, in functie van de mate van de insufficiëntie, een tragere metabolisatie en eliminatie van het geneesmiddel ervaren. De dosering dient voorzichtig te worden ingesteld, beginnende met een dosering van 1/2 tablet LODIXAL 240 mg tabletten met verlengde afgifte per dag (zie rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bejaarde patiënten

Bij patiënten ouder dan 70 jaar bedraagt de dosis 120 tot 240 mg/dag, 0,5 tot 1 tablet per dag.

Een langdurige behandeling met verapamil zal niet plotseling gestopt worden. Het is aangeraden om de dosering progressief te verminderen.

Wijze van toediening

De tabletten moeten ingeslikt worden met wat water en zonder erop te kauwen, bij voorkeur tijdens of net na de maaltijd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Cardiogene shock of ernstige hypotensie
- Recent myocardinfarct gepaard gaande met verwikkelingen
- A.V. blok van graad II of III, behalve bij patiënten met een pacemaker
- Sinusknoop syndroom (bradycardie-tachycardie syndroom), behalve bij patiënten met een pacemaker
- Congestieve hartinsufficiëntie
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5)
- Supraventriculaire fibrillatie/flutter gepaard gaande met een preëxcitatie syndroom, bijvoorbeeld Wolf-Parkinson-White of Lown-Ganong-Levine syndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden in geval van:

Eerstegraads hartblok/AV-blok: Verapamilhydrochloride werkt in op de AV- en SA-knoop en verlengt de AV-geleidingssnelheid...

Antiarritmica (bijvoorbeeld flecaïnide), bètablokkers (bijvoorbeeld propranolol, metoprolol, timolol) Onderlinge versterking van de cardiovasculaire effecten (hogeregraads AV-blok, sterkere vertraging van de hartfrequentie, inductie van hartfalen en versterking van de hypotensie). Er werd asymptotische bradycardie (36 slagen per minuut) met een « wandering pacemaker » waargenomen bij een patiënt die tegelijk timolol (een bètablokker) gebruikte onder vorm van oogdruppels en verapamilhydrochloride inname langs orale weg.

Digoxine

In geval van gelijktijdige toediening van verapamil en digoxine, moet de dosering van digoxine verlaagd worden. Zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie".

Hartfalen

Bij hartfalenpatiënten met een ejectionfracctie hoger dan 35%, dient de hartinsufficiëntie gecompenseerd te worden alvorens de behandeling met verapamil aan te vatten. Deze patiënten moeten voortdurend adequaat behandeld worden.

Hypotensie: verapamil veroorzaakt vaak een hypotensie, over het algemeen asymptomatisch en van voorbijgaande aard, maar die kan leiden tot vertigo.

HMG-CoA-reductaseremmers ("Statines") – Zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie".

Stoornissen van de neuromusculaire junctie

Neuromusculaire aandoeningen (myasthenia gravis, Lambert-Eaton syndroom of een gevorderde Duchenne spierdystrofie).

Nierinsufficiëntie

Hoewel grootschalige vergelijkende studies hebben aangetoond dat een vermindering van de nierfunctie geen effect heeft op de farmacokinetiek van verapamil bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie, blijken meerdere klinische waarnemingen erop te wijzen dat voorzichtigheid en strikt toezicht vereist zijn wanneer verapamil gebruikt wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Verapamil kan niet door hemodialyse worden verwijderd.

Ernstige leverinsufficiëntie. Naargelang de ernst van de insufficiëntie en de vertraging van het metabolisme zal de werking van verapamil versterkt en verlengd worden. In dergelijke gevallen zal de behandeling dus met bijzondere omzichtigheid en aan lage doses ingesteld worden (bijvoorbeeld bij patiënten met levercirrose : 1/2 tablet LODIXAL 240 mg tabletten met verlengde afgifte).

Leverlijden

Cytolytisch en cholestatisch leverlijden van immunoallergische oorsprong, met of zonder klinische symptomen, zoals malaise, koorts, icterus en/of pijn in het rechter bovenste abdominaal kwadrant werden zelden gemeld bij patiënten die verapamil kregen. Indien dergelijke symptomen zich voordoen, is het

aanbevolen om de leverenzymen te bepalen. In geval van gestegen leverenzymen en des te meer in geval van icterus, dient de behandeling definitief gestaakt te worden.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 37,1 mg natrium per tablet, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro metabolisatiestudies hebben aangetoond dat verapamil gemetaboliseerd wordt door het cytochroom P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Er is aangetoond dat verapamil een inhibitor is van de enzymen CYP3A4 en van glycoproteïne P (P-gp). Klinisch significante interacties werden gerapporteerd met inhibitoren van CYP3A4, welke een verhoging van de verapamil plasmaconcentratie veroorzaakten, en met inductoren van CYP3A4, welke een verlaging van de verapamil plasmaconcentratie veroorzaakten. Gelijktijdige toediening van verapamil en een geneesmiddel dat vooral wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 of dat een P-gp-substraat is, kan resulteren in een stijging van de concentratie van dat geneesmiddel, waardoor zowel de therapeutische effecten als de bijwerkingen van het concomitante geneesmiddel kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden.

Onderstaande tabel beschrijft de gekende farmacokinetische interacties.

Mogelijke interacties in verband met enzymen van het cytochroom P450-systeem		
Geneesmiddel	Potentieel effect op verapamil of het samen toegediend geneesmiddel	Commentaar
Alfablokkers		
Prazosine	Toename van de Cmax (~40%) van prazosine, zonder effect op de halfwaardetijd	Additief hypotensief effect
Terazosine	Toename van de AUC (~24%) en de Cmax (~25%) van terazosine	
Antiarritmica		
Flecaïnide	Minimaal effect op de flecaïnide plasmaklaring (<~10%); geen effect op de verapamil plasmaklaring	Zie rubriek « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »
Kinidine	Daling van de kinidineklaring (~35%) na orale toediening	Hypotensie. Longoedeem kan ontstaan bij patiënten met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie
Antiastmica		
Theofylline	Daling van de theofylline-excretie (~20%) na orale en systemische toediening	De verminderde excretie is beperkter bij rokers (~11%)
Anticonvulsiva/anti-epileptica		
Carbamazepine	Toename van de AUC (~46%) van carbamazepine bij patiënten met partiële refractaire epilepsie	Gestegen carbamazepinespiegel die aanleiding kan geven tot bijwerkingen van carbamazepine, zoals diplopie, hoofdpijn, ataxie of vertigo
Fenytoïne	Daling van de plasmaspiegels van verapamil	
Antidepressiva		
Imipramine	Toename van de AUC van imipramine (~15%)	Geen effecten op de concentratie van de actieve metaboliet, desipramine
Antidiabetica		
Glyburide	Toename van de Cmax (~28%) en de AUC (~26%) van glyburide	
Geneesmiddelen tegen jicht		
Colchicine	Toename van de AUC van colchicine (~ 2,0 keer) en van de piekconcentratie (Cmax) (~1,3 keer)	De dosis colchicine verminderen (zie bijsluiters van colchicine)
Antibacteriële middelen		

Clarithromycine	Een stijging van de verapamilconcentraties is mogelijk	
Erythromycine	Een stijging van de verapamilconcentraties is mogelijk	
Rifampicine	Daling van de AUC (~97%), de Cmax (~94%) en de orale biologische beschikbaarheid (~92%) van verapamil	Mogelijke afname van het hypotensief effect
Telithromycine	Een stijging van de verapamilconcentraties is mogelijk	
Antineoplastica		
Doxorubicine	Toename van de AUC (104%) en de Cmax (61%) van doxorubicine na orale toediening van verapamil (bij patiënten met kleincellige longkanker).	Bij patiënten met kleincellige longkanker
	Geen significante wijziging van de farmacokinetiek van doxorubicine bij intraveneuze toediening van verapamil	Bij patiënten met gevorderde kanker
Barbituraten		
Fenobarbital	Toename van de verapamilklaring (~ factor 5) na orale toediening	
Benzodiazepines en andere anxiolytica		
Buspiron	Toename van de AUC en de Cmax van buspirone (~factor 3,4)	
Midazolam	Toename van de AUC (~ factor 3) en de Cmax van midazolam (~factor 2)	
Bètablokkers		
Metoprolol	Toename van de AUC (~32,5%) en de Cmax (~41%) van metoprolol bij patiënten met angor pectoris	Zie rubriek « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »
Propranolol	Toename van de AUC (~65%) en de Cmax (~94%) van propranolol bij patiënten met angor pectoris	
Hartglycosiden		
Digitoxine	Daling van de totale klaring (~27%) en de extrarenale klaring (~29%) van digitoxine	
Digoxine	Bij gezonde personen: toename van de Cmax (~44%), van de C12u (~53%), van de C _{ss} (~44%) en van de AUC (~50%) van digoxine	De dosis digoxine verminderen. Zie rubriek « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »
H2-receptorantagonisten		
Cimetidine	Toename van de AUC van R- (~25%) en S- (~40%) verapamil met een overeenkomstige daling van de eliminatie van R- en S-verapamil	
Immunologische middelen/Immunosuppressiva		
Cyclosporine	Toename van de AUC, C _{ss} en Cmax (~45%) van cyclosporine	
Everolimus	Everolimus: stijging van de AUC (~3,5 keer) en stijging van de Cmax (~2,3 keer) Vérapamil: stijging van de dalconcentratie (~2,3 keer)	Het kan nodig zijn om de concentratie everolimus te meten alsook om de dosis aan te passen.
Sirolimus	Sirolimus: stijging van de AUC (~2, 2 keer); S-verapamil : stijging van de AUC (~1, 5 keer)	Het kan nodig zijn om de concentratie sirolimus te meten alsook om de dosis aan te passen.
Tacrolimus	Een stijging van de tacrolimusconcentraties is mogelijk	
Hypolipemiërende middelen (HMG-CoA-reductaseremmers)		
Atorvastatine	Een stijging van de atorvastatineconcentraties is mogelijk. Toename van de AUC van verapamil (~ 43 %)	Aanvullende informatie volgt.
Lovastatine	Een stijging van de lovastatineconcentraties is mogelijk. Stijging van de AUC van verapamil (~63%) en van de Cmax (~32%)	

Simvastatine	Toename van de AUC (~ factor 2,6) en de Cmax (~ factor 4,6)	
Serotoninereceptorantagonisten		
Almotriptan	Toename van de AUC (~20%) en de Cmax (~24%) van almotriptan	
Uricosurica		
Sulfinpyrazone	Toename van de verapamilklaring (~ factor 3) na orale toediening. Daling van de biologische beschikbaarheid (~60%)	Mogelijke daling van het hypotensief effect.
Andere cardiovasculaire behandelingen		
Ivabradine	Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd omwille van het toegevoegd hartritmeverlagend effect van verapamil aan ivabradine (zie rubriek 4.3)	
Andere		
Pompelmoessap	Toename van de AUC van R- (~49%) en S- (~37%) verapamil Toename van de Cmax van R- (~75%) en S- (~51%) verapamil	De eliminatiehalfwaardetijd en de nierklaring worden niet beïnvloed. Daarom mag geen pompelmoessap gedronken worden met verapamil.
Sint-janskruid	Daling van de AUC van R- (~78%) en S- (~80%) verapamil met overeenkomstige dalingen van de Cmax	
Aliskiren	Toename van de AUC en Cmax (\approx 2 maal) van aliskiren	

Andere interacties en bijkomende informatie

Antiaritmica, bètablokkers

Wederzijdse potentialisering van de cardiovasculaire effecten (hoge graads AV blok, hoge graads daling van de hartfrequentie, inductie van hartinsufficiëntie en gepotentialiseerde hypotensie). Een studie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat gelijktijdige toediening van verapamil en flecaïnide additieve effecten kan hebben op de reductie van de myocardiale contractiliteit, de verlenging van de AV geleiding, en de verlenging van de repolarisatie.

Antihypertensiva, diuretica, vasodilatoren

Deze geneesmiddelen kunnen het anti-hypertensieve effect verhogen.

Antivirale HIV agentia

Door het metabolisch inhibitorisch potentieel van bepaalde antivirale agentia, zoals ritonavir of amprenavir, kan de plasmaconcentratie van verapamil stijgen. Verapamil moet voorzichtig worden gebruikt of de dosis kan worden verminderd.

Lithium

Toename van de neurotoxiciteit van lithium.

Neuromusculaire blokkers

Klinische gegevens en studies bij dieren suggereren dat de activiteit van neuromusculaire blokkers kan gepotentialiseerd worden. Een daling van de verapamil dosis of van de dosis van de neuromusculaire blokker kan noodzakelijk zijn als deze geneesmiddelen worden geassocieerd.

Acetylsalicylzuur

Het gelijktijdig gebruik van verapamil en acetylsalicylzuur kan de neiging tot bloeden verhogen.

Ethanol (alcohol)

Stijging van de plasmaconcentratie van ethanol.

Inhibitoren van HMG Co-A Reductase ("Statines")

De behandeling met HMG Co-A reductase inhibitoren (bv. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) bij een patiënt die verapamil neemt, zal worden gestart bij de laagst mogelijke dosis en de dosis zal vervolgens worden verhoogd. Indien verapamil moet worden toegediend aan patiënten die reeds worden behandeld

met HMG Co-A reductase inhibitoren (bv. simvastatine, atorvastatine, lovastatine), dient een verlaging van statine-dosis in overweging te worden genomen en de dosis dient te worden aangepast in functie van de cholesterol serumconcentratie.

Fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine worden niet gemetaboliseerd door CYP3A4, een interactie tussen deze geneesmiddelen en verapamil is dus minder waarschijnlijk.

Reserpine en Alfamethyldopa

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen kan lijden tot een verslechtering van de bradycardie.

Digitalis glycosiden

Intraveneuse toediening van verapamil in combinatie met digitalis preparaten werd niet geassocieerd met het voorkomen van ernstige ongewenste effecten. Niettemin, aangezien beide geneesmiddelen de AV geleiding vertragen, is het nodig de patiënten op te volgen op het voorkomen van een AV blok of een buitensporige bradycardie.

Disopyramide

Er zijn geen gegevens over de potentiële interactie tussen verapamil en disopyramide. Daarom dient disopyramide niet toegediend te worden binnen de 48 uren vóór en de 24 uren na toediening van verapamil.

Inhalatieanesthetica

In geval een inhalatieanestheticum geassocieerd wordt met een calciumantagonist, zoals verapamil, dient men voorzichtig te zijn bij het bepalen van de dosering van beide geneesmiddelen om een excessieve cardiovasculaire depressie te vermijden.

Cafeïne

De serumconcentratie van cafeïne is verhoogd bij een gelijktijdige toediening van verapamil

Calcium

Intraveneuse toediening van calcium kan de werking van calciumantagonisten verminderen

Itraconazol

Gelijktijdige toediening van itraconazole kan de serumconcentratie van verapamil verhogen

Dabigatran

Wanneer oraal verapamil samen werd toegediend met dabigatran etexilaat (150 mg), een substraat voor P-glycoproteïne, waren de C_{max} en AUC van dabigatran toegenomen, maar de grootte van deze toename hangt af van de tijd tussen de toedieningen en het type van verapamilpreparaat. Gelijktijdige toediening van 240 mg verapamil met verlengde afgifte en dabigatran etexilaat resulteerde in een verhoogde blootstelling aan dabigatran (toename van de C_{max} met ongeveer 90% en van de AUC met ongeveer 70%). Nauwgezet klinisch toezicht wordt aanbevolen wanneer verapamil wordt gecombineerd met dabigatran etexilaat en met name bij het optreden van bloedingen, in het bijzonder bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie.

Andere direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)

Een hogere absorptie van DOAC's aangezien het P-gp-substraten zijn en ook, indien van toepassing, een geringere eliminatie van DOAC's die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, kunnen de systemische biologische beschikbaarheid van DOAC's verhogen.

Er zijn aanwijzingen van een mogelijk hoger bloedingsrisico, vooral bij patiënten met nog andere risicofactoren (patiënten met nierinsufficiëntie, ouderen, patiënten met ondergewicht en patiënten met polymedicatie). De dosering van het DOAC moet misschien worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met verapamil (zie bijsluiter DOAC voor verdere instructies voor de dosering).

Metformine

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde gegevens beschikbaar van studies bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Lodixal te vermijden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap

Het gebruik van verapamil tijdens het derde trimester van de zwangerschap kan zo nodig worden overwogen.

Verapamil gaat doorheen de placentaire barrière en werd gedetecteerd in navelstrengbloed.

Borstvoeding

Verapamil gaat over in de moedermelk. Verapamil dient enkel gebruikt te worden tijdens de borstvoeding als de behandeling van essentieel belang is voor de gezondheid van de moeder.

Verapamil kan in geïsoleerde gevallen de secretie van prolactine verhogen en galactorrhea veroorzaken.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid.

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

Omwille van zijn hypotensief effect, dat afhankelijk is van de individuele reactie, kan Lodixal een invloed hebben op het reactievermogen en zo op de rijvaardigheid, op het vermogen om machines te bedienen of om te werken in gevaarlijke omstandigheden. Dit geldt vooral bij het begin van de behandeling, bij dosisverhoging, bij overschakeling van een ander geneesmiddel of bij combinatie met alcohol. Lodixal kan de alcoholemie verhogen en de alcoholeliminatie verminderen. Daarom kunnen de effecten van de alcohol versterkt worden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De volgende bijwerkingen werden het vaakst gemeld : hoofdpijn, vertigo, gastro-intestinale stoornissen (nausea, constipatie en abdominale pijn), bradycardie, tachycardie, palpaties, hypotensie, vasomotorische opwellingen, perifeer oedeem en moeheid.

Bijwerkingentabel

De volgende bijwerkingen werden voor verapamil gemeld op basis van gegevens uit klinische studies, geneesmiddelenbewaking na het in de handel brengen en fase IV-studie. Zij worden hierna weergegeven per systeem/orgaanklasse.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bepaalde bijwerkingen werden tijdens klinische studies gemeld met de hieronder weergegeven frequenties. Bepaalde bijwerkingen werden spontaan gemeld tijdens gebruik na het in de handel brengen. Er kan geen frequentie bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens en dus wordt de frequentie geklasseerd als « niet bekend ».

Systeem/ orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperkaliëmie
Endocriene aandoeningen				Stijging van de prolactinespiegel, hypoglykemie en hypokaliëmie. Ook verminderde glucosetolerantie kan voorkomen
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Evenwicht- stoornissen,		Paresthesie, beven	Duizeligheid, agitatie, neuropathie,

	hoofdpijn			extrapiramidaal syndroom, paralyse (tetraparese) ¹ , convulsies
Oogaandoeningen				Visusstoornissen
Psychische stoornissen			Slaperigheid	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	Vertigo
Hartaandoeningen	Bradycardie	Palpataties, tachycardie		AV-blok (Graad I, II, III), hartfalen, sinusarrest, sinusbradycardie, asystolie
Bloedvataandoeningen	Flushing, lage bloeddruk			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Bronchospasme, dyspnoe en longoedeem
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie, nausea	Buikpijn	Braken	Abdominale ongemakken, tandvleeshyperplasie, ileus, diarree
Lever- en galaandoeningen				Cytolytisch en/of cholestatisch leverlijden van immunoallergische oorsprong met klinisch beeld (icterus en/of buikpijn, malaise, koorts) of louter biologisch (transaminasestijging en/of stijging van de alkalische fosfatasen) die omkeerbaar zijn bij stopzetting van de behandeling.
Huid- en onderhuidaandoeningen			Hyperhidrose	Angioedeem (oedeem van Quincke), Stevens-Johnsonsyndroom, erythema multiforme, alopecia, jeuk, pruritus, purpura, maculopapulaire rash, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening en				Artralgie, myasthenia, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Erectiele disfunctie, galactorree, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Moehaid		
Onderzoeken				Stijging van de prolactinespiegels, stijging van de leverenzymen

¹Na de commercialisatie van verapamil, is er één enkel rapport geweest met betrekking tot verlamming (tetraparesie), gelinkt aan het gelijktijdig gebruik van verapamil met colchicine. Deze verlamming werd mogelijk veroorzaakt door de passage van colchicine doorheen de bloed-hersenbarrière en dit omwille van de inhibitie van CYP3A4 en P-gp door verapamil. Zie rubriek Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

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:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Overdosering kan aanleiding geven tot hypotensie, bradycardie (alsook AV blok van hoge graad en sinusaal arrest), hyperglycemie, stupor, metabole acidose, 'acute respiratory distress'-syndroom. Enkele gevallen van overlijden werden gerapporteerd bij een overdosering.

Behandeling

De behandeling van een overdosering zal voornamelijk ondersteunend zijn, hoewel parenterale toediening van calcium, bèta-adrenerge stimulatie en gastro-intestinale irrigatie werden gebruikt bij de behandeling van een verapamil overdosering. Asystolie dient met de gebruikelijke maatregelen behandeld te worden, met inbegrip van bèta-adrenerge agonisten, zoals isoproterenolhydrochloride. Omwille van de verhoogde opname van de formulering met verlengde afgifte, kan het nodig zijn om de patiënten naar observatie te brengen en te hospitaliseren tot 48 uur. Verapamil hydrochloride kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumantagonisten met directe cardiale effecten, derivaten van fenylalkylamine. ATC-code: C08D A 01

Werkingsmechanisme

Verapamil behoort tot de klasse der calciumantagonisten; het remt de Ca^{++} -influx doorheen de trage kanalen (calcium entry blockers) tijdens de depolarisatie van het celmembraan.

Farmacodynamische effecten

Hieruit volgt:

- een verminderd zuurstofverbruik van de hartspier door zijn rechtstreekse inwerking op het calcium afhankelijke ATPase dat het energie-verbruik ter hoogte van de stofwisselingsprocessen in de myocardvezels moduleert en onrechtstreeks door de verlaging van de perifere weerstand (nabelasting). Door zijn dilaterend effect op de kransslagaders verbetert verapamil de coronaire doorstroming.
- een vermindering van de tonus van de gladde vaatmusculatuur die het optreden van coronaire spasmen voorkomt en hoge bloeddrukwaarden verlaagt.
- een uitgesproken antiaritmische werking, voornamelijk bij supraventriculaire stoornissen van het hartritme. Het vertraagt de geleidingstijd in de atrioventriculaire knoop. Hierdoor wordt afhankelijk van de aard der ritmestoornissen, het sinusritme hersteld en/of de kamerfrequentie genormaliseerd.

Deze farmacologische aspecten houden verband met een intracellulaire Ca^{++} -depletie. Verapamil heeft geen invloed op het totaal serum calcium. Verapamil bezit antiaritmische, antiangina en antihypertensieve eigenschappen. Het negatief inotroop effect van verapamil wordt gecompenseerd door de vermindering van de nabelasting.

Pediatrische patiënten:

Toediening van Lodixal mag niet overwogen worden bij kinderen jonger dan 12 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening ondergaat verapamil een snelle first pass metabolisatie in de lever. Meer dan 90% van

de verapamil wordt snel door de dunne darm geabsorbeerd.

Na één enkele toediening van verapamil met onmiddellijke vrijstelling (IR) bedraagt de gemiddelde systemische beschikbaarheid van de ongewijzigde molecule 22% en deze van verapamil met verlengde afgifte (SR) ongeveer 33%, omwille van een sterk first pass effect.

De biologische beschikbaarheid is ongeveer tweemaal hoger bij herhaalde toediening.

De maximale plasmaconcentraties, na orale toediening van de filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte, worden bereikt na 1 tot 2 uur en na vier tot vijf uur voor de vorm met verlengde afgifte.

De piekplasmaconcentratie van nor-verapamil wordt bereikt ongeveer één en vijf uur na toediening van respectievelijk verapamil met onmiddellijke afgifte of met verlengde afgifte. De aanwezigheid van voeding heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van verapamil.

Distributie

Verapamil wordt sterk verdeeld in de weefsels, met een distributievolume tussen 1,8 en 6,8 l/kg bij gezonde personen. De binding aan plasmaproteïnen bedraagt ongeveer 90%.

Biotransformatie

Verapamil wordt sterk gemetaboliseerd. *In vitro* onderzoek van het metabolisme toonde dat verapamil gemetaboliseerd wordt door de iso-enzymen CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18 van de cytochromen P450. Bij gezonde personen ondergaat oraal toegediende verapamilhydrochloride een aanzienlijke levermetabolisatie tot 12 metabolieten, waarvan sporen geïdentificeerd werden. De belangrijkste metabolieten werden geïdentificeerd als verschillende vormen van gedealkyleerde N- en O-metabolieten. Een studie bij honden toonde dat, van deze metabolieten, enkel nor-verapamil merkbare farmacologische effecten heeft (ongeveer 20% van het effect van de moedermolecule).

Eliminatie

Na intraveneuze infusie wordt verapamil op bi-exponentiële wijze geëlimineerd, met een vroegtijdige snelle distributiefase (halfwaardetijd van ongeveer vier minuten) en een tragere terminale eliminatiefase (halfwaardetijd van twee tot vijf uur). Na orale toediening is de eliminatiehalfwaardetijd drie tot zeven uur. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt binnen de 24 uur langs de nieren uitgescheiden en 70% binnen de vijf dagen. Tot 16% van de dosis wordt met de stoelgang uitgescheiden. Ongeveer 3 tot 4% van het geneesmiddel wordt ongewijzigd langs de nieren uitgescheiden. De totale klaring van verapamil is bijna even hoog als het bloeddebiet doorheen de lever, namelijk ongeveer 1l/u/kg (van 0,7 tot 1,3 l/u/kg).

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten: de gegevens over de farmacokinetiek bij pediatrie patiënten zijn beperkt. Na intraveneuze toediening was de gemiddelde halfwaardetijd van verapamil 9,17 uur en bedroeg de gemiddelde klaring 30 l/uur, terwijl deze ongeveer 70l/uur bedraagt bij volwassenen van 70 kg. Het blijkt dat de steady state plasmaconcentraties die na orale toediening bij pediatrie patiënten een beetje lager zijn dan deze bij volwassenen.

Geriatrische patiënten: de ouderdom kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van verapamil toedienend aan hypertensiepatiënten.

De eliminatiehalfwaardetijd kan bij bejaarden verlengd zijn. Er werd vastgesteld dat de antihypertensieve werking van verapamil geen verband houdt met de leeftijd.

Nierinsufficiëntie: Een verminderde nierfunctie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van verapamil. Dit werd aangetoond in vergelijkende studies bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie en personen met gezonde nieren.

Verapamil en nor-verapamil worden niet significant verwijderd door hemodialyse.

Leverinsufficiëntie: de halfwaardetijd van verapamil is verlengd bij patiënten met leverfalen omwille van een verminderde hepatische eliminatie en een groter distributievolume.

Lineariteit/non-lineariteit

De lineariteit werd niet bestudeerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductiestudies bij konijnen en ratten met oraal toegediend verapamil aan doses tot 180 mg/m²/dag en 360 mg/m²/dag (tegenover een maximale aanbevolen orale dagelijkse dosis van 300 mg/m² bij mensen) hebben geen bewijs van teratogeniciteit opgeleverd. Bij ratten bleek een dosis gelijkaardig aan de klinische dosis (360 mg/m²) echter embryocidaal te zijn en de groei en ontwikkeling van de foetus te vertragen. Die effecten traden op bij toxiciteit bij de moederdieren (zoals bleek uit een verminderde voedselconsumptie en gewichtstoename bij de moederdieren).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet: Microkristallijne cellulose – natriumalgiinaat – polyvidone – magnesiumstearaat – gepurifieerd water.

Omhuiling van de tablet: Hypromellose 2910 – Macrogol 400 – Macrogol 6000 – Talk – Titanium dioxide – lak [Quinoleine geel (E104); indigotine (E132)] – Cera E (derog 42 / 481).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren. Bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25 C°).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 30 deelbare tabletten met verlengde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico inhouden voor het milieu. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan EPD bvba/sprl
Terhulpsessesteenweg, 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 139736

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning : 8 januari 1988

B. Datum van laatste verlenging : 09/2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

A. Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken: 03/2022

B. Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 03/2022