

## Indicatie

Hypertensie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van maart 2013 wordt **isradipine** door Ephor niet als calciumantagonist van voorkeur voor hypertensie geadviseerd wegens onvoldoende bewijs voor effectiviteit bij ouderen.(1)

Isradipine is geregistreerd voor essentiële hypertensie.(2) Isradipine is sinds 1989 internationaal in de handel.

Isradipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

### Effectiviteit:

#### Hypertensie

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

**Bijwerkingen:** zeer vaak (>10%) perifeer oedeem en vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid, malaise, tachycardie, palpitaties, dyspneu en buikklachten.

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

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

**Dosering:** de aanvangsdosering bij ouderen halveren: 2x per dag 1,25 mg. Van isradipine is echter geen sterkte van 1,25 mg meer in de handel. Alternatief is 1x daags 2,5 mg.

**Gebruiksgemak:** voor het tablet is de dosering 2x per dag. De dosering voor de capsule met gereguleerd afgifte is 1x 5 mg per dag.

Tabletten mogen worden fijngemalen. De capsule met geregleerde afgifte mag niet worden geopend.

## 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: 267 mannen en 295 vrouwen.

≥75 jaar: 253 mannen en 493 vrouwen.

## **Effectiviteit**

Van isradipine is één gecontroleerde studie bij ouderen, waarin de gegevens van isradipine samen met felodipine worden gegeven, maar niet van isradipine afzonderlijk.(3) Er zijn geen andere gecontroleerde studies gepubliceerd met isradipine bij de behandeling van ouderen met 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?**

Zeer vaak (>10%) komt perifeer oedeem voor en vaak (1-10%) komen duizeligheid, vermoeidheid, malaise, tachycardie, palpitations, dyspneu en buikklachten voor. Van de zeer zelden (< 0,01%) voorkomende bijwerkingen zijn verminderde eetlust, anorexia, depressie, angst, paresthesie, slaperigheid, visusstoornissen, ventriculaire ritmestoornissen, hartinfarct, hartfalen, angina pectoris, bradycardie, overgeven, misselijkheid, gingiva hyperplasie, spierkramp, pijn in ledematen en asthenie het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt. Verder zijn bij het gebruik van isradipine de bijwerkingen hersenbloeding, TIA, syncope, droge mond, obstipatie en diarree gemeld.

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**

Isradipine kan vaak (1-10%) palpitations en zeer zelden (< 0,01%) visusstoornissen veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik van isradipine de bijwerkingen droge mond en obstipatie gemeld.

### **Delier**

Niet bekend.

### **Duizeligheid**

Isradipine kan vaak (1-10%) duizeligheid veroorzaken.

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

Isradipine kan vaak (1-10%) duizeligheid, vermoeidheid en zeer zelden (< 0,01%) paresthesie, slaperigheid en visusstoornissen veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Sedatieve effecten**

Isradipine kan vaak (1-10%) vermoeidheid veroorzaken.

### **Orthostatische effecten**

Niet bekend.

### **Effect op voedselinname**

Isradipine kan vaak (1-10%) buikklachten en zeer zelden (< 0,01%) verminderde eetlust, anorexia, overgeven, misselijkheid en gingiva hyperplasie veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik van isradipine de bijwerkingen droge mond, obstipatie en diarree gemeld. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **Hemostase**

Niet bekend.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Isradipine kan vaak (1-10%) tachycardie, palpitaties en zeer zelden (< 0,01%) ventriculaire ritmestoornissen, hartinfarct, hartfalen, angina pectoris en bradycardie veroorzaken.

### **Cognitie**

Niet bekend.

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

Isradipine kan verschillende bijwerkingen veroorzaken, waarvan perifeer oedeem zeer vaak voorkomt.

## **Interactiepotentieel**

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

Ja, isradipine heeft interacties met: CYP3A4-remmers en -induceerders:

#### Enzyminhiberende middelen:

Er is weinig bewijs over deze interacties met isradipine, maar voorzichtigheid dient geboden te worden met macrolide antibiotica (bv. erythromycine, clarithromycine, troleandomycine), HIV protease remmers (bv. ritonavir, indinavir, nelfinavir) of omgekeerde transcriptase remmers (bv. delavirdine) en azole antischimmels (bv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol). Gelijktijdige toediening van cimetidine verhoogt de biologische beschikbaarheid van isradipine met ca. 50%

#### Enzyminducerende middelen:

Gelijktijdige toediening van rifampicine, verlaagt de plasmaconcentratie van isradipine sterk. Gelijktijdig gebruik met andere enzyminducerende middelen (bv. carbamazepine,

fenytoïne fenobarbital) moet worden vermeden.  
Gelijktijdige behandeling met oraal baclofen kan bloeddrukdaling geven.

Gelijktijdige toediening van diclofenac verhoogt de maximale plasma concentratie met ongeveer 20%, de klinische relevantie is waarschijnlijk beperkt.

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 isradipine zijn: onstabiele angina pectoris, gedurende of binnen een maand na een myocardinfarct, cardiogene shock. (2)

## **Farmacokinetiek**

Isradipine wordt volledig omgezet in inactieve metabolieten. Ongeveer 60-65% wordt met de urine uitgescheiden, de rest met de feces. De eliminatie van isradipine verloopt bifasisch. De terminale halfwaardetijd is ongeveer 8,4 uur.

**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?**

Nee.

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

De biologische beschikbaarheid van isradipine is 16-18% 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**

Geadviseerd wordt om bij ouderen de startdosering te halveren tot 2x daags 1,25 mg. Van isradipine is echter geen sterkte van 1,25 mg meer in de handel. Alternatief is 1x daags 2,5 mg. De capsule is 5 mg.

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

Niet bekend.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij patiënten met leverproblemen is de geadviseerde startdoserings 2x per dag 1,25 mg. Van isradipine is echter geen sterkte van 1,25 mg meer in de handel. Alternatief is 1x daags 2,5 mg.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie**

Tablet: 2x per dag

Capsule 5 mg gereguleerde afgifte: 1x per dag

Tabletten mogen worden fijngemalen, capsules met gereguleerde afgifte mogen niet geopend worden.

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

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

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

De gebruikelijke startdoserings bij ouderen en bij patiënten met bepaalde leverproblemen is tweemaal per dag 1,25 mg (1/2 tablet).

## **Stoppen van de medicatie**

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

Bij de start van de behandeling of door te snelle dosisverhogingen bij patiënten met pre-existente angina pectoris kunnen de frequentie, de duur en de ernst van angina-aanvallen toenemen. Indien overgevoeligheid hiervoor optreedt moet de behandeling met isradipine gestaakt worden.(2)

Overweeg isradipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(4)

## **Referenties**

1. [http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten\\_-\\_rapport\\_definitief.pdf](http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten_-_rapport_definitief.pdf)
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter isradipine: [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%5Cisradipine%5C%2C%5C%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%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%5Cisradipine%5C%2C%5C%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%2C1%2CPRODA%2C10)
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. 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.