

Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

Standpunt Epor

In het rapport van april 2013 wordt **verapamil** door Epor als calciumantagonist voor angina pectoris geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel diltiazem. Bij deze indicatie gaat de voorkeur uit naar amlodipine, felodipine of nifedipine met gereguleerde afgifte boven verapamil, omdat er geen bewijs is voor effectiviteit van verapamil bij ouderen en het interactiepotentieel zeer groot is.(1)

Verapamil wordt niet als calciumantagonist van voorkeur voor de behandeling van ouderen met hypertensie geadviseerd wegens gebrek aan bewijs voor effectiviteit van verapamil bij ouderen en een zeer groot interactiepotentieel.(1)

Verapamil is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.(2) Daarnaast is verapamil geregistreerd voor paroxismale supraventriculaire tachycardie (profylactisch en therapeutisch), verhoogde kamerfrequentie bij atriumfibrilleren en – flutter, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie en ter preventie van reïnfarcten na een doorgemaakt myocardinfarct indien behandeling met een β -blokker niet in aanmerking komt.(2) Deze indicaties worden hier nog niet besproken.

Verapamil is sinds 1963 internationaal in de handel.

Verapamil is een calciumantagonist met fenylalkylaminestructuur en een klasse IV-anti-aritmicum.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is niet bekend.

Effectiviteit:

Angina Pectoris

Er zijn geen gecontroleerde studies met verapamil bij ouderen. Wel is er een placebo gecontroleerde studie naar de incidentie van angina pectoris na een myocard infarct in de algemene populatie.(3)

Hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde studies met verapamil bij ouderen op harde eindpunten. Wel is er een vergelijking van het effect van verapamil op de linker ventrikel diastolische dysfunctie tussen hypertensieve ouderen en normotensieve ouderen en jongeren.(4)

Bijwerkingen: patiënten \geq 65 jaar rapporteerden meer duizeligheid en obstipatie in vergelijking met placebo.(5) Het risico op een gastro-intestinale bloedingen was met verapamil hoger in vergelijking met bètablokkers.(6) Verapamil kan refluxsymptomen verergeren.(7)

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, obstipatie, sinusbradycardie en blokkering van de AV-geleiding het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt. . Zeer zelden gynaecomastie bij oudere patiënten, die met name voorkwam na langdurige behandeling.

Interactiepotentieel: zeer groot met >20 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: in een multiple-dose studie werd geen significant verschil gevonden tussen patiënten met gemiddelde leeftijd van 58 en 72 jaar.(8)

Dosering: dosisaanpassing bij ouderen en bij een nierfunctiestoornis is niet nodig.

Gebruiksgemak: dosering gewone tablet: 3-4 x per dag, tablet met gereguleerde afgifte: 1-2x per dag.

Gewone tablet mag worden fijngemalen, tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 9.200 mannen en 9.943 vrouwen

≥75 jaar: 8.029 mannen en 13.367 vrouwen.

Effectiviteit

Angina pectoris

Er zijn geen gecontroleerde studies met verapamil bij ouderen. Wel is er een placebo gecontroleerde studie naar de incidentie van angina pectoris na een myocard infarct in de algemene populatie.(3) Patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd tussen verapamil 360 mg of placebo en behandeld over een periode van 18 maanden. Na 1 maand had 33% van de patiënten met verapamil angina pectoris en 39% met placebo ($p < 0.001$). De incidentie van angina pectoris na 18 maanden was significant verlaagd met verapamil ten opzichte van placebo ($p = 0.002$).

Hypertensie

Er zijn geen gecontroleerde studies met verapamil bij ouderen. Wel is er een vergelijking van het effect van verapamil op de linker ventrikel diastolische dysfunctie tussen hypertensieve ouderen en normotensieve ouderen en jongeren.(4) (Zie bij leeftijd gerelateerde verschillen).

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?

Niet bekend.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Het effect van 240 mg slow release verapamil op de linker ventrikel diastolische functie en uithoudingsvermogen na 12 weken behandeling werd in een cross-sectionele

prospectieve studie bestudeerd bij hypertensieve ouderen, normotensieve ouderen en jongeren.(4) Verapamil normaliseerde de bloeddruk bij de hypertensieve ouderen en veranderde de bloeddruk bij de normotensieve ouderen en jongeren niet. De hartslagfrequentie veranderde bij geen van de groepen.

Zowel de hypertensieve als normotensieve ouderen hadden een verbetering van de diastolische functie met verapamil. Bij de jongere normotensieve groep was er geen verandering. Zowel bij de oudere hypertensieven als normotensieven verbeterde de maximale zuurstof consumptie significant, maar niet bij de jongeren.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen?

Gegevens over bijwerkingen uit zeven multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studies, met in totaal 1999 patiënten (gemiddelde leeftijd 58,5 jaar), werden verzameld. In totaal kregen 1042 patiënten verapamil 180-540 mg/dag gedurende 4 tot 10 weken, 373 patiënten placebo en 584 patiënten een vergelijkbaar geneesmiddel. Patiënten <65 jaar, behandeld met verapamil, rapporteerden meer rugpijn, hoofdpijn, obstipatie en dyspepsie in vergelijking met placebo. Patiënten ≥65 jaar rapporteerden meer duizeligheid en obstipatie en minder dyspepsie in vergelijking met placebo.(5)

In een prospectieve studie werd de associatie tussen calciumantagonisten en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen onderzocht.(6) In totaal werden 1636 hypertensieve patiënten (leeftijd ≥68 jaar) behandeld met een ACEremmer, bètablokker of calciumantagonist. Het risico op een gastro-intestinale bloedingen was met calciumantagonisten hoger in vergelijking met bètablokkers. De risico's voor diltiazem, nifedipine en verapamil waren niet significant verschillend. De auteurs van deze studie concludeerden dat het gebruik van calciumantagonisten bij oude patiënten is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen.

Verapamil kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(7)

Van de 130 patiënten met reeds bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerden 12,5% behandeld met diltiazem een toename van deze klachten, gevolgd door verapamil (29,6%), felodipine (53,6%), nifedipine (53,6%) en amlodipine (61,3%). Van de 241 patiënten zonder bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerde 30,7% deze klachten met diltiazem gevolgd door felodipine (32,0%), amlodipine (35,8%), nifedipine (36,5%) en verapamil (39,1%).

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, obstipatie, sinusbradycardie en blokkering van de AV-geleiding het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn moeheid, (perifeer) oedeem, hypotensie, hartkloppingen, tachycardie, hartfalen, sinusarrest, misselijkheid, braken, buikpijn, ileus, tandvleeshyperplasie, tremor en paresthesie belangrijk. Zeer zelden gynaecomastie bij oudere patiënten, die met name voorkwam na langdurige behandeling.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Patiënten ≥65 jaar rapporteerden meer bradycardie, obstipatie, duizeligheid en vermoeidheid in vergelijking met patiënten <65 jaar.(5)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Niet beschreven.

Duizeligheid

Vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) duizeligheid, soms (0,1-1%) moeheid, hypotensie, zelden (< 0,01%) spier- of gewrichtspijn. Verder zijn extrapiramidale symptomen en spierzwakte gemeld. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Soms (0,1-1%) hypotensie.

Effect op voedselinname

Soms (0,1-1%) misselijkheid, braken, buikpijn, ileus.

Hemostase

Verapamil kan bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur het remmend effect op de trombocytenaggregatie versterken. Gelijktijdige toediening met dabigatran leidt tot een verhoging van de Cmax van dabigatran met 90% en AUC van 70%.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) duizeligheid, sinusbradycardie en blokkering van de AV-geleiding (1^e graads), soms (0,1-1%) perifeer oedeem, hypotensie, hartkloppingen, tachycardie, hartfalen, sinusarrest, zelden (<0,01%) 2^e of 3^e graads AV-geleidingsstoornissen en asystolie.

Cognitie

Nee.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Patiënten ≥65 jaar rapporteerden meer duizeligheid en obstipatie in vergelijking met placebo.(5) Het risico op een gastro-intestinale bloedingen was met verapamil hoger in vergelijking met bètablokkers. (6) Verapamil kan refluxsymptomen verergeren.(7) Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, obstipatie, sinusbradycardie en blokkering van de AV-geleiding het belangrijkste voor de

(kwetsbare) oude patiënt. Zeer zelden gynaecomastie bij oudere patiënten, die met name voorkwam na langdurige behandeling

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, verapamil is een sterke remming van CYP3A4.(2) Verapamil kan ook de plasmaspiegel verhogen van middelen die door CYP1A, CYP2C en P-glycoproteïne worden gemetaboliseerd.

CYP3A4 remmers verhogen en CYP3A4-inductoren verlagen de concentratie van verapamil.

Bij gelijktijdige toediening van digoxine is verhoging van de digoxine-spiegel beschreven.

Er is melding gemaakt van zowel een versterking van de effecten van lithium als gevolg van een farmacodynamische interactie, als afname van de serum lithiumconcentraties.

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

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

Gelijktijdige toediening met dabigatran leidt tot een verhoging van de Cmax van dabigatran met 90% en AUC van 70%.

Verapamil geeft interactie met HMG-CoA reductaseremmers (bijv. atorvastatine, simvastatine, lovastatine) waardoor deze moeten worden gestart met de laagst mogelijke dosis.

Grapefruitsap kan de plasmaspiegel van verapamil verhogen.

Het interactiepotentieel van verapamil is zeer groot met >20 geneesmiddelen(groepen).

Het gebruik van verapamil is gecontra-indiceerd bij decompensatio cordis, cardiogene shock, tweede- of derdegraads AV-blok, sick sinus syndroom, atriumfibrilleren en atriumfladderen bij aanwezigheid van een extra bypass (bijv. Wolff-Parkinson-White-syndroom of Lown-Ganong-Levine-syndroom), combinatie met ivabradine (zie rubriek 4.5), ernstige sinusbradycardie., hypotensie, gecompliceerd vers hartinfarct, intraveneuze combinatie met bètablokkers.

Farmacokinetiek

Verapamil wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever door P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C18. Van de metabolieten is alleen norverapamil farmacologisch actief (ongeveer 20% van die van verapamil). Verapamil wordt hoofdzakelijk renaal geklaard. 16% van de dosis wordt uitgescheiden in de feces. De eliminatiehalfwaardetijd is 3-7 uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

In twee groepen van 12 patiënten (gemiddelde leeftijd 58 jaar vs. 72 jaar) werd het effect van leeftijd op de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van verapamil (met en zonder gereguleerde afgifte) onderzocht. Er werd geen significant verschil in respons gevonden.(8)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

De biologische beschikbaarheid is ongeveer 33% door een groot first-pass effect. Door de verminderde leverdoorbloeding bij ouderen kan de biologische beschikbaarheid hoger zijn met kans op een groter effect en meer bijwerkingen.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

De dosering van verapamil wordt individueel door titratie vastgesteld.

Angina pectoris:

De begin dosis bedraagt 240 mg, eventueel verhogen tot 2x per dag 240 mg.

Hypertensie:

De begin dosis 1x 120 mg per dag, 's morgens; eventueel verhogen tot 1x 240 mg. Bij onvoldoende resultaat kan 's avonds nog 120 tot 240 mg ingenomen worden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee. Voor ouderen is er geen aanpassing van de startdosis vereist. Het bloeddrukverlagende effect van verapamil blijkt niet leeftijd-gerelateerd.(2,8)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij leverfunctiestoornissen dient met de laagste dosering worden begonnen.

Gebruiksgemak

Gewoon preparaat: 3-4 maal per dag.

Preparaat met gereguleerde afgifte: 1-2x daags.

Gewone tabletten mogen worden fijngemalen. Tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Het bloeddrukverlagende effect van verapamil blijkt niet leeftijd-gerelateerd te zijn.

Daarom kan de gebruikelijke begindosis ingenomen worden.(2)

Borstvorming bij oudere patiënten (gynaecomastie), vooral na langdurig gebruik.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg verapamil geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(9)

Referenties

1. <http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten - rapport definitief.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter verapamil: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:2:0:SEARCH:NO:RP%2C2:P0_DOMAIN%2CP0_LANG%2CP2_QS%2CP2_AS_PROD%2CP2_AS_RVG NR%2CP2_AS_EU1%2CP2_AS_EU2%2CP2_AS_ACTSUB%2CP2_AS_INACTSUB%2CP2_AS_NOTINACT%2CP2_AS_ADDM%2CP2_AS_ARMM%2CP2_AS_APPDATE%2CP2_AS_APPDATS%2CP2_AS_ATC%2CP2_AS_PHARM%2CP2_AS_MAH%2CP2_AS_ROUTE%2CP2_AS_AUTHS%2CP2_AS_TGTSP%2CP2_AS_INDIC%2CP2_AS_TXTF %2CP2_AS_TXTI%2CP2_AS_TXTC%2CP2_RESPAGE%2CP2_SORT%2CP2_RESPPG :H%2CNL%2C%5Cverapamil%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C %5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%2C%2C%5C%5C %2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C %5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C1%2CPRODA%2C10
3. Jespersen CM, Fischer Hansen J, Spange Mortensenthe. Danish study group on verapamil in myocardial infarction. The prognostic significance of post-infarction angina pectoris and the effect of verapamil on the incidence of angina pectoris and prognosis. *European Heart Journal*, 1994;15; 2, 1 Feb: 270-276.
4. [Petrella RJ, Nichol PM, Cunningham DA, Paterson DH](#). Verapamil improves left ventricular filling and exercise performance in hypertensive and normotensive elderly individuals. [Can J Cardiol](#). 1994;10(10):973-81.
5. White WB, Johnson MF, Anders RJ, et al. Safety of controlled-onset extended-release verapamil in middle-aged and older patients with hypertension and coronary artery disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1010-1015.
6. Pahor M, Guralnik JM, Furberg CD, et al. Risk of gastrointestinal haemorrhage with calcium antagonists in hypertensive persons over 67 years old. *Lancet* 1996; 347: 1061-1065.
7. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(1):83-89.
8. Hosie J, Hosie G, Meredith PA. The Effects of Age on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Two Formulations of Verapamil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(suppl 4): S60-S62.

9. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medicines: a novel approach for revising the prescribing stage of the medicine- use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10):1946-52.