

Felodipine

C08CA02, december2017

Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van april 2013 wordt felodipine door Ephor als behandeling van angina pectoris geadviseerd vergelijkbaar met amlodipine en nifedipine MGA.(1) Felodipine wordt door Ephor niet als calciumantagonist voor de behandeling van hypertensie geadviseerd wegens onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij ouderen.(1)

Felodipine is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.(2)

Felodipine is sinds 1987 internationaal in de handel.

Felodipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

Ervaring: niet goed bekend, maar zeker >200 patiënten ouder dan 65 jaar.

Effectiviteit:

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen felodipine en het referentiemiddel diltiazem bij de behandeling van ouderen met angina pectoris. Felodipine heeft minder nadelen dan diltiazem bij deze indicatie, met name een minder groot interactiepotentieel.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen felodipine en amlodipine bij de behandeling van ouderen met hypertensie. Van felodipine is een gecontroleerde studie bij ouderen, waarin de gegevens van felodipine samen met isradipine worden gegeven, maar niet van felodipine afzonderlijk.(3)

Bijwerkingen: felodipine geeft minder perifeer oedeem dan amlodipine.(4) Felodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren, min of meer vergelijkbaar met amlodipine. Diltiazem geeft dit minder.(5)

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

Farmacokinetiek: ouderen hadden een 30% hogere AUC-time curve en plasma concentratie dan jongeren, maar de eliminatie halfwaardetijd verschilde niet.(7)

Dosering: dosisaanpassing is op grond van leeftijd en bij nierfunctiestoornis niet nodig. Bij ouderen met een lage dosis van 2,5 mg met gereguleerde afgifte beginnen.

Gebruiksgemak: 1x daags 2,5 mg tablet met gereguleerde afgifte. De tabletten mogen niet worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs):

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: niet bekend. 752 oude patiënten behandeld met felodipine en isradipine, waarvan 27% mannen en 73% vrouwen.(3)

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: 1.685 mannen en 1.561 vrouwen.

≥75 jaar: 1.783 mannen en 2.618 vrouwen.

Effectiviteit

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen felodipine en diltiazem bij de behandeling van kwetsbare ouderen met angina pectoris. Er zijn geen gecontroleerde studies bij ouderen, wel in de algemene populatie waarin ook ouderen bestudeerd zijn maar niet afzonderlijk.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen felodipine en amlodipine bij de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie. Volgens de STOP-2 (Zweedse Trial in Oude patiënten met hypertensie 2 studie), uitgevoerd bij 6614 patiënten tussen de 70 en 84 jaar oud, hebben dihydropyridine calciumantagonisten (felodipine en isradipine) hetzelfde preventieve effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit als andere veelgebruikte klassen van antihypertensiva - ACE-remmers, bètablokkers en diuretica.(3) Op cardiovasculaire mortaliteit waren geen significante verschillen tussen de calcium antagonist felodipine (2.5 mg) en isradipine (2.5 mg) ($n=752$) met diuretica/bètablokkers (RR 0.85; 95% CI 0.60–1.20) of met ACEremmers (RR 1.09; 95% CI 0.77–1.54). Felodipine en isradipine gaven een niet-signifante reductie van het aantal niet-fatale CVA's in vergelijking met diuretica/bètablokkers (RR 0.73; 95% CI 0.53–1.01; $p=0.056$). Afzonderlijke data van felodipine warden niet gegeven.

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 felodipine op natri-urese is meer uitgesproken evident bij jongeren dan bij ouderen.(6)

Bijwerkingen en veiligheid

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

Bij 535 patiënten (leeftijd > 65 jaar) met hypertensie, gaf felodipine (2,5 mg met gereguleerde afgifte) statistisch significant minder perifeer oedeem dan met 5 mg amlodipine, (14,7% vs.26,4%).(4)

Felodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(5)

Van de retrospectief onderzochte 130 patiënten met reeds bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerden 53,6% behandeld met felodipine een toename van deze klachten, met amlodipine 61,3%, met nifedipine (53,6%), verapamil (29,6%) en diltiazem (12,5%).(4) Van de 241 patiënten zonder bestaande gastro-intestinale symptomen rapporteerde 32,0% deze klachten met felodipine, met verapamil 39,1% gevolgd door nifedipine (36,5%), amlodipine (35,8%), en diltiazem (30,7%).(5)

Belangrijke bijwerkingen voor ouderen zijn: Vaak (1-10%) perifeer oedeem, soms (0,1-1%) moeheid, duizeligheid, tintelingen, hartkloppingen, tachycardie, maagdarmklachten, zelden (0,01-0,1%) voorkomende bijwerkingen zijn syncope, spierzwakte, gewrichtspijn en braken. Van de zeer zelden (< 0,01%) voorkomende bijwerkingen zijn hypotensie, tachycardie, gingiva hyperplasie en gingivitis belangrijk voor de kwetsbare oude patiënt.

Het number needed to harm is niet bekend.

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

Felodipine kan soms (0,1-1%) duizeligheid veroorzaken.

Valneiging en/of motorische functie

Felodipine kan soms (0,1-1%) moeheid, duizeligheid en zelden (0,01-0,1%) syncope, spierzwakte, gewrichtspijn en hypotensie veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

Sedatieve effecten

Felodipine kan soms (0,1-1%) moeheid veroorzaken.

Orthostatische effecten

Niet bekend.

Effect op voedselinname

Felodipine kan soms (0,1-1%) maag-darmklachten, zelden (0,01-0,1%) braken en zeer zelden (< 0,01%) gingiva hyperplasie en gingivitis veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Felodipine kan soms (0,1-1%) hartkloppingen, tachycardie en zeer zelden (< 0,01%) hypotensie veroorzaken.

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Felodipine geeft minder perifeer oedeem dan amlodipine. Felodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Felodipine heeft interacties met CYP3A4-remmers zoals itraconazol, erythromycine en cimetidine.

Felodipine tabletten dienen niet met grapefruitsap te worden ingenomen.

Enzyminductoren van CYP3A4 kunnen een verlaging van de plasmaconcentraties van felodipine veroorzaken, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, barbituraten, efavirenz, nevirapine en Sint Janskruid.

Felodipine kan de concentratie van tacrolimus doen toenemen.

Felodipine heeft geen effect op de plasmaspiegel van ciclosporine.

Bij de eerste dosis van een alfablokker kan de bloeddruk plotseling dalen. Bij toevoeging van een calciumantagonist kan dit effect worden versterkt.

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

Belangrijke contra-indicaties voor het gebruik van felodipine zijn: gedecompenseerd hartfalen, acuut myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, hemodynamisch significante hartkleppen obstructie, dynamische cardiale uitstroom obstructie.(2)

Farmacokinetiek

Felodipine wordt vrijwel volledig omgezet in de lever tot inactieve metabolieten.

Ongeveer 70% wordt in de vorm van metabolieten met de urine uitgescheiden. De rest wordt met de feces uitgescheiden. Minder dan 0,5% wordt in onveranderde vorm met de urine uitgescheiden.

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

Ouderen hadden een 30% hogere Area Under the Concentration (AUC)-time curves en plasma concentratie dan jongeren van felodipine, maar de eliminatie halfwaardetijd verschilde niet.(7)

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

Nee.

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

Felodipine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van gemiddeld 25 uur

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

De biologische beschikbaarheid is 15% 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

Bij ouderen met een lage dosis van 2,5 mg 1x per dag beginnen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Lagere begindosering.(2)

Gebruiksgemak

Eenmaal 2,5 mg per dag tablet met gereguleerde afgifte.

Fijnmalen 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?

Uw arts kan de behandeling met de laagst beschikbare dosis starten. Bij oudere patiënten kan een startdosering van 2,5 mg per dag worden overwogen.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg felodipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(8)

Referenties

1. http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten_-_rapport_definitief.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter felodipine: https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C08CA02

3. Ekblom T, Linjer E, Hedner T et al. Cardiovascular Events in Elderly Patients with Isolated Systolic Hypertension. A Subgroup Analysis of Treatment Strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Pressure* 2004;13:137-143.
4. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. *Int J Clin Pract* 1998; 52(6): 381-386.
5. 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.
6. Lernfelt B, Landahl S, Johansson P, Seligman L, Aberg J. Haemodynamic and renal effects of felodipine in young and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Oct;54(8):595-601.
7. Leenen FH, Coletta E. Pharmacokinetic and antihypertensive profile of amlodipine and felodipine-ER in younger versus older patients with hypertension *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010 Dec;56(6):669-75.
8. 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.