

Indicatie

- Angina pectoris
- Lichte tot matige hypertensie
- atriumfibrillatie en atriumflutter(1,2)
- paroxismale supraventriculaire tachycardie (profylactisch en therapeutisch)

Verapamil is ook geregistreerd voor:

- hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- preventie van reïnfarcten na een doorgemaakt myocardinfarct indien behandeling met een β -blokker niet in aanmerking komt.(1)

Deze indicaties worden hier nog niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Angina pectoris

Verapamil wordt door Ephor als mogelijke behandeling van angina pectoris geadviseerd vergelijkbaar met 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.(3)

Hypertensie

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.(3)

Supraventriculaire tachycardie

Verapamil wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van atriumfibrillatie en voor conversie naar een sinusritme bij supraventriculaire tachycardie vergelijkbaar met **adenoside**. Eén studie toont een beter effect van **flecainide**.

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.

Stopinformatie: verapamil geleidelijk stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(4)

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.(5)

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.(6,7)

Supraventriculaire tachycardie

Verapamil is vergelijkbaar met diltiazem bij de intraveneuze behandeling van atriumfibrillatie. De gemiddelde ventrikelfrequentie daalde met verapamil van 132 ± 9 naar 97 ± 8 slagen per minuut en met diltiazem van 138 ± 15 naar 96 ± 11 . Er waren geen verschillen in de bloeddruk of ejectiefractie.(8) Diltiazem is niet geregistreerd voor de behandeling van atriumfibrilleren.

Een Cochrane review van zeven RCTs met in totaal 622 patiënten toonde geen significant verschil in conversie van supraventriculaire tachycardie naar een sinusritme tussen intraveneus adenosine (89.7%) en intraveneus verapamil (en diltiazem in 1 RCT; 92.9%) (OR 1.51, 95% confidence interval (CI) 0.85-2.68).(9)

In een single-blinde gerandomiseerde studie werd intraveneus verapamil vergeleken met flecainide bij 40 patiënten met paroxysmaal atriumfibrilleren (AF) of atriumflutter (AFl). 6% met AF en 6% met AFl converteerden met verapamil naar een sinusritme en 82% met flecainide (met AF). 60% van de patiënten die niet met verapamil converteerden, converteerden alsnog met flecainide.(10)

Bijwerkingen: patiënten ≥ 65 jaar rapporteerden meer duizeligheid en obstipatie in vergelijking met placebo.(7)

Het risico op een gastro-intestinale bloedingen was met verapamil hoger in vergelijking met bètablokkers.(11)

Verapamil kan refluxsymptomen verergeren.(12)

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, met name 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.(13)

Uitgebreide tekst

Dosis

Dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

De dosering van verapamil wordt individueel door titratie vastgesteld.

Angina pectoris:

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

Hypertensie:

De begindosis 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.

Supraventriculaire tachycardie

De aanbevolen dosis is 5mg intraveneus in 2 minuten, gevolgd door 5-7,5 mg in 5-10 minuten.

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.(1,13)

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.

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.(4)

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 2017)

65-74 jaar: 9.428 mannen en 910.312 vrouwen

≥75 jaar: 8.108 mannen en 13.444 vrouwen.

Verapamil is sinds 1963 internationaal in de handel.

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. 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 ($p = 0.002$).⁽⁵⁾

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.^(6,7) (Zie bij leeftijd gerelateerde verschillen).

Supraventriculaire tachycardie

Een prospectief gerandomiseerde dubbelblinde cross-over studie vergeleek het effect van intraveneus verapamil met diltiazem bij 17 mannen (gemiddelde leeftijd 69 ± 5 jaar) met atriumfibrilleren met een ventrikelfrequentie van 120/minuut of meer en een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of meer. Patiënten kregen tot 2 bolusinjecties, gevolgd door een continue infusie gedurende 8 uur van verapamil of diltiazem. Na een wash-out periode kregen de patiënten met een respons het andere middel in de cross-over design. Acht mannen voltooiden beide fasen. Bij hen was de gemiddelde ventrikelfrequentie voor de behandeling met verapamil 132 ± 9 slagen per minuut en met diltiazem 138 ± 15 . Gedurende de continue infusie was de gemiddelde ventrikelfrequentie met verapamil 97 ± 8 en met diltiazem 96 ± 11 . Er waren geen verschillen in de bloeddruk of ejectiefractie.⁽⁸⁾

Een Cochrane review van zeven RCTs met in totaal 622 patiënten toonde geen significant verschil in conversie van supraventriculaire tachycardie naar een sinusritme tussen intraveneus adenosine (89.7%) en intraveneus verapamil (92.9%) (in 1 RCT samen met diltiazem): OR 1.51, 95% confidence interval (CI) 0.85-2.68.⁽⁹⁾

In een single-blinde gerandomiseerde studie werd intraveneus verapamil (10mg/ 1 minuut) vergeleken met flecainide (2mg/kg/10 minuten) bij 40 patiënten met paroxysmaal atriumfibrilleren (AF) of atriumflutter (Afl). Alle 20 patiënten (17 AF en 3 Afl) die verapamil kregen hadden een daling van de ventrikelfrequentie. 1(6%) met AF en 1 (6%) met Afl converteerden naar een sinusritme en 14/17 (82%) met flecainide (met AF). De 3 patiënten met Afl converteerden niet met flecainide. Patiënten die niet met verapamil converteerden binnen 1 uur kregen flecainide. 9/15 (60%) converteerden alsnog binnen 1 uur.⁽¹⁰⁾

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. 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.(7)

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.(6)

Bijwerkingen en veiligheid

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

Gegevens over bijwerkingen werden verzameld uit zeven multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde studies, met in totaal 1999 patiënten (gemiddelde leeftijd 58,5 jaar), 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.(7)

In een prospectieve studie werd de associatie tussen calciumantagonisten en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen onderzocht. 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 concludeerden dat het gebruik van calciumantagonisten bij oude patiënten is geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen.(11)

Verapamil kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren. 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%).(12)

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.(7)

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.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Verapamil is een sterke remming van CYP3A4.(1,2) 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 C_{max} 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, ernstige sinusbradycardie, hypotensie, gecompliceerd vers hartinfarct, intraveneuze combinatie met bètablokkers.

Farmacokinetiek

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

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.(13)

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.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

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

Daarom kan de gebruikelijke begintosis ingenomen worden.(1)

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

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter [verapamil](#).
2. Preparaattekst farmacotherapeutisch Kompas [verapamil](#).
3. Ephor rapport [Calciumantagonisten](#).
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Phillips BG, Gandhi AJ, Sanoski Ca, Just VL, Bauman JL. Comparison of intravenous diltiazem and verapamil for the acute treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. Pharmacotherapy 1997;17(6):1238-45.

9. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, Atallah E, Qintar M, Chico TJA. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD005154.
10. Suttorp MJ, Kingma JH, Lie-A-Huen L, Mast Eg. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989;63(11):693-6.
11. 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.
12. 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.
13. 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.