

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk (ZH), telefoon 070-407007. Abonnementen: telefoon 070-406477

Jaargang 22, nr 3

27 februari 1988

## GENEESMIDDELEN MET GEREGULEERDE AFGIFTE\*

### INLEIDING

Geneesmiddelen worden één of meermalen per dag toegediend met als doel gedurende kortere of langere tijd een effectieve spiegel in het lichaam te bereiken. Bij herhaald doseren kan een zogenaamde 'steady state' ontstaan die afhankelijk is van de frequentie van doseren, de dosis, de farmacokinetische beschikbaarheid en de farmacokinetische eigenschappen van het geneesmiddel. Om de geneesmiddelenconcentratie in een 'steady state' binnen de gewenste (therapeutische) top- en dalconcentratie te houden is telkens een nieuwe dosis nodig.

Wanneer het geneesmiddel wordt toegediend in de vorm van een preparaat met gereguleerde afgifte kan gedurende een langere tijd een effectieve spiegel worden bereikt. Het geneesmiddel moet dan wel geleidelijk beschikbaar komen om toxische concentraties te vermijden.

Depotpreparaten voor parenteraal gebruik zijn reeds lang bekend. Daarnaast is de afgelopen drie decennia een groot aantal geneesmiddelen met gereguleerde afgifte voor oraal gebruik op de markt gebracht; recentelijk zijn pleisters voor transdermaal gebruik geïntroduceerd. Deze formuleringen beogen in het algemeen een verlenging van het therapeutisch effect ten opzichte van de conventionele vorm. In dit artikel zal met name de plaats van de oraal te gebruiken preparaten worden besproken.

### TERMINOLOGIE

In de literatuur<sup>1-5</sup> en in de produktinformatie worden vele termen gebruikt om een depotwerking aan te geven: 'retard', 'vertraagde afgifte', 'gereguleerde afgifte', 'depotpreparaat', 'herhaalde afgifte' en in de Engelstalige literatuur 'sustained release', 'slow release', 'repeat action', 'prolonged action', 'long acting' enzovoort. Sommige termen beschrijven het beoogde doel, namelijk een verlengde werking; andere termen hebben betrekking op het mechanisme van afgifte van het geneesmiddel. In de Engelstalige literatuur wordt een onderverdeling voorgesteld in 'sustained release', 'prolonged action' en 'repeat action',<sup>1</sup> waarbij deze termen afzonderlijk zijn gedefinieerd. In

Nederland worden de preparaten voor oraal gebruik geclassificeerd als tabletten en capsules met gereguleerde afgifte,<sup>6</sup> waarbij geen onderscheid wordt gemaakt in mechanisme van afgifte of het eventuele effect.

Tabletten met gereguleerde afgifte zijn in de 8e uitgave van de Nederlandse Farmacopee beschreven als 'omhulde' of 'niet-omhulde' tabletten die speciale hulpstoffen bevatten of een speciale bereidingswijze ondergaan, of waarop beide kunstgrepen zijn toegepast om de snelheid van afgifte van het werkzame bestanddeel of de werkzame bestanddelen in het maagdarmkanaal te wijzigen. De tabletten zijn doorgaans bedoeld om een verlengde werking van het geneesmiddel te verkrijgen. De speciale eigenschappen moeten op het etiket zijn vermeld.

De preparaten voor parenteraal gebruik met verlengde werking zijn niet geclassificeerd. Hier worden deze preparaten aangeduid als depotpreparaten voor parenteraal gebruik.

### VOOR- EN NADELEN

Het gebruik van preparaten met gereguleerde afgifte en van depotpreparaten heeft als voordeel dat gedurende een langere tijd een - binnen bepaalde grenzen - constante geneesmiddelspiegel ('steady state') in het lichaam wordt gehandhaafd. Een geleidelijke geneesmiddelafgifte kan in sommige gevallen bovendien lokale irritatie voorkómen. Hoge piekconcentraties, die soms bijwerkingen veroorzaken of tijdelijk een toxisch niveau bereiken, kunnen tevens worden vermeden.

Verder is het een voordeel dat het aantal doseringen geringer is dan bij de conventionele toedieningsvormen. Dit bevordert de therapietrouw en vermindert het aantal verpleegkundige handelingen.

Een nadeel is dat de dosering minder flexibel is ten aanzien van de individuele behoefte van de patiënt. Verder kan bij een defect aan het preparaat of bij onjuist gebruik (kauwen!) de totale dosis in één keer beschikbaar komen ('dose-dumping') met als mogelijke gevolg bijwerkingen, zoals irritatie van het maagdarmkanaal en/of

toxische spiegels. Bovendien zal, wanneer excessieve doses zijn ingenomen, nog lang nadat het preparaat de maag heeft verlaten grote hoeveelheden van het geneesmiddel worden afgegeven. Tenslotte kan de - per patiënt wisselende - invloed van pH en motiliteit van het maagdarmkanaal en van voedsel door de langere verblijfsduur van het geneesmiddel zich des te meer laten gelden. Hierdoor kan de biologische beschikbaarheid meer variabel zijn dan bij een conventionele toedieningsvorm.

## VOORWAARDEN

Onafhankelijk van genoemde voor- en nadelen is het slechts voor een beperkt aantal geneesmiddelen zinvol dan wel mogelijk een preparaat met gereguleerde afgifte of een depotpreparaat voor parenteraal gebruik te ontwikkelen.<sup>1-5</sup>

Uiteraard moet er een verband bestaan tussen plasmaspiegels en biologisch effect van het geneesmiddel en moet ook een langdurig, continu effect gewenst zijn. Verder mogen ook geen essentiële veranderingen optreden in de farmacodynamische eigenschappen ervan. Het is niet zinvol geneesmiddelen die onregelmatig of in een beperkt deel van de darm (bv. ijzerpreparaten (?)) worden geresorbeerd te verwerken in een orale toedieningsvorm met gereguleerde afgifte. Sterk werkzame geneesmiddelen of geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte die nauwkeurig en met niet te veel spreiding moeten worden gedoseerd (bv. digoxine) zijn niet geschikt. Geneesmiddelen die in relatief grote hoeveelheden worden gegeven (bv. sulfonamiden) kunnen om praktische redenen niet worden verwerkt.

Een belangrijk criterium is de biologische halfwaardetijd. Voor geneesmiddelen met een intrinsiek lange halfwaardetijd (>12 uur) is een formulering met gereguleerde afgifte niet nodig;<sup>5</sup> immers de spiegel kan bij een redelijke doseerfrequentie gedurende een voldoende lange tijd in het therapeutische gebied worden gehandhaafd. Wanneer de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) kort is en een redelijk constante spiegel is gewenst, is een frequente dosering vereist. Om binnen een schommeling van de plasmaspiegel van circa 25% te blijven moet een doseerinterval ( $\Delta t$ ) worden gekozen dat zich laat benaderen door de volgende formule:

$\Delta t = t_{max} + \frac{1}{3} \times t_{1/2}$ , waarbij  $t_{max}$  de tijd is waarop de maximumspiegel wordt bereikt.<sup>7</sup> Met deze formule is af te leiden dat bij een halfwaardetijd van minder dan acht uur en met als uitgangspunt dat de maximale spiegel binnen 2-4 uur wordt bereikt, de doseerfrequentie vier of meer keer per dag zal zijn om een redelijk constante spiegel te verkrijgen. Voor geneesmiddelen met een korte halfwaardetijd kan het dus zinvol zijn een formulering met gereguleerde afgifte te ontwikkelen.

Verder is het niet zinvol geneesmiddelen, waarvan een kortdurend direct effect is gewenst, te verwerken in een vorm met gereguleerde afgifte. Tenslotte zijn er ook voorwaarden te noemen

van de kant van de patiënt: deze moet in staat zijn de toedieningsvorm in zijn geheel in te nemen. Uitzonderingen hierop zijn toedieningsvormen die in kleinere eenheden uiteenvallen. Obstructies (door welke oorzaak dan ook) van het maagdarmkanaal vormen in elk geval een contra-indicatie.

## MECHANISME

Zonder te streven naar volledigheid worden drie mechanismen besproken die in het algemeen worden toegepast om een depotwerking te verkrijgen.

### 1. FYSIOLOGISCH

Door toevoeging van fysiologisch actieve hulpstoffen aan een geneesmiddel kan de eliminatie worden vertraagd en daardoor de werking worden verlengd. Secretieremming in de nier, enzymremming en vasoconstrictie zijn mechanismen die een praktische toepassing hebben gevonden. Probenecide (Benemid®) remt de tubulaire secretie van een aantal stoffen, onder andere van penicillinen waardoor de plasmaspiegel wordt verhoogd.

Benserazide en carbidopa zijn perifere dopa-decarboxylaseremmers die in combinatie met levodopa worden gegeven om de perifere afbraak van levodopa te remmen (Madopar®, Sinemet®). Vasoconstrictie, veroorzaakt door epinefrine (adrenaline) verlengt de werking van een lokaal anaestheticum.

Dit aspect valt echter buiten de opzet van dit artikel en wordt hier verder niet besproken.

### 2. CHEMISCH

Sommige geneesmiddelen kunnen worden gekoppeld aan hulpstoffen, waarbij verbindingen ontstaan met een langzame afgifte van de werkzame stof. Een voorbeeld is protamine-insuline. Ook voor oraal gebruik zijn geneesmiddelen beschikbaar die pas na splitsing het werkzame bestanddeel afgeven waardoor een uitgestelde werking kan worden verkregen.

### 3. FARMACEUTISCH-TECHNOLOGISCH

Voor oraal gebruik is een groot aantal preparaten geotrooieerd waarvan de werking is verlengd door aanpassing van de formulering. De meest voorkomende principes (vereenvoudigd weergegeven) zijn:

*Granules met vertraagde afgifte in capsules en tabletten*

Eén van de eerst ontwikkelde formuleringen met een verlengde werking is de Spansule. Dit is een preparaat waarin het werkzame bestanddeel zich bevindt in granules die vaak zijn omgeven door een coating. Door de coating te variëren ontstaan korrels die het werkzame bestanddeel met verschillende snelheid afgeven. De korrels kunnen tot een tablet worden verwerkt (bv. Pharphylline®) of in een capsule worden afgeleverd (bv. Somophylline®).

### *Matrixtabletten*

Geneesmiddelen kunnen worden ingebed in een matrix van vet of van polymeren. Het geneesmiddel kan dan door erosie vrijkomen (Slow-K 600®) of na bevochtiging oplossen en via de dan gevormde fijne kanaaltjes uit de matrix stromen (durette- en gradumetprincipe). In het laatste geval blijft de matrix meestal intact en verlaat met de faeces het lichaam (bv. Theograd® en Ferro-gradumet®).

De matrix kan weer omgeven zijn met een vertragende barrière (Complamin Retard®) of met een laag waaruit één van de bestanddelen of een deel van de dosis direct wordt afgegeven. Een voorbeeld van deze laatste is Pro-Actidil®.

### *Tabletten met herhaalde werking*

Dit zijn tabletten die twee of meer enkelvoudige doseringen bevatten, die na elkaar beschikbaar komen, meestal in de vorm van een langzaam oplopende kern met een snel oplopend omhulsel. Hierbij ontstaan wel één of meer piekconcentraties. Een voorbeeld van dit principe is het preparaat Polaramine Repetab®.

### *Geneesmiddelafgifte door osmose*

Het geneesmiddel bevindt zich in een osmotisch actieve kern omgeven door een semipermeabele wand voorzien van een kleine opening. De wand is doorlaatbaar voor water. Na het innemen wordt water aangezogen door de wand heen en lost het geneesmiddel op. Zolang water wordt aangezogen, wordt - door toeneming van de druk - gedurende enige tijd een constante stroom met geneesmiddel afgegeven. Een voorbeeld van een dergelijk systeem is Indosmos. Dit preparaat is enige tijd op de markt geweest, maar is uit de handel genomen omdat de capsule kon blijven steken in het maagdarmkanaal waardoor plaatselijk een hoge concentratie van indometacine en mogelijk ook van aanwezige K<sup>+</sup>-ionen kon ontstaan met als gevolg ulceratie en bloeding.

### *Maagsapresistente tabletten en capsules*

Door tabletten of capsules te omgeven met een maagsapresistente laag wordt beoogd de werking uit te stellen doordat de werkzame stof pas na passage van de maag vrijkomt. Meestal wordt dit principe toegepast bij geneesmiddelen die irriterend zijn voor de maag. De werking is niet verlengd maar treedt later in. Ook kan van dit principe gebruik worden gemaakt om de werkzame stof in een bepaald deel van het maagdarmkanaal te laten vrijkomen (bv. Asacol®).

### *Ionenwisselaar*

Door uitwisseling van in de maagdarmvloei stof aanwezige ionen met aan een hars gebonden geneesmiddel wordt het geneesmiddel vrijgegeven (bv. Liquifer®).

Verder zijn er voor parenteraal gebruik emulsies en suspensies van geneesmiddelen in olie en water. Tenzij het geneesmiddel is gekoppeld aan een macromolecuul (zie onder punt 2) is de depotwerking kort. Andere voorbeelden zijn implanterbare tabletten.

Tenslotte zijn er kralen die extreem langzaam een antibioticum afgeven (bv. gentamicine) en die lokaal in of rondom een wond worden aan-

gebracht (Gebu 1986; 20: nrs 7 en 8). Gedurende enige weken bestaat lokaal een hoge antibioticumconcentratie terwijl de totale plasmaconcentratie laag blijft.

## INFORMATIE AAN DE PATIENT

Aan de patiënt moet in het daarvoor in aanmerking komende geval worden meegedeeld dat de tablet of capsule niet mag worden gekauwd of gebroken om de gereguleerde afgifte te waarborgen. Bij sommige matrixtabletten behoort de patiënt ervan op de hoogte te worden gebracht dat het omhulsel in de faeces verschijnt.

*Voedsel kan invloed hebben op de beschikbaarheid van geneesmiddelen (Gebu 1986; 20: nr 4). Juist bij preparaten met gereguleerde afgifte is het daarom nodig deze zoveel mogelijk op dezelfde tijdstippen in relatie tot de maaltijd in te nemen en de aanwijzingen in de bijsluiter op te volgen.*

## BESCHOUWING

De ontwikkeling van preparaten met gereguleerde afgifte is ontegenzeggelijk een aanwinst. Met name depotpreparaten voor parenteraal gebruik zijn nuttig gebleken. Deze toedieningsvorm is echter om farmaceutisch-technische redenen beperkt tot een selecte groep geneesmiddelen. Voor oraal gebruik zijn momenteel ongeveer 100 preparaten met gereguleerde afgifte op de markt; therapeutische voordelen zijn de verlengde werking en/of minder bijwerkingen. Dit geldt echter slechts voor een deel van de preparaten; een aantal preparaten is waarschijnlijk overbodig. Eerder is besproken welke criteria de relevantie van deze preparaten bepalen.

Een belangrijke factor is de biologische halfwaardetijd. Wanneer het geneesmiddel een lange halfwaardetijd heeft of wanneer er een vergelijkbaar geneesmiddel is met een lange halfwaardetijd biedt een preparaat met gereguleerde afgifte meestal geen voordelen en is vaak duurder.

Voorbeelden van geneesmiddelen die vanwege de korte halfwaardetijd geschikt zijn om te worden verwerkt in een toedieningsvorm met gereguleerde afgifte zijn theofylline, morfine, kinidine, disopyramide, ritodrine en  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen bij angina pectoris en bij aritmieën.<sup>5</sup>

Preparaten met gereguleerde afgifte zijn meestal overbodig voor antihistaminica en antidepressiva omdat vanwege de lange halfwaardetijd een frequente dosering niet nodig is,<sup>5</sup> verder ook voor  $\beta$ -blokkerende stoffen bij hypertensie doordat voor bloeddrukverlaging de duur van het effect vaak langer is dan op grond van de halfwaardetijd kan worden voorspeld.

In een aantal gevallen heeft een formulering met gereguleerde afgifte niet zozeer als voordeel dat een verlengde werking wordt verkregen, maar dat er minder bijwerkingen zijn. Dit kan bijvoorbeeld gelden voor kaliumchloride. Hierbij heeft

een toedieningsvorm die uiteenvalt in kleine deeltjes het minste risico voor maagdarmlaesies.<sup>6</sup> Waarschijnlijk is ook voor natriumvalproaat in een gereguleerde afgiftevorm het belangrijkste voordeel dat minder bijwerkingen optreden.<sup>7</sup> Wanneer om maagirritatie te voorkómen een uitgestelde werking nodig is kan een gereguleerde afgifte onnodig ingewikkeld zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval bij Rhonal® (acetylsalicylzuur) dat geen voordelen heeft boven carbasalaatcalciumpoeders FNA (of Ascal®).

IJzerpreparaten met gereguleerde afgifte zijn meestal overbodig doordat ze niet duidelijk effectiever zijn dan conventionele ijzerpreparaten. Sommige patiënten ondervinden echter minder maagdarmbeswaren alhoewel in het algemeen ook conventionele preparaten goed worden verdragen.<sup>5 9-11</sup>

De ratio van organische nitraatpreparaten met gereguleerde afgifte wordt wegens de eventuele ontwikkeling van tolerantie in de literatuur ter discussie gesteld doch een definitieve conclusie is tot op heden niet te trekken.<sup>12</sup> In hoeverre het gebruik van lithiumtabletten met vertraagde afgifte van voordeel is, is eveneens nog een punt van discussie,<sup>13</sup> (Gebu 1984; 18: nr 5).

In de praktijk spelen verder factoren, zoals voedsel, motiliteit van het maagdarmkanaal en de pH een belangrijke rol. De maagpassage kan variëren van een half tot 10 uur en de verblijfsduur in de dunne darm van drie tot acht uur.<sup>3</sup> Het is de vraag in hoeverre de fabrikant hiermee rekening heeft gehouden bij het testen van de formulering. Momenteel wordt onderzoek gedaan naar de invloed van voedsel op de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen. Te verwachten is dat een toedieningsvorm, die na het innemen uiteenvalt in kleine deeltjes met gereguleerde afgifte, door de grotere verspreiding minder wordt beïnvloed door voedsel dan een eenvoudige dosering. Voor theofylline is dit onlangs

beschreven.<sup>14</sup> Een toedieningsvorm die uiteenvalt in kleine eenheden is ook geschikt om te worden toegevoegd aan voeding zonder dat de retardwerking verloren gaat.

In de tabel worden de tabletten en capsules met gereguleerde afgifte weergegeven die op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn (gegevens KNMP Databank, Den Haag). Tevens is in deze tabel aangegeven welk mechanisme van gereguleerde afgifte is gebruikt volgens de eerder in dit artikel genoemde indeling, voorzover deze gegevens waren te achterhalen. Ook is op grond van de eerder genoemde criteria zo mogelijk een uitspraak gedaan over de zin van de desbetreffende preparaten.

## TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

In de toekomst zal de gereguleerde afgifte zich verder ontwikkelen en zullen meer geavanceerde preparaten op de markt komen. Betrekkelijk nieuw zijn de reeds eerder genoemde gentamicinekrallen en pleisters met systemische werking. De nitroglycerinepleister is door sommige auteurs ter discussie gesteld vanwege de waargenomen ontwikkeling van tolerantie en te korte werkingsduur.<sup>12 15</sup> Verder is er een pleister met scopolamine en zijn pleisters met clonidine en met estradiol in ontwikkeling.<sup>16</sup>

Ook zijn er pompsystemen beschikbaar zowel extern te dragen als implanteerbaar (o.a. voor insuline). In de (verre) toekomst zullen deze systemen mogelijk kunnen worden gekoppeld aan een zogenaamde biosensor waardoor, afhankelijk van de behoefte, een hoeveelheid geneesmiddel wordt afgegeven.

In bijzondere farmacotherapeutische situaties kunnen deze ontwikkelingen een plaats krijgen naast eenvoudige conventionele vormen.

*Literatuurlijst op aanvraag verkrijgbaar*

*Trefwoorden:* geneesmiddelen met: gereguleerde afgifte, vertraagde afgifte, herhaalde afgifte, retardpreparaten, depotpreparaten, farmacokinetiek, beschikbaarheid

## GENEESMIDDELENBULLETIN

### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Rijswijk  
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Prof. dr C.J. de Groot, Amsterdam  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Dr A.L.M. Kerremans, Helmond  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden  
Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Bilthoven  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

*Redactiecommissie:* Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukés (adv. lid), Koppenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Prof. dr J. Lubsen (adv. lid), Rotterdam; Prof. dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

*Redactiestal/-secretariaat:* Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

*Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever*

ISSN: 0304-4629

TABEL PREPARATEN MET GEREGLIEERDE AFGIFTE					
Merknaam ®	Stofnaam	Toedieningsvorm	Type	Opm.	
Adalat retard	nifedipine	tabl. 20 mg	langzaam oplosende kristalvorm	±	
Adelphan-Esidrex K	reserpine + dihydraalazine + hydrochloorthiazide + kaliumchloride	drag. 0,1 mg 10 mg 10 mg 600 mg	matrix	--	
Anafranil Retard	clomipramine	tabl. 75 mg	matrix	-	
Anauzan	metoclopramide	caps. 14,2 mg	granules (gecoat)		
Antrenyl Duplex	oxyfenonium	drag. 10 mg	snel oplosend omhulsel en langzaam oplosende kern		
Aptine Durette	alprenolol	tabl. 200 mg	matrix	+*	
Artane	trihexyfenidyl	caps. 5 mg	granules (gecoat)		
Asacol	5-aminosalicylzuur	tabl. 400 mg	gecoat	+	
Bellergal Retard	ergotamine + belladonna-alkaloiden + fenobarbital	tabl. 0,3 mg 0,1 mg 20 mg		--	
Bricanyl retard	terbutaline	tabl. 5 mg	matrix		
Catapresan Perlongetten	clonidine	caps. 0,25 mg	granules (gecoat)		
Cedocard Retard	isosorbidedinitraat	tabl. 20 mg	matrix	±	
Chloralduurat (blauw)	chloralhydraat	caps. 250 mg	vertraagd uiteenvallende caps.	--	
Complamin Retard	xantinolnicotinaat	tabl. 500 mg	matrix		
Congestan Repetabs	azatadine + pseudo-efedrine	tabl. 1 mg 120 mg	snel oplosend omhulsel en langzaam oplosende kern	--	
C-Will	ascorbinezuur	caps. 500 mg	granules (gecoat)	--	
Depakine Retard	natriumvalproaat	tabl. 300 mg	matrix	+	
Depronol	dextropropoxyfeen	caps. 150 mg	granules (gecoat)		
Diamicron	gliclazide	tabl. 80 mg			
Diamox	acetazolamide	caps. 500 mg	granules (gecoat)		
Diclofenac Retard (div.fabr.)	diclofenac	tabl. 100 mg			
Dirymin Durette	disopyramide	tabl. 150 mg	matrix	+	
Durasil	acetylsalicylzuur	tabl. 500 mg		--	
Duvadilan Retard	isoxsuprine	caps. 40 mg	ionenwisselaar		
Egacene Durette	hyoscyamine	tabl. 0,2 mg	matrix	-	
Eldopal Retard	levodopa	tabl. 400 mg	matrix		
Fenistil Retard	dimetindeen	tabl. 2,5 mg	matrix	±	
Fero-gradumet	ferrosulfaat	tabl. 287 mg	matrix	±	
Furophen Tc	nitrofurantoïne	caps. 75 mg	granules (gecoat)	+	
Ibisure	ibuprofen	caps. 300 mg	granules (gecoat)		
Inderal Retard	propranolol	caps. 80 en 160 mg	caps. (semipermeabel)	+*	
Indocid Retard	indometacine	caps. 75 mg	granules (gecoat)		
Kaliumchloride Retard (div.fabr.)	kaliumchloride	drag. 500 mg	matrix	±	
Kalium Durettes	kaliumchloride	tabl. 1000 mg	matrix	±	
Kinidine Durettes	kinidine	tabl. 250 mg	matrix	+	
Lasix Retard	furosemide	caps. 60 mg	granules (gecoat)		
Lergoban	difenylpyraline	tabl. 5 mg	matrix	-	
Liquifer	ferrosulfaat	susp. 52,5 mg/ml (= 10,5 mg Fe/ml)	ionenwisselaar	±	
Litarex	lithiumcitraat	tabl. 564 mg	matrix	±	
Logroton Divitab	chloortalidon + metoprolol	tabl. 25 mg	matrix 200 mg	-	
Lopresor Retard Divitab	metoprolol	tabl. 200 mg	matrix	+*	
Melleril-200 Retard	thioridazine	tabl. 200 mg	matrix		
Methyrit Spansule	chloorfenamine	caps. 12 mg	granules (gecoat)	-	
Ms Contin	morfine	tabl. 10, 30, 60 en 100 mg	matrix	+	
Nasapert Durette	broomfeniramine + fenypropolanamine	tabl. 12 mg 50 mg	matrix	--	
Nitrong	nitroglycerine	tabl. 2,6 mg		±	
Nitrozell Retard	nitroglycerine	caps. 1 en 2,5 mg		±	
Norflex	orfenadrinecitraat	tabl. 100 mg	matrix	--	
Noveril Retard	dibenzepine	tabl. 240 mg	matrix	-	
Numotac	isoetarine	tabl. 10 mg	matrix		
Oxprenolol Retard (div.fabr.)	oxprenolol	tabl. 160 mg	matrix	+*	
Pediaphyllin PI	theofylline	tabl. 200 mg	matrix	+	
Pentasa	mesalazine (5-ASA)	tabl. 250 mg	granules	+	

vervolg				
PREPARATEN MET GEREGLUEERDE AFGIFTE				
Merknaam ®	Stofnaam	Toedieningsvorm	Type	Opm.
Peritrate	pentaeritryl- tranitraat (pen- tanitrol)	tabl. 80 mg	matrix	±
Pharphylline Retard	theofylline	tabl. 175, 250 en 350 mg	granules (gecoat)	+
Plexafer	ferrosulfaat	drag. 427 mg	matrix	±
Polaramine Repetab	dexchlorfeniramine	tabl. 6 mg	snel oploosend om- hulsel en langzaam oplossende kern	-
Polistine T	carbinoxamine	caps. 12 mg	granules (gecoat)	-
Ponderal Retard	fenfluramine	caps. 60 mg	granules (gecoat)	-
Prandol Retard	propranolol	caps. 80 en 160 mg	caps. (semipermeabel)	+*
Pre-par Retard	ritodrine	caps. 40 mg	granules (gecoat)	+
Priadel	lithiumcarbonaat	tabl. 400 mg	matrix	±
Pro-Actidil	triprolidine	tabl. 10 mg		-
Procainamide Durettes	procainamide	tabl. 500 mg	matrix	±
Propymal	natriumvalproaat	tabl. 300 mg	matrix	+
Rhonal	acetylsalicylzuur	tabl. 500 mg	granules (gecoat)	--
Ritmoforine Retard	disopyramide	tabl. 250 mg	matrix	+
Ronicol Retard	nicotinyalcohol	drag. 150 mg	matrix	-
Sarotex Retard	amitriptyline	caps. 25 en 50 mg		-
Selokeen Durettes	metoprolol	tabl. 200 mg	matrix	+
Selokomb 200 Durettes	hydrochloorthiazide + metoprolol	tabl. 25 mg 200 mg	matrix	-
Slow-K 600	kaliomchloride	tabl. 600 mg	matrix	±
Slow-K Pellets 750	kaliomchloride	tabl. 750 mg	kristallen (gecoat)	+
Somophylline-CRT	theofylline	caps. 100, 250 en 350 mg	granules (gecoat)	+
Theograd	theofylline	tabl. 250 en 350 mg	matrix	+
Theolair Retard	theofylline	tabl. 175, 250 en 350 mg		+
Theolin Retard	theofylline	tabl. 200, 300 en 450 mg		+
Theoplus	theofylline	tabl. 300 mg	matrix	+
Trasicor Retard Divitab	oxprenolol	tabl. 160 mg	matrix	+*
Tremaril Bitab	metixeen	tabl. 15 mg	snel oploosend om- hulsel en langzaam oplossende kern	
Triaminic Bitab	mepyramine + feniramine + fenypropamolamine + coffeïne	tabl. 25 mg 25 mg 50 mg 80 mg	snel oploosend om- hulsel en langzaam oplossende kern	--
Viskeen Retard	pindolol	tabl. 20 mg	snel oploosend om- hulsel en langzaam oplossende kern	+*
Voltaren Retard	diclofenac	tabl. 100 mg	matrix	

+ kan zinvol zijn; ± ter discussie; - meestal overbodig; -- negatief advies (Farmacotherapeutisch Kompas). Indien niets is ingevuld betekent dit dat geen of onvoldoende gegevens beschikbaar zijn  
\*angina pectoris en aritmieën