

Nicardipine

C08CA04, januari 2018

Indicatie

Nicardipine is geregistreerd voor de indicatie hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van april 2013 wordt **nicardipine** door Ephor als behandeling van hypertensie bij ouderen geadviseerd vergelijkbaar met amlodipine, lacidipine, lercanidipine, nifedipine MGA en nitrendipine. (1) Dit geldt voor de orale vorm. Nicardipine is echter sinds 31-12 2016 niet meer als capsule in Nederland beschikbaar en alleen nog voor intraveneus gebruik.

Nicardipine is geregistreerd voor de indicatie acute levensbedreigende hypertensie, met name bij: maligne arteriële hypertensie of hypertensieve encefalopathie; aortadissectie (als een kortwerkende β -blokker ongeschikt of onvoldoende werkzaam is); postoperatieve hypertensie.(2) Nicardipine is sinds 1986 internationaal in de handel. Nicardipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

Effectiviteit:

Hypertensie

Het antihypertensieve effect van intraveneus nicardipine werd bestudeerd bij 28 patiënten van 71 tot 93 jaar (gemiddeld 80.4 jaar) met slecht gereguleerde hypertensie. De systolische bloeddruk (SBP) was ≥ 180 mmHg en/of de diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 100 mmHg. Met een cumulatieve dosis van 8.75 mg nicardipine i.v., daalde de SBP significant van 192.6 naar 138.8 mmHg ($p < 0.001$); de DBP daalde van 93.9 naar 65.8 mmHg ($p < 0.001$). (3)

Bijwerkingen: van de zeer vaak ($> 10\%$) voorkomende bijwerkingen is hoofdpijn en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn hypotensie, tachycardie, palpitaties, supraventriculaire aritmieën, het belangrijkste.(2). Bradycardie is gemeld.(4)

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

Farmacokinetiek: er zijn geen studies bij ouderen gevonden.

Dosering: dosisaanpassing is bij ouderen en bij een nierfunctiestoornis niet nodig.

Gebruiksgemak: dosering is intraveneus. De orale vorm is niet meer beschikbaar in Nederland.

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)

Nicardipine –sr:

65-74 jaar: 103 mannen en 82 vrouwen.

≥75 jaar: 118 mannen en 164 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

Het antihypertensieve effect van intraveneus (i.v.) nicardipine werd bestudeerd bij 28 patiënten (20 vrouwen en 8 mannen) met leeftijd van 71 tot 93 jaar (gemiddeld 80.4 jaar) met slecht gereguleerde hypertensie. De systolische bloeddruk (SBP) was ≥ 180 mmHg en/of de diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 100 mmHg. Nicardipine werd 3 in oplopende doseringen van respectievelijk 1.25 mg, 2.5 mg en 5 mg iv gegeven over een periode van 6 minuten. Met een cumulatieve dosis van 8.75 mg nicardipine i.v., daalde de SBP significant van 192.6 naar 138.8 mmHg ($p < 0.001$); de DBP daalde van 93.9 naar 65.8 mmHg ($p < 0.001$).⁽³⁾

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 van toepassing.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Van de zeer vaak ($> 10\%$) voorkomende bijwerkingen is hoofdpijn en van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn hypotensie, tachycardie, palpitaties, supraventriculaire aritmieën, het belangrijkste.⁽²⁾

Bradycardie is gemeld.⁽⁴⁾

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, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Niet bekend.

Delier

Niet beschreven.

Duizeligheid

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

Valneiging en/of motorische functie

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

Nicardipine kan vaak (1-10%) maagdarfstoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn en droge mond veroorzaken.⁴ Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt mogelijk beïnvloeden.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Nicardipine kan vaak (1-10%) hypotensie, tachycardie, palpities en supraventriculaire aritmieën veroorzaken. Nicardipine kan het negatieve inotropische effect van bètablokkers versterken en hartfalen veroorzaken bij patiënten met latent of ongereguleerd hartfalen

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Nicardipine en amlodipine zijn vergelijkbaar verdraagbaar.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Gelijktijdige toediening van CYP3A4-enzymremmende middelen (bijv. cimetidine, itraconazol en grapefruitsap) kan een stijging van de plasmaconcentraties van nicardipine veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van CYP 3A4- enzyminducerende middelen (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon en rifampicine) kan een daling van de plasmaconcentraties van nicardipine veroorzaken.

Gelijktijdige toediening van nicardipine en cyclosporine, tacrolimus of sirolimus resulteert in verhoogde plasmaconcentraties van cyclosporine, tacrolimus of sirolimus.

In farmacokinetische studies is melding gemaakt van verhoogde digoxine-plasmaspiegels.

De combinatie van een calciumkanaalblokker en dantroleen is potentieel gevaarlijk.

Vanwege het mogelijke risico van pulmonaal oedeem of excessieve daling van de bloeddruk, dient voorzichtigheid te worden betracht indien gelijktijdig magnesiumsulfaat wordt gebruikt.

Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die het antihypertensieve effect van nifedipine kunnen versterken zijn onder meer baclofen, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, neuroleptica, opiaten en amifostine.

Nifedipine kan het negatieve inotropische effect van bètablokkers versterken en hartfalen veroorzaken bij patiënten met latent of ongereguleerd hartfalen.

Nifedipine in combinatie met intraveneuze corticosteroiden en tetracosactide (met uitzondering van hydrocortison gebruikt als vervangingstherapie bij de ziekte van Addison) kan een daling van het antihypertensieve effect veroorzaken.

De gelijktijdige toediening van nifedipine met inhalatieanesthetica kan een potentieel additief of synergistisch hypotensief effect veroorzaken, alsmede een remming door anesthetica van de baroreflex hartfrequentiestijging geassocieerd met perifere vasodilatoren.

Vecuronium infusiedosisbehoefte kunnen verlaagd worden door het gelijktijdige gebruik van nifedipine. Omkering van het neuromusculaire blok door neostigmine lijkt niet beïnvloed te worden door nifedipine IV.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(2)

Belangrijke contra-indicaties zijn: ernstige aortastenose, compensatoire hypertensie, d.w.z. in geval van een arterioveneuze shunt of coarctatio aortae, instabiele angina pectoris, binnen 8 dagen na myocardinfarct.(2)

Farmacokinetiek

Na kortdurende intraveneuze infusie (30-60 minuten) bedraagt de halfwaardetijd 2-5 minuten. Na een lang durende intraveneuze infusie (24-28 uur) bedraagt de halfwaardetijd 1-2 uur. Nifedipine wordt vrijwel volledig omgezet in inactieve metabolieten. Na intraveneuze toediening wordt 49% met de urine en ongeveer 43% met de feces uitgescheiden.

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?

Niet van toepassing.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Intraveneus.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Nee.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Niet beschreven.

Gebruiksgemak

Intraveneus.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet van toepassing.

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?

Snelle farmacologische dalingen van de bloeddruk kunnen systemische hypotensie en reflex tachycardie veroorzaken. Indien een van deze optreedt met nicardipine, overweeg dan de dosis te halveren of het infuus te staken.(2)

Referenties

1. <http://ephor.nl/media/1064/calciumentagonisten - rapport definitief.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter nicardipine: 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,C08CA04
3. Escande M, David D, Diadema B. [Antihypertensive effects of intravenous nicardipine in arterial hypertension in the elderly]. *Therapie*. 1989 May-Jun;44(3):161-5. (Artikel in Frans).
4. Abboud ME, Frasure SE. Bradycardia caused by intravenous nicardipine in an elderly patient with acute ischemic infarct. *Am J Emerg Med*. 2016 Apr;34(4):761.e1-2.