

**Barnidipine** C08CA12, december 2017

## Indicatie

Barnidipine is geregistreerd voor de indicatie hypertensie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van april 2013 wordt **barnidipine** door Ephor niet als calciumantagonist van voorkeur voor behandeling van hypertensie geadviseerd vanwege gebrek aan bewijs voor effectiviteit bij ouderen en een ongunstig farmacokinetiek profiel bij ouderen.(1)

Barnidipine is geregistreerd voor essentiële of primaire hypertensie.(2)

Barnidipine is sinds 1999 internationaal in de handel.

Barnidipine is een calciumantagonist.

**Ervaring:** er zijn geen ouderen in RCTs bestudeerd.

### Effectiviteit:

In een open label studie was barnidipine effectief in het verlagen van de diastolische bloeddruk bij ouderen.(3) Verder is er geen bewijs voor de effectiviteit beschikbaar.

**Bijwerkingen:** van de bijwerkingen zijn perifeer oedeem en duizeligheid het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** er zijn geen studies bij ouderen gevonden.

**Dosering:** dosisaanpassing op basis van leeftijd is niet nodig. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de toepassing bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen de 10 en 80 ml/min).(2)

**Gebruiksgemak:** eenmaal daags een capsule met gereguleerde afgifte 10-20 mg. Fijnmalen/openen is niet toegestaan.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: geen.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: geen.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: geen.

### Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 9.984 mannen en 10.540 vrouwen

≥75 jaar: 8.450 mannen en 14.775 vrouwen.

## **Effectiviteit**

In een open label studie werd de lange termijn (twee jaar) veiligheid en effectiviteit van barnidipine in 236 patiënten ( $\geq 75$  jaar) onderzocht.<sup>(3)</sup> Barnidipine werd onderzocht als monotherapie en in combinatie met een ACE remmer of diureticum.

Aan het einde van de studieperiode was de overall respons 84,1%. De gemiddelde overall diastolische bloeddruk in zittende positie werd met 18,4 mmHg verlaagd. De auteurs van deze studie concludeerden dat barnidipine als monotherapie of in combinatie met een ACE remmer of diureticum, veilig en effectief is voor de behandeling van ouderen met essentiële hypertensie.

### **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?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

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

In een open-label studie werd de veiligheid van barnidipine onderzocht in 236 patiënten ( $\geq 75$  jaar).<sup>(3)</sup> 82% van de patiënten rapporteerde tenminste één bijwerking. Bij 37% van de patiënten was de bijwerking mogelijk gerelateerd aan de medicatie. De meest frequent gemelde bijwerkingen (bij 2% van de patiënten) waren duizeligheid, tachycardie, vasodilatatie en perifeer oedeem.

Het number needed to harm is niet bekend.

Van de zeer vaak ( $>10\%$ ) voorkomende bijwerkingen is perifeer oedeem en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid/vertigo en hartkloppingen het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt. Verder is bij het gebruik van barnidipine de bijwerkingen hyperplasie van het tandvlees gemeld. Calciumantagonisten kunnen het terugvloeien van de maaginhoud in de slokdarm doen toenemen. Hierdoor kunnen refluxklachten verergeren.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

## **Anticholinerge effecten**

Niet bekend.

## **Delier**

Niet bekend.

### **Duizeligheid**

Barnidipine kan vaak (1-10%) duizeligheid/vertigo veroorzaken.

### **Valneiging en/of motorische functie**

Barnidipine kan vaak (1-10%) duizeligheid/vertigo veroorzaken. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Sedatieve effecten**

Niet bekend.

### **Orthostatische effecten**

Niet bekend.

### **Effect op voedselinname**

Bij het gebruik van barnidipine is de bijwerking hyperplasie van het tandvlees gemeld. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **Hemostase**

Niet bekend.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Barnidipine kan vaak (1-10%) hartkloppingen veroorzaken.

### **Cognitie**

Niet bekend.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Van de bijwerkingen zijn perifeer oedeem en duizeligheid het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Ja, barnidipine heeft interacties met sterke CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, erytromycine, claritromycine en HIV-proteaseremmers. Bij gelijktijdig gebruik van milde CYP3A4-remmers (fluoxetine) is voorzichtigheid geboden. Bepaalde bijwerkingen als perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen en duizeligheid kunnen toenemen. Bij staken van de CYP3A4-remmer kan het effect van de dihydropyridine weer afnemen.

Indien barnidipine wordt gegeven met enzyminduceerders, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kan een hogere barnidipine dosis nodig zijn. Cimetidine kan de plasmaspiegel met een factor 2 verhogen. Barnidipine kan de werking van andere antihypertensiva versterken of aanvullen.(2)

Het interactiepotentieel is met 10-20 geneesmiddelen(groepen) groot.

Volgens de KNMP-kennisbank is het gebruik van barnidipine gecontra-indiceerd bij: myasthenie, psoriasis en refluxziekte.(4)

## **Farmacokinetiek**

Barnidipine wordt in hoge mate, voornamelijk door CYP3A4, gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Eliminatie is voor 40% in de urine en 60% via de feces in de vorm van metabolieten.

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

Nee.

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

Nee.

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

Barnidipine heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 20 uur.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

De biologische beschikbaarheid is 1.1%. 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**

1 maal daags 10-20 mg.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?**

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Volgens de SmPC dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van barnidipine bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen de 10 en 80 ml/min). Bij een creatinineklaring < 10 ml/min is barnidipine gecontra-indiceerd.(2) Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP kan barnidipine bij een creatinineklaring 10-50 ml/min beter niet worden gebruikt.(4)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Het gebruik van barnidipine is gecontra-indiceerd bij een leverfunctiestoornis.(2)

## **Gebruiksgemak**

1 maal daags een capsule met gereguleerde afgifte.

Fijnmalen/openen is niet toegestaan.

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Indien u een oudere patiënt bent, is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Uw arts zal u vermoedelijk in het begin van de behandeling extra aandacht geven.(2)

## Stoppen van de medicatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Indien een patiënt stopt met het gebruik van een enzyminduceerder, dient verlagings van de barnidipine dosering overwogen te worden.(2)

## Referenties

1. <http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten - rapport definitief.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter barnidipine:  
[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%5Cbarnidipine%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%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%2C%5C%5C%2C1%2CPRODA%2C10](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%5Cbarnidipine%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%2C%2C%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. Naber FB, Häge R, Mortelmans J. Barnidipine monotherapy and combination therapy in older patients with essential hypertension: A long-term study. Int J Clin Pract Suppl 2000; 114: 24-35.
4. Monografie barnidipine Informatorium Medicamentorum, <http://kennisbank.knmp.nl>