

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Barbarash RA. Chest 1988;94:954-9.	verapamil + rifampicine	<p>Oraal verapamil afname effect op verlenging PR-interval door verapamil van 23.3 naar 3.9% na combinatie verapamil oraal met rifampicine (R). Afname AUC + Cmax verapamil (V) en norverapamil (NV) oraal na combinatie met rifampicine. Geen wijziging t1/2. AUC V: van 526.8 naar 34.3 ng.h/ml (93.5%) Cmax V: van 194.8 naar 7.2 ng/ml (96.3%) AUC NV: van 743.8 naar 109.2 ng.h/l (85.3%) AUC ratio NV/V: van 1.5 naar 3.8</p> <p>Intraveneus verapamil afname AUC verapamil iv van 173.7 naar 142.2 ng.h/ml (18%) en t1/2 van 5 naar 4.1h door rifampicine. Rifampicine had geen invloed op verlenging PR- interval door verapamil iv (van 26.6 naar 25.7%).</p> <p>Regime: dag 1 verapamil 10 mg iv 1-malig, dag 3 verapamil 120 mg oraal 1-malig; dag 3 t/m 17 rifampicine 600 mg 1 dd; dag 15 verapamil 10 mg iv eenmalig, dag 17 verapamil 120 mg oraal eenmalig. Studie onder 6 gezonde personen.</p>	3B 3A
Mooy J. Eur J Clin Pharmacol 1987;32:107-9.	verapamil + rifampicine	<p>lagere AUC + Cmax verapamil bij 6 tuberculosepatiënten op rifampicine in vergelijking met 6 andere personen zonder co-medicatie. Patiënten (met rifampicine) vs controles (zonder): - Cmax <5 ng/ml* vs 60.2 ng/ml *bij 1 patiënt 20.3 ng/ml - AUC niet te berekenen (te laag) vs 11924 ng/ml.min - Cmax norverapamil <10 ng/ml* vs 25.3 ng/ml *bij 1 patiënt 28.2 ng/ml Bij 2 patiënten stegen plasmaconcentraties verapamil en norverapamil na staken rifampicine. Ook gekeken naar verapamil 3 mg i.v., hierbij geen verschil in AUC, t1/2 en CI van patiënten en controles. Regime: beide groepen verapamil 40 mg oraal eenmalig, patiënten gebruikte 450-600 mg rifampicine/dag, alsmede isoniazide en ethambutol. → GIC: Rahn 1985 van dezelfde auteurs, mogelijk gedeeltelijk dezelfde personen.</p>	3A

<p>Rahn KH. N Engl J Med 1985;312:920-1.</p>	<p>verapamil + rifampicine</p>	<p>- casus: patiënt op rifampicine kreeg verapamil voor hypertensie: geen verandering bloeddruk en zeer lage plasmaspiegel verapamil - Vervolgonderzoek: niet detecteerbare spiegels verapamil bij 3 van de 4 patiënten op verapamil in combinatie met rifampicine, ethambutol en isoniazide. Bij 2 van deze patiënten opnieuw spiegelbepaling verapamil, 1 maand na staken ethambutol en isoniazide: wederom geen detecteerbare plasmaspiegel. 6 personen op alleen verapamil hadden AUC 9939 ng/ml/min, Cmax 35 ng/ml en t1/2 191 min. Regime: beide groepen verapamil 40 mg oraal eenmalig, patiënten gebruikten ten minste 6 maanden 450-600 mg rifampicine. → GIC: Mooy 1987 van dezelfde auteurs, mogelijk gedeeltelijk dezelfde personen.</p>	<p>1B</p>
<p>Fromm MF. Hepatology 1996;24:796-801.</p>	<p>verapamil + rifampicine</p>	<p>Verapamil oraal Afname effect op verlenging PR-interval door verapamil oraal van 9.0 naar 2.6% na combinatie met rifampicine. 8 dagen na staken rifampicine was verlenging PR-interval weer toegenomen naar 6.7%. Afname bioavailability + AUC en toename Cl verapamil na combinatie met rifampicine. Cl: S-enantiomeer van 8,5 naar 237 l/min (2688%); R-enantiomeer van 1.7 naar 92.2 l/min (5324%). Bioavailability: S-enantiomeer van 15.6 naar 0.7%; R-enantiomeer van 39 naar 1%. Afname bioavailability vooral door toename in prehepatische extractie en niet door hepatische extractie. AUC: S- enantiomeer van 9098 naar 299 ng.min/ml (96.7%); R-enantiomeer van 43480 naar 859 ng.min/ml (98.0%). Ratio R/S enantiomeer van 4.9 naar 2.9. Na staken rifampicine nam AUC weer toe en Cl weer af.</p> <p>Verapamil iv Afname effect op verlenging PR-interval door verapamil iv van 19.5 naar 16.8% na combinatie met rifampicine. 8 dagen na staken rifampicine was verlenging PR-interval weer toegenomen naar 20.0%. Afname AUC en toename Cl verapamil na combinatie met rifampicine. AUC: S-enantiomeer van 4673 naar 3651 ng.min/ml (21.9%); R-enantiomeer van 9238 naar 4610 ng.min/ml (50.1%). Cl: S-enantiomeer van 1.1 naar 1.4 l/min (27.3%); R-enantiomeer van 0.58 naar 1.05 l/min (81.0%). Ratio R/S enantiomeer van 2.0 naar 1.3.</p> <p>Regime: verapamil oraal 120 mg 2dd op dag 1 t/m 24, rifampicine 600 mg/dag op dag 5 t/m 16. Op dag 4, 16 en 24: 10 mg gelabeld verapamil i.v., 2 uur later 120 mg verapamil oraal, geen avonddosis verapamil. Studie onder 8 gezonde jonge mannen.</p>	<p>3B</p>

<p>Fromm MF. Br J Clin Pharmacol 1998;45:247-55.</p>	<p>verapamil + rifampicine</p>	<p>Verapamil oraal afname effect op verlenging PR-interval door verapamil oraal van 14.4 naar 2.7% na combinatie met rifampicine. Afname bioavailability + AUC en toename Cl door rifampicine. Cl: S-enantiomeer van 8.9 naar 299.4 l/min (3264%); R-enantiomeer van 1.6 naar 149.6 l/min (9250%). Bioavailability: S-enantiomeer van 14.2 naar 0.6%; R- enantiomeer van 38.4 naar 1%. Afname bioavailability vooral door toename in prehepatische extractie en niet door hepatische extractie. AUC: S- enantiomeer van 7616 naar 250 ng.min/ml (96.7%); R-enantiomeer van 39755 naar 524 ng.min/ml (98.7%). Ratio R/S enantiomeer van 5.4 naar 2.2.</p> <p>Verapamil iv afname effect op verlenging PR-interval door verapamil iv van 17.0 naar 11.4% na combinatie met rifampicine. Afname AUC en toename Cl verapamil na combinatie met rifampicine. AUC: S-enantiomeer van 4421 naar 3420 ng.min/ml (22.6%); R-enantiomeer van 8474 naar 4614 ng.min/ml (45.6%). Cl: S-enantiomeer van 1149 naar 1486 l/min (29.3%); R-enantiomeer van 599 naar 1107 l/min (84.8%). Ratio R/S enantiomeer van 1.9 naar 1.4.</p> <p>Regime: verapamil 120 mg 2 dd op dag 1 t/m 16, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 5 t/m 16. Op dag 4 en 16: verapamil iv, 2 uur later 120 mg verapamil oraal, geen avonddosis verapamil. Studie onder 8 gezonde oudere mannen. GIC: dezelfde onderzoekers en grotendeels dezelfde studieopzet als Fromm 1996, wel andere populatie.</p>	<p>3B</p>
<p>Barbarash RA. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:559-60.</p>	<p>verapamil + rifampicine</p>	<p>slecht behandelbare paroxysmale supraventriculaire tachycardie (PSVT) ondanks hoge doseringen verapamil bij man (67) met tuberculose op verapamil en rifampicine. Na staken rifampicine stegen spiegels verapamil. Doserings verapamil verlaagd, ritmestoornis bleef onder controle. Tijdsfad: Feb: diagnose tbc, start rifampicine (en isoniazide), behandeling ritmestoornis met verapamil iv en digoxine. Maart-juli: verapamil 160 mg 4 dd, rifampicine 600 mg/dag, slecht behandelbare dysritmieën waarvoor meerdere opnames op ICU noodzakelijk. 7/7: PSVT, verapamil iv + 480 mg 4 dd oraal, dalspiegel 184 ng/ml. Geen bijwerkingen verapamil. 14/7: verapamil 480 mg 4 dd, dalspiegel 123 ng/ml. 17/7 patiënt kreeg weer PSVT, bolus verapamil iv. 20/7: rifampicine gestopt. 29/7: dalspiegel verapamil 463 ng/ml. 8/8: dosering verapamil verlaagd naar 360 mg 4 dd. 12/8: dalspiegel verapamil 673 ng/ml.</p>	<p>1D</p>

Overig	Stof	Effect
SPC Isoptin	verapamil + inductoren	de plasmaconcentratie van verapamil kan worden verlaagd door induceerders van CYP3A4 zoals rifampicine.
SPC Rifadin	rifampicine	rifampicine kan het metabolisme doen toenemen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A en CYP C. Het kan nodig zijn om de doseringen van middelen die door deze enzymen worden gemetaboliseerd, aan te passen bij starten of stoppen met de gelijktijdige toediening van rifampicine. Verapamil wordt als voorbeeld genoemd.

Opmerkingen

Stockley: the interaction between verapamil and rifampicin is established and of clinical importance. Monitor the effects closely if rifampicin is given with verapamil, being alert for the need to make a marked increase in the dosage.

Micromedex: verapamil wordt omgezet in ten minste 13 metabolieten, waaronder de actieve metaboliet norverapamil. Cardiovasculaire potentie van norverapamil is 20% van die van verapamil.

www.toxicologie.org (geraadpleegd 12-04-2013): therapeutische plasmaspiegel verapamil 0.09-0.35 µg/ml, dal 0.05-0.3 µg/ml.

Fromm 1996: verapamil is racemisch mengsel van R en S enantiomeer. Beiden zijn farmacologisch actief, maar cardiovasculaire effecten (PR-interval verlenging) voornamelijk toe te schrijven aan S-enantiomeer. S-verapamil heeft hoge hepatische extractieratio, R-verapamil intermediaate. Inductie heeft daarom meer invloed op R-enantiomeer, maar omdat beiden enantiomeren sterk dalen, heeft dit overall geen farmacotherapeutische consequenties.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 maart 2014

Verapamil + Fenobarbital

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rutledge DR. J Pharmacol Exp Ther 1988;246:7-13.	verapamil + fenobarbital	<p>Oraal verapamil enkele dosis: afname AUC en toename Cl en t1/2 verapamil door fenobarbital. AUC van 307.5 naar 71.9 ng.h/ml (76.6%) Cl van 75.1 naar 376.2 ml/min/kg (400%) t1/2 van 2.0 naar 2.8 h ratio AUC norverapamil (NV) / AUC verapamil (V): van 1.81 naar 9.9</p> <p>Oraal verapamil multiple dosis: afname AUC en toename Cl verapamil door fenobarbital. Geen wijziging t1/2. AUC van 879.9 naar 181.1 ng.h/ml (79.4%) Cl: van 21.2 naar 91.2 ml/min/kg (330%) ratio AUV NV / AUC V: van 1.0 naar 2.2</p> <p>Intraveneus verapamil enkele dosis: afname AUC en toename Cl verapamil door fenobarbital. Geen wijziging t1/2. AUC: van 255.6 naar 169.8 ng.h/ml (33.6%) Cl: van 9.95 naar 18.9 ml/min/kg (89.9%)</p> <p>Studieopzet: 3 regimes, cross-over: 1) enkele dosis verapamil 80 mg oraal, 2) enkele dosis verapamil 0.15 mg/kg i.v., 3) multiple dosis verapamil 80 mg 4 dd oraal gedurende 5 dagen. Alle regimes gedaan zonder fenobarbital en met fenobarbital 100 mg 1 dd. Studie onder 7 gezonde mannen.</p>	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Isoptin	verapamil + fenobarbital	de plasmaconcentratie kan worden verlaagd door induceerders van het CYP3A4 zoals fenobarbital.

Opmerkingen

WFG 25-03-2014: geen wijziging in t1/2, en het verschil tussen oraal en iv toegediend verapamil, duidt op een presystemisch effect (inductie CYP3A4 in darm). Alleen stoffen koppelen obv bewijs en niet de standaardlijst.

Stockley: phenobarbital markedly reduced verapamil levels. A considerable increase in the dosage will probably be needed in patients taking phenobarbital.

Hansten: patients receiving phenobarbital may require higher than usual doses of verapamil, especially if verapamil is administered orally. Patients stabilized on verapamil (especially if taken orally) should be monitored for the possibility of decreased effectiveness when phenobarbital is administered concomitantly.

Pubmed: geen extra informatie.

SPC Fenobarbital noemt de interactie niet.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Verapamil + Fenytoïne

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Woodcock BG. N Engl J Med 1991;325:1179.	verapamil + fenytoïne	<p>geen verbetering klinische effectmaten en subtherapeutische verapamilspiegels bij gelijktijdig gebruik fenytoïne 100 mg 2 dd bij vrouw (28) met epilepsie en hypertrofische obstructieve cardiomyopathie. Verapamil van 80 mg 2 dd (start) naar 160 mg 2 dd (na 2 maanden) naar 160 mg 3 dd (na 17 maanden).</p> <p>Geen verbetering obstructieve cardiomyopathie, toename hartvolume 55 ml/1.37 m², toename Sokolow-Lyon index van 4.1 naar 6.6 mV, kleine of geen verandering in grootte linkeratrium, achterste kamerwand en intraventriculaire septum.</p> <p>Plasmaspiegels diverse malen steeds op 3 tijdstippen gemeten (vóór toediening 160 mg dosis en 1 resp. 4 uur erna): kwamen nooit boven 44 ng/ml uit.</p> <p>Plasmaspiegels van referentiegroep met dezelfde aandoening en dosering waren 70 resp. 245 resp. 161 ng/ml.</p> <p>Na staken fenytoïne stegen verapamilspiegels naar 50 resp. 320 en 195 ng/ml.</p> <p>→ WFG 25-03-2014: score 1A, alleen farmacokinetisch effect meenemen. Er wordt niet vermeld of klinische effectmaten verbeterden na staken fenytoïne. Patiënt had beter behandeld kunnen worden met een betablokker ipv verapamil.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Isoptin	verapamil + fenytoïne	De plasmaconcentratie kan worden verlaagd door induceerders van het CYP3A4 zoals fenytoïne.

Opmerkingen

Stockley: phenytoin markedly reduces verapamil levels. A considerable increase in the dose will probably be needed in the presence of phenytoin. In some cases alternatives to the calcium-channel blocker may be necessary.

SPC Diphantoïne noemt de interactie niet.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Verapamil + Hypericum

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tannergren C. Clin Pharmacol Ther 2004;75:298-309.	verapamil + hypericum	<p>Verapamil: afname AUC + Cmax en toename Cl verapamil na combinatie met hypericum. Geen verandering t1/2 en tmax. AUC: S-enantiomeer van 413 naar 56 ng.min/ml (86.4%); R-enantiomeer van 2406 naar 420 ng.min/ml (82.5%). Ratio AUC R/S enantiomeer van 6.3 naar 10.3. Cmax: S-enantiomeer van 1.5 naar 0.2 ng/ml (86.7%), R-enantiomeer van 9.4 naar 1.9 ng/ml (79.8%).</p> <p>Norverapamil: Afname AUC + Cmax norverapamil, minder groot dan bij verapamil. Geen verandering t1/2 en tmax. AUC: S-enantiomeer van 1204 naar 532 ng.min/ml (55.8%); R-enantiomeer van 4296 naar 1702 ng.min/ml (60.4%). Ratio AUC R/S enantiomeer van 3.8 naar 4.7. Cmax: S-enantiomeer van 2.5 naar 1.3 ng/ml (48%), R-enantiomeer van 7.5 naar 4.4 ng/ml (41.3%).</p> <p>Regime: verapamil 120 mg/l perfusie gedurende 100 min in jejunum met flowrate 2 ml/min, totaal 24 mg toegediend. Verapamil twee keer gegeven: met en zonder hypericum. Hypericum 300 mg 3 dd gedurende 14 dagen, daarna vond verapamil perfusie plaats. Studie onder 8 gezonde jonge mannen.</p>	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Isoptin	verapamil + hypericum	De plasmaconcentratie kan worden verlaagd door induceerders van het CYP3A4 zoals St. Janskruid.
SPC Hyperiplant	hypericum	Hypericum perforatum extract versterkt de werking van cytochroom P450 en P-gp. Hierdoor kan de werking van een aantal geneesmiddelen afnemen.

Opmerkingen

Stockley: the general importance is unclear. Patients taking St John's wort with verapamil should have their blood pressure and heart rate monitored to ensure they are still effective, and the dose should be adjusted if needed. If an interaction occurs it might be prudent to use an alternative class of drugs or advise against the use of St John's wort.

Hansten: in patients taking verapamil consider avoiding St John's wort. In patients receiving verapamil, monitor for altered effects if St John's wort is started, stopped or changed in dosage.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		