

Lercanidipine

C08CA13, december 2017

Indicatie

Hypertensie.

Standpunt Ephor

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

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

Lercanidipine is sinds 1997 internationaal in de handel.

Lercanidipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

Effectiviteit:

Hypertensie

In drie studies werd geconcludeerd dat 10 mg lercanidipine de systolische en diastolische bloeddruk effectief verlaagt bij patiënten ouder dan 60 jaar.(3-5)

Gecontroleerde studies naar het effect op harde eindpunten bij ouderen werden niet gevonden.

Bijwerkingen: lercanidipine geeft mogelijk minder bijwerkingen dan andere calciumantagonisten en met name minder perifeer oedeem.(4,6,7)

Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, perifeer oedeem, tachycardie en hartkloppingen het belangrijkste voor de oude patiënt.

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

Farmacokinetiek: er zijn geen studies bij ouderen gevonden.

Dosering: dosisaanpassing is bij ouderen niet nodig.(2)

Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is lercanidipine gecontra-indiceerd.(2)

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: 7.433 mannen en 7.517 vrouwen.

≥75 jaar: 5.741 mannen en 10.508 vrouwen.

Effectiviteit

In een studie werden 83 ouderen (gemiddelde leeftijd 66,7 jaar) met geïsoleerde hypertensie gerandomiseerd tussen behandeling met lercanidipine 10 mg of placebo. De reductie van de systolische bloeddruk was met lercanidipine in vergelijking met placebo significant groter (-32,4 mmHg vs. -9,6 mmHg). De diastolische bloeddruk nam alleen in de lercanidipine groep significant af (-6 mmHg). Bij 23 van de 37 patiënten (62%) normaliseerde de bloeddruk met lercanidipine.(3)

De effectiviteit van 10 mg/dag lercanidipine is vergeleken met 2 mg/dag lacidipine 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 lercanidipine en lacidipine even effectief zijn bij de behandeling van oude patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie.(4)

In een andere studie werd de effectiviteit van 5 mg lercanidipine vergeleken met 2 mg lacidipine 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.

In een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, crossover studie kregen 75 hypertensieve patiënten van 60-85 jaar (gemiddelde leeftijd 66 jaar) lercanidipine 10 mg, enalapril 20 mg, lercanidipine 10 mg plus enalapril 20 mg of placebo. In alle groepen daalde de gemiddelde 24-h SBP in vergelijking met placebo. De combinatie van lercanidipine en enalapril was significant effectiever dan de afzonderlijke middelen.(6)

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?

De verdraagbaarheid van lercanidipine werd vergeleken met amlodipine en lacidipine bij 828 hypertensieve ouderen (≥ 60 jaar). De incidentie van bijwerkingen verschilde niet significant tussen de drie groepen. Lercanidipine gaf bij 35% perifeer oedeem, lacidipine bij 34% en amlodipine bij 50%.(7)

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%).

De verdraagbaarheid van lercanidipine werd vergeleken met amlodipine, felodipine, nifedipine-GITS en nitrendipine bij 125 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 62,9 jaar (range 49-75 jaar). De patiënten met tenminste één van de bijwerkingen enkeloedeem, flushing, hoofdpijn, huiduitslag of duizeligheid werden omgezet naar lercanidipine. Na vier weken werden de patiënten weer teruggezet naar hun initiële calciumantagonist en opnieuw vier weken gevolgd. De behandeling met lercanidipine was geassocieerd met een significante reductie van het aantal bijwerkingen. Na hervatting van behandeling met hun initiële calciumantagonist nam de incidentie van de bijwerkingen weer toe. De auteurs van deze studie concludeerden dat lercanidipine in vergelijking met amlodipine, nifedipine-GITS, felodipine en nitrendipine een significante verbetering van de verdraagbaarheid geeft met een vergelijkbaar antihypertensief effect.(8)

Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, perifeer oedeem, tachycardie en hartkloppingen het belangrijkste voor de oude patiënt. Van de zelden (0,01-0,1%) voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmklachten (misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree, buikpijn), asthenie, vermoeidheid en myalgie belangrijk. Van de zeer zelden (< 0,01%) voorkomende bijwerkingen zijn gingiva hypertrofie, syncope, myocardinfarct en hypotensie voor de kwetsbare oude patiënt het meest van belang.

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

Lercanidipine kan soms (0,1-1%) hartkloppingen en zelden (0,01-0,1%) vermoeidheid veroorzaken.

Delier

Niet beschreven.

Duizeligheid

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

Valneiging en/of motorische functie

Lercanidipine kan soms (0,1-1%) duizeligheid, zelden (0,01-0,1%) asthenie, vermoeidheid, myalgie en zeer zelden (< 0,01%) syncope en hypotensie veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

Sedatieve effecten

Lercanidipine kan zelden (0,01-0,1%) vermoeidheid veroorzaken.

Orthostatische effecten

Niet bekend.

Effect op voedselinname

Lercanidipine kan zelden (0,01-1%) misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree, buikpijn en zeer zelden (< 0,01%) gingiva hypertrofie veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

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

Cognitie

Niet bekend.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Lercanidipine geeft mogelijk minder bijwerkingen dan andere calciumantagonisten en met name minder perifeer oedeem.

Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn duizeligheid, perifeer oedeem, tachycardie en hartkloppingen het belangrijkste voor de oude patiënt.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

De werking van lercanidipine kan toenemen door CYP3A4-remmers, bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine.

Een interactiestudie met ketoconazol, toonde een aanzienlijke stijging van de plasmaspiegels lercanidipine (een 15-voudige verhoging van de AUC).

Cyclosporine en lercanidipine dienen niet samen te worden toegediend. Na gelijktijdige toediening zijn verhoogde plasmaspiegels van zowel lercanidipine als cyclosporine waargenomen.

Bij gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg met oraal midazolam aan oudere vrijwilligers was de absorptie van lercanidipine verhoogd (met ongeveer 40%) en de snelheid van de absorptie gedaald (T_{max} werd 1,75 tot 3 uur vertraagd). De midazolamconcentraties veranderden niet.

Voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine tegelijk wordt voorgeschreven met andere substraten van CYP3A4, zoals terfenadine, astemizol, klasse III-anti-aritmica zoals amiodaron en kinidine.

Gelijktijdige toediening van lercanidipine met CYP3A4-inductoren zoals anticonvulsiva (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine dient met zorg te worden benaderd vanwege een mogelijke afname van het antihypertensieve effect.

Wanneer lercanidipine toegediend wordt samen met metoprolol, wijzigt de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet, terwijl die van lercanidipine met 50% daalt.

Gelijktijdige toediening van cimetidine 800 mg dagelijks veroorzaakt geen significante wijzigingen in de plasmaspiegels van lercanidipine, maar bij hogere doses is voorzichtigheid geboden omdat de biologische beschikbaarheid en het hypotensieve effect van lercanidipine verhoogd kunnen worden.

Gezonde vrijwilligers die behandeld worden met digoxine na dosering van 20 mg lercanidipine nuchter, toonden een gemiddelde toename van 33% in de Cmax van digoxine, terwijl de AUC en de nierklaring niet significant veranderden.

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

Lercanidipine mag niet met grapefruitsap worden ingenomen, een stijging van de systemische beschikbaarheid kan optreden met een verhoogd hypotensief effect.

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

Belangrijke contra-indicaties voor lercanidipine zijn obstructie in het uitstroomkanaal van de linker ventrikel, onbehandeld hartfalen, instabiele angina pectoris of binnen 1 maand na een acuut myocardinfarct, ernstige lever- of nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min).(2,9)

Farmacokinetiek

Lercanidipine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd door voornamelijk CYP3A4. Ongeveer 50% wordt met de urine uitgescheiden in de vorm van inactieve metabolieten. Lercanidipine heeft een eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 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 laag (ca. 3% indien nuchter of 10% indien niet nuchter) door groot verzadigbaar first-pass-effect, verhoogd met factor 4 door zeer vetrijke maaltijd binnen 2 uur. 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

1x daags 10 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring < 30 ml/min is lercanidipine gecontra-indiceerd.(2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverfunctiestoornis is lercanidipine gecontra-indiceerd. (2)

Gebruiksgemak

Dosis 1x daags, orale tabletten. Fijnmalen is toegestaan.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Bij ouderen is aanpassing van de dagelijkse dosering niet nodig. Bij het starten van de behandeling is echter extra voorzichtigheid geboden.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg lercanidipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(9)

Referenties

1. http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten_-_rapport_definitief.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter lercanidipine: 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,C08CA13
3. Barbagello M, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375-379.
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. Puig JG, Calvo C, Luurila O, Luurila H, Sulosaari S, Strandberg A, Ghezzi C. Lercanidipine, enalapril and their combination in the treatment of elderly hypertensive patients: placebo-controlled, randomized, crossover study with four ABPM. *J Hum Hypertens*. 2007 Dec;21(12):917-24.
7. 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.

8. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, et al. Improved Tolerability of the Dihydropyridine CalciumChannel Antagonist Lercanidipine: The Lercanidipine Challenge Trial. Blood Pressure 2003;12 (suppl 1): 14-21.
9. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lercanidipine>
10. 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.