

Lacidipine

C08CA09, december 2017

Indicatie

Hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van april 2013 wordt **lacidipine** door Ephor geadviseerd voor de behandeling van hypertensie vergelijkbaar met amlodipine, lercanidipine, nicardipine, nifedipine MGA en nitrendipine.(1)

Lacidipine is geregistreerd voor de behandeling van hypertensie.(2)

Lacidipine is sinds 1992 internationaal in de handel.

Lacidipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

Effectiviteit:

Hypertensie

In verschillende studies werd geconcludeerd dat 2 mg lacidipine effectief de systolische en diastolische bloeddruk verlaagt bij patiënten ouder dan 60 jaar.(3-5) Gecontroleerde studies naar het effect op harde eindpunten bij ouderen werden niet gevonden.

Bijwerkingen: de veiligheid bij ouderen van lacidipine is vergelijkbaar met amlodipine, lercanidipine en nifedipine. Lacidipine geeft minder perifeer oedeem dan amlodipine, ongeveer evenveel als nifedipine, en iets meer dan lercanidipine.(5,6) Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, oedeem, hartkloppingen, misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen en asthenie het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen gevonden.

Dosering: bij ouderen wordt een begin dosering van 1x daags 2 mg geadviseerd. Dosisaanpassing bij nierfunctiestoornis is niet nodig.

Gebruiksgemak: dosering is 1x daags. Tabletten mogen worden fijngemalen.

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: 129 mannen en 141 vrouwen.

≥75 jaar: 145 mannen en 252 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

In drie dubbelblinde, parallel-groep vergelijkende trials, werden 118 oudere hypertensieve patiënten behandeld met lacidipine of atenolol, nifedipine SR, of hydrochloorthiazide (HCTZ).(3) Lacidipine was even effectief in het verlagen van de bloeddruk. In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep, dosis-response studie van 131 oudere hypertensieve patiënten, reduceerde lacidipine significant de diastolische bloeddruk.(3)

De effectiviteit van 2 mg/dag lacidipine is vergeleken met 10 mg/dag lercanidipine bij de behandeling van ouderen (60-85 jaar) met geïsoleerde systolische hypertensie. Na acht weken werd indien nodig de dosering verdubbeld. Beide groepen lieten een significante verlaging van de liggende en staande systolische en diastolische bloeddruk zien. Het effect van beide middelen hield 24 uur aan. Geconcludeerd werd dat lacidipine en lercanidipine even effectief zijn bij de behandeling van oude patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.(4)

In een andere studie werd de effectiviteit van 2 mg lacidipine vergeleken met 5 mg lercanidipine en 30 mg nifedipine-gastro-intestinaal therapeutisch systeem (GITS) bij de behandeling van hypertensieve ouderen (≥ 65 jaar).(5) Bij non-responders kon de dosering na twee weken worden verdubbeld. Na de studieperiode van 24 weken was in alle drie de groepen de systolische bloeddruk significant en vergelijkbaar verlaagd.

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 voor harde eindpunten.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Lacidipine had significant minder oedeem dan nifedipine SR.(3)

De verdraagbaarheid van lacidipine werd vergeleken met amlodipine en lercanidipine bij 828 hypertensieve ouderen (≥ 60 jaar).

De incidentie van bijwerkingen verschilde niet significant tussen de drie groepen.

Lacidipine gaf bij 34% perifeer oedeem, lercanidipine bij 35% en amlodipine bij 50%.(6)

In een andere studie werd de effectiviteit en veiligheid van lacidipine vergeleken met lercanidipine en nifedipine-GITS bij behandeling van hypertensieve ouderen (≥ 65 jaar).(4) De incidentie van bijwerkingen was het laagst bij lercanidipine (19,4%) in vergelijking met lacidipine (27,1%) en nifedipine (28,4%). Vooral perifeer oedeem werd bij lercanidipine minder frequent gerapporteerd dan bij nifedipine-GITS en lacidipine (2,8 resp. 7,5 en 10,1%).

Het number needed to harm is niet bekend.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, oedeem, hartkloppingen, misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen en asthenie het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt. Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn pijn op de borst en gingiva hyperplasie belangrijk. Verder zijn bij het gebruik van lacidipine de bijwerkingen syncope, tachycardie en hypotensie gemeld.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

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

Delier

Niet beschreven.

Duizeligheid

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

Valneiging en/of motorische functie

Lacidipine kan vaak (1-10%) duizeligheid en asthenie veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik de bijwerkingen syncope en hypotensie gemeld. Deze bijwerkingen hebben 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

Lacidipine kan vaak (1-10%) misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen en soms (0,1-1%) gingiva hyperplasie veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de oude patiënt.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Lacidipine kan vaak (1-10%) hartkloppingen en soms (0,1-1%) pijn op de borst veroorzaken. Verder zijn bij het gebruik van lacidipine de bijwerkingen tachycardie en hypotensie gemeld.

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

De veiligheid bij ouderen van lacidipine is vergelijkbaar met amlodipine, lercanidipine en nifedipine. Lacidipine geeft minder perifeer oedeem dan amlodipine, ongeveer evenveel als nifedipine, maar meer dan lercanidipine.(5,6) Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, oedeem, hartkloppingen, misselijkheid, gastro-intestinale stoornissen en asthenie het belangrijkste voor de kwetsbare oude patiënt.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

De werking lacidipine kan toenemen door CYP3A4-remmers en -induceerders, bijvoorbeeld cimetidine, itraconazol en rifampicine.

Gelijktijdig gebruik van lacidipine met corticoïden of tertracosactide kan het antihypertensief effect verminderen.

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

Grapefruitsap kan de biologische beschikbaarheid van lacidipine veranderen.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Belangrijke contra-indicaties zijn: ernstige aortastenose en shock.(2,7)

Farmacokinetiek

Lacidipine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en voor ongeveer 70% met de feces uitgescheiden. Het resterende gedeelte wordt met de urine uitgescheiden. Lacidipine heeft na herhaaldelijke toediening een eliminatiehalfwaardetijd van 13-19 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 is 10% door een sterk 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 wordt een begindosering van 1 maal daags 2 mg geadviseerd, indien nodig na 4 weken verhogen tot 4-6 mg 1x daags.(7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij gestoorde leverfunctie wordt een begindosering van 1 maal daags 2 mg geadviseerd, indien nodig na 4 weken verhogen tot 4-6 mg 1x daags.(7)

Gebruiksgemak

Eenmaal per dag. Tablet mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg lacidipine 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 lacidipine: https://db.cbg-meb.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,C08CA09
3. Rizzini P, Castello C, Salvi S, Recchia G. Efficacy and safety of lacidipine, a new long-lasting calcium antagonist, in elderly hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17 Suppl 4:S38-43; discussion S43-4.
4. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 799-806.
5. Cherubini A, Fabris F, Ferrari E, et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine, and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 37: 203-212.
6. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al. Tolerability of Long-Term Treatment With Lercanidipine Versus Amlodipine and Lacidipine in Elderly Hypertensives. *AJH* 2002; 15: 932-940.
7. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lacidipine>

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.