

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ISOPTINE 40 mg filmomhulde tabletten  
ISOPTINE 80 mg filmomhulde tabletten  
ISOPTINE 120 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ISOPTINE 40 mg : filmomhulde tabletten met 40 mg verapamilhydrochloride.  
ISOPTINE 80 mg : filmomhulde tabletten met 80 mg verapamilhydrochloride.  
ISOPTINE 120 mg : filmomhulde tabletten met 120 mg verapamilhydrochloride.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

ISOPTINE 40 mg: filmomhulde tabletten.  
ISOPTINE 80 mg: filmomhulde tabletten.  
ISOPTINE 120 mg: filmomhulde tabletten.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Isoptine is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen als symptomatische behandeling van:

- Angina pectoris: chronische stabiele angina, onstabiele en Prinzmetal angina, ook na myocardinfarct.
- Ritmestoornissen: paroxismale supraventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie met tachycardie doch zonder Wolf-Parkinson-White of Lown-Ganong-Levine syndroom, supraventriculaire flutter met snelle geleiding, extrasystolen.  
Om bij patiënten met chronische supraventriculaire fibrillatie langs medicamenteuze weg het sinusritme te herstellen en in stand te houden in combinatie met kinidine, evenals om profylactisch recidief te voorkomen na cardioversie.
- Hypertensie.

Isoptine is geïndiceerd voor gebruik bij adolescenten en kinderen ouder dan 12 jaar als symptomatische behandeling van :

Hartritmestoornissen: supraventriculaire paroxysmale tachycardie

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### Dosering

##### VOLWASSENEN

- Angina pectoris  
De gebruikelijke dosering is 320 tot 360 mg/dag of 4 x 80 mg tot 3 x 120 mg; in sommige ernstige gevallen mag men 4 x 120 mg gebruiken.
- Aritmie  
De dosis zal individueel ingesteld worden tussen 120 en 480 mg/dag, naargelang de reactie van de patiënt, zijn leeftijd en de ernst van de toestand.  
De dosis zal verdeeld worden over de dag, in 3 of 4 innamen.
- Hypertensie  
240 à 480 mg/dag (gemiddeld 360 mg) in 2 à 3 innamen.

## **Bijzondere patiëntengroepen**

### **PEDIATRISCHE PATIENTEN**

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

Vanaf 12 jaar kan orale toediening van ISOPTINE eventueel aanbevolen worden voor de behandeling van supraventriculaire tachycardiën. De dosis bedraagt 40 tot 120 mg 3 maal per dag.

Isoptine mag niet gebruikt worden voor de behandeling van angina pectoris of van hypertensie bij pediatrische patiënten.

### **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 3 x 40 mg verapamil 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, 1 tot 2 tabletten (of 40 mg) 3-maal daags.

### **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.
- AV-blok van graad II of III, behalve bij patiënten met een pacemaker.
- Sinusknoopsyndroom (bradycardie-tachycardie syndroom), behalve bij patiënten met een pacemaker.
- Congestieve hartinsufficiëntie.
- Supraventriculaire fibrillatie/flutter supraventriculaire gepaard gaande met een pre-excitatiesyndroom, bijvoorbeeld het Wolf-Parkinson-White of Lown-Ganong-Levine syndroom.
- Combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5)

## **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 asymptomatische 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 inam 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 ejectiefractie 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 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.

## Leverinsufficiëntie

Met omzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstig leverfalen (zie ook 'Leverinsufficiëntie' in de rubriek «Dosering»).

## 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 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

In vitro metabolisatiestudies hebben aangetoond dat verapamil gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Er is aangetoond dat verapamil een inhibitor is van het enzym CYP3A4 en van glycoproteïne P (P-gp). Klinisch significante interacties werden gerapporteerd met inhibitoren van CYP3A4, welke een verhoging van de verapamil plasmaconcentraties veroorzaakten, en met inductoren van CYP3A4, welke een verlaging van de verapamil plasmaconcentraties 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.

<b>Mogelijke interacties in verband met enzymen van het cytochroom P450-systeem</b>		
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Potentieel effect op verapamil of het samen toegediend geneesmiddel</b>	<b>Commentaar</b>
<b>Alfablokkers</b>		
Prazosine	Toename van de C <sub>max</sub> (~40%) van prazosine, zonder effect op de halfwaardetijd	Additief hypotensief effect
Terazosine	Toename van de AUC (~24%) en de C <sub>max</sub> (~25%) van terazosine	
<b>Antiarritmica</b>		
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
<b>Antiastmatica</b>		
Theofylline	Daling van de theofylline-excretie (~20%) na orale en systemische toediening	De verminderde excretie is beperkter bij rokers (~11%)
<b>Anticonvulsiva/anti-epileptica</b>		
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	
<b>Antidepressiva</b>		
Imipramine	Toename van de AUC van imipramine (~15%)	Geen effecten op de concentratie van de actieve metaboliet, desipramine
<b>Antidiabetica</b>		
Glyburide	Toename van de Cmax (~28%) en de AUC (~26%) van glyburide	
<b>Geneesmiddelen tegen jicht</b>		
Colchicine	Toename van de AUC van colchicine (~ 2,0 keer) en van de piekconcentratie (Cmax) (~1,3 keer)	De dosis colchicine verminderen (zie bijsluiter van colchicine)
<b>Antibacteriële middelen</b>		
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	
<b>Antineoplastica</b>		
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
<b>Barbituraten</b>		
Fenobarbital	Toename van de verapamilklaring (~ factor 5) na orale toediening	
<b>Benzodiazepines en andere anxiolytica</b>		
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)	
<b>Bètablokkers</b>		
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	
<b>Hartglycosiden</b>		
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 <sub>ss</sub> (~44%) en van de AUC (~50%) van digoxine	De dosis digoxine verminderen. Zie ook rubriek « Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik »
<b>H2-receptorantagonisten</b>		
Cimetidine	Toename van de AUC van R- (~25%) en S- (~40%) verapamil met een overeenkomstige daling van de eliminatie van R- en S-verapamil	
<b>Immunologische middelen/Immunosuppressiva</b>		
Cyclosporine	Toename van de AUC, C <sub>ss</sub> 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	
<b>Hypolipemiërende middelen (HMG-CoA-reductaseremmers)</b>		
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)	
<b>Serotoninereceptorantagonisten</b>		
Almotriptan	Toename van de AUC (~20%) en de Cmax (~24%) van almotriptan	
<b>Uricosurica</b>		
Sulfipyrazone	Toename van de verapamilklaring (~ factor 3) na orale toediening. Daling van de biologische beschikbaarheid (~60%)	Mogelijke daling van het hypotensief effect.
<b>Andere cardiovasculaire behandelingen</b>		
Ivabradine	Gelijktijdig gebruik met ivabradine is gecontra-indiceerd omwille van het toegevoegd hartritmeverlagend effect van verapamil aan ivabradine (zie rubriek 4.3)	
<b>Andere</b>		
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 (≈ 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.

Asymptomatische bradycardie (36 slagen/ minuut) met een multifocaal atriaal ritme werd waargenomen bij een patiënt die gelijktijdig oogdruppels op basis van timolol (een bètablokker) en oraal verapamilhydrochloride kreeg.

### ***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, kunnen de plasmaconcentraties van verapamil stijgen. Verapamil moet voorzichtig worden gebruikt of de dosis kan worden verminderd.

### ***Lithium***

Er is melding gemaakt van een verhoogde gevoeligheid voor de effecten van lithium (neurotoxiciteit). Patiënten die deze twee geneesmiddelen krijgen, moeten dus onder nauwlettend toezicht staan.

### ***Neuromusculaire blokkers***

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

### ***Acetylsalicylzuur***

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

### ***Ethanol (alcohol)***

Stijging van de plasmaconcentraties van ethanol

### ***Inhibitoren van HMG-CoA reductase ("Statines")***

De behandeling met HMG-CoA reductase inhibitoren (bv. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) bij een patiënt die verapamil neemt, moet met de laagst mogelijke dosis worden gestart en de dosis zal vervolgens worden verhoogd. Indien verapamil moet worden toegediend aan patiënten die reeds met HMG-CoA reductase inhibitoren (bv. simvastatine, atorvastatine, lovastatine) worden behandeld, dient een verlaging van statinedosis in overweging te worden genomen en de dosis dient te worden aangepast in functie van de cholesterol serumconcentraties.

Fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine worden niet gemetaboliseerd door CYP3A, een interactie tussen deze geneesmiddelen en verapamil is dus minder waarschijnlijk.

### ***Reserpine en alfamethyldopa***

Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen kan een verslechtering van de bradycardie veroorzaken.

### ***Disopyramide***

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

### ***Inhalatieanesthetica***

Wanneer een inhalatieanestheticum gecombineerd 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.

### ***Itraconazol***

Gelijktijdige toediening van itraconazol kan de serumconcentraties van verapamil verhogen.

### ***Dabigatran***

Wanneer oraal verapamil samen werd toegediend met dabigatran etexilaat (150 mg), een substraat voor P-glycoproteïne, waren de C<sub>max</sub> en AUC van dabigatran toegenomen, maar de grootte van deze toename hangt af van de tijd tussen de toedieningen en het type van verapamilpreparaat. Wanneer 120 mg verapamil met onmiddellijke afgifte werd toegediend 1 uur voor inname van één enkele dosis dabigatran

etexilaat, was de Cmax van dabigatran toegenomen met ongeveer 180% en de AUC met ongeveer 150%. Er werd geen interactie van betekenis waargenomen wanneer verapamil 2 uur na dabigatran etexilaat werd toegediend (toename van de Cmax met ongeveer 10% en van de AUC met ongeveer 20%). 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 bleedingsrisico, 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 Isoptine te vermijden tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap.

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

Verapamil gaat doorheen de placentabarière en werd gedetecteerd in navelstrengbloed.

#### Borstvoeding

Verapamil wordt uitgescheiden 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 het vermogen om machines te bedienen**

Omwille van zijn hypotensief effect, dat afhankelijk is van de individuele reactie, kan Isoptine 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. Isoptine 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, palpitaties, hypotensie, vasomotorische opwellingen, perifere 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 ».

<b>Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperkaliëmie
Endocriene aandoeningen				Stijging van de prolactinespiegel, hypoglykemie en hypokaliëmie. Ook verminderde glucosetolerantie kan voorkomen
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Evenwichtstoornissen, hoofdpijn		Paresthesie, beven	Duizeligheid, agitatie, neuropathie, extrapiramidaal syndroom, paralyse (tetraparese) <sup>1</sup> , convulsies
Oogaandoeningen				Visusstoornissen
Psychische stoornissen			Slaperigheid	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus	Vertigo
Hartaandoeningen	Bradycardie	Palpaties, tachycardie		AV-blok (Graad I, II, III), hartfalen, sinusarrest, sinusbradycardie, asystolie
Bloedvataandoeningen	Flushing			
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 bindweefselaandoeningen				Artralgie, myasthenia, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen				Nierinsufficiëntie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Erectiele disfunctie, galactorree, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Moeheid		
Onderzoeken				Stijging van de prolactinespiegels, stijging van de leverenzymen

<sup>1</sup>Nadat verapamil in de handel werd gebracht, is er één enkele melding van paralyse (tetraparesie) geweest bij gelijktijdig gebruik van verapamil en colchicine. Deze paralyse werd mogelijk veroorzaakt door de passage van colchicine doorheen de bloed-hersenbarrière wegens de remming van CYP3A4 en van 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

1000 Brussel

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering kan aanleiding geven tot hypotensie, bradycardie (alook hogegraads AVblok en sinusarrest), hyperglykemie, stupor, metabole acidose, 'acute respiratory distress'-syndroom. Enkele gevallen van overlijden werden gerapporteerd bij een overdosering.

### Behandeling

De behandeling van een overdosering dient voornamelijk ondersteunend te zijn, hoewel parenterale toediening van calcium, bèta-adrenerge stimulatie en gastro-intestinale irrigatie gebruikt zijn bij de behandeling van een overdosering met verapamil. Asystolie dient met de gebruikelijke maatregelen behandeld te worden, met inbegrip van bèta-adrenerge agonisten, zoals isoproterenolhydrochloride. Verapamilhydrochloride kan niet geëlimineerd worden door 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 van de calciumantagonisten; het remt de Ca<sup>++</sup>-influx doorheen de trage kanalen (calcium entry blockers) tijdens de depolarisatie van het celmembran.

#### Farmacodynamische effecten

Hieruit volgt:

- een verminderd zuurstofverbruik van de hartspier door zijn rechtstreekse inwerking op het calciumafhankelijke ATP-ase dat het energieverbruik 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 de bloeddruk verlaagt.
- een uitgesproken antiaritmische werking, voornamelijk bij supraventriculaire stoornissen van het hartritme. Het vertraagt de geleidingstijd in de AV-knoop en zo wordt, afhankelijk van de aard van de ritmestoornissen, het sinusritme hersteld en/of de hartfrequentie genormaliseerd.

Deze farmacologische aspecten houden verband met een intracellulaire  $\text{Ca}^{++}$ -depletie. Verapamil heeft geen invloed op het totaal serumcalciumgehalte.

Verapamil bezit antiaritmische, antiangina en antihypertensieve eigenschappen.

Het negatief inotropo effect van verapamil wordt gecompenseerd door de vermindering van de nabelasting.

#### Pediatrische patiënten:

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

Er is enkel een aanbevolen dosering voor de behandeling van supraventriculaire tachycardie (zie rubriek 4.2)

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Verapamilhydrochloride is een racemisch mengsel van gelijke delen van het R- en S-enantiomeer. Verapamil wordt sterk gemetaboliseerd. Nor-verapamil, een van de 12 metabolieten die in de urine teruggevonden worden, staat in voor 10 tot 20% van de farmacologische effecten van verapamil en vertegenwoordigt 6% van het uitgescheiden geneesmiddel. De steady state plasmaconcentraties van nor-verapamil en van verapamil zijn vergelijkbaar. De evenwichtstoestand na meerdere eenmaal daagse toedieningen worden bereikt na drie tot vier dagen.

#### 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**

*Pediatri sche patiënten:* de gegevens over de farmacokinetiek bij pediatri sche 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 pediatri sche patiënten een beetje lager zijn dan deze bij volwassenen.

*Geriatrische patiënten:* de ouderdom kan een invloed hebben op de farmacokinetiek van verapamil toegediend 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/m<sup>2</sup>/dag en 360 mg/m<sup>2</sup>/dag (tegenover een maximale aanbevolen orale dagelijkse dosis van 300 mg/m<sup>2</sup> bij mensen) hebben geen bewijs van teratogeniciteit opgeleverd. Bij ratten bleek een dosis gelijkaardig aan de klinische dosis (360 mg/m<sup>2</sup>) 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**

ISOPTINE 40 mg filmomhulde tabletten:

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat / Microkristallijne cellulose / Watervrij colloïdaal siliciumdioxide / Natriumcroscarmellose / Magnesiumstearaat / Methylhydroxypropylcellulose / Natriumlaurylsulfaat / Macrogol 6000 / Talk / Titaniumdioxide E171.

ISOPTINE 80 mg filmomhulde tabletten:

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat / Microkristallijne cellulose / Watervrij colloïdaal siliciumdioxide / Natriumcroscarmellose / Magnesiumstearaat / Methylhydroxypropylcellulose / Natriumlaurylsulfaat / Macrogol 6000 / Talk / Titaniumdioxide E171.

ISOPTINE120 mg filmomhulde tabletten:

Calciumwaterstoffosfaat dihydraat / Microkristallijne cellulose / Watervrij colloïdaal siliciumdioxide / Natriumcroscarmellose / Magnesiumstearaat / Methylhydroxypropylcellulose / Natriumlaurylsulfaat / Macrogol 6000 / Talk / Titaniumdioxide E171.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

Houdbaarheidstermijn: 3 jaar

Zie de vervaldatum die op de verpakking staat vermeld (EXP: maand/jaar). De vervaldatum is de laatste dag van de vermelde maand.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaar het geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen.  
Bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25°C).

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

ISOPTINE 40 mg filmomhulde tabletten: dozen met 30, 50, 100 en 150 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen (PVC/Alu)

ISOPTINE 80 mg filmomhulde tabletten: dozen met 50 en 100 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen (PVC/Alu)

ISOPTINE 120 mg filmomhulde tabletten: dozen met 50, 60, 63, 100 en 126 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen (PVC/Alu);

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

#### **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**

Viatrix Healthcare  
Terhulpsessesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ISOPTINE 40 mg filmomhulde tabletten: BE 083535  
ISOPTINE 80 mg filmomhulde tabletten: BE 083194  
ISOPTINE 120 mg filmomhulde tabletten: BE 125675

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:  
ISOPTINE 40 mg filmomhulde tabletten: 3 juni 1966  
ISOPTINE 80 mg filmomhulde tabletten: 8 januari 1988  
ISOPTINE 120 mg filmomhulde tabletten: 1 februari 1984

Datum van laatste verlenging: 13 november 2006

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van de laatste herziening van de samenvatting van de productkenmerken: 02/2023  
Datum van goedkeuring van de samenvatting van de productkenmerken: 04/2023