

# Nifedipine

C08CA05, januari 2018

## Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de calciumantagonisten van april 2013 wordt **nifedipine mga** door Ephor als calciumantagonist van voorkeur voor de behandeling van angina pectoris geadviseerd net als amlodipine en felodipine.(1)

Voor de behandeling van hypertensie is **nifedipine mga** vergelijkbaar met amlodipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine en nitrendipine.(1)

Nifedipine is geregistreerd voor chronische stabiele angina pectoris, wanneer  $\beta$ -receptorblokkerende stoffen onvoldoende werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (inspanningsangina) en lichte tot matige essentiële hypertensie.(2) Nifedipine is sinds 1978 internationaal in de handel.

Nifedipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

### Effectiviteit:

#### Angina Pectoris

Er zijn geen gecontroleerde studies met nifedipine bij (kwetsbare) ouderen met angina pectoris gepubliceerd.

#### Hypertensie

Nifedipine geeft minder cardiovasculaire events en beroertes bij ouderen in vergelijking met placebo.(3)

Effectiviteit van nifedipine met gereguleerde afgifte (mga) is vergelijkbaar met amlodipine op het eindpunt acuut coronair syndroom bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar).(4) Bloeddrukverlaging is voor 30-60 mg nifedipine mga aangetoond bij ouderen (60-80 jaar), die even effectief is als 5-10 mg amlodipine, 2mg lacidipine en 5 mg lercanidipine.(5,6)

**Bijwerkingen:** nifedipine geeft evenveel bijwerkingen als andere calciumantagonisten, waaronder perifeer oedeem, maar meer dan lercanidipine.(5,10)

Nifedipine is net als andere calciumantagonisten geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen.(11)

Nifedipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(12)

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn oedeem, vasodilatatie, obstipatie, onwel voelen en vermoeidheid het belangrijkste voor de oude patiënt.

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

**Farmacokinetiek:** tien ouderen met hypertensie (4 mannen, 6 vrouwen) kregen 20 mg/dag slow-release nifedipine. Farmacokinetische parameters: C<sub>max</sub>, 59.1 ng/ml; AUC, 288.2 ng hr/ml; T<sub>max</sub>, 3.4 hr; t<sub>1/2</sub>, 5.5 hr.(13, Japanees)

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

**Gebruiksgemak:** dosering is 1x daags een tablet met gereguleerde afgifte (OROS).  
Tabletten mogen niet 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: 26.910 mannen en 23.514 vrouwen.

≥75 jaar: 21.507 mannen en 32.326 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **Angina pectoris**

Er zijn geen gecontroleerde studies gepubliceerd met nifedipine bij de behandeling van ouderen met angina pectoris.

### **Hypertensie**

In een single-blind studie werden 1632 hypertensieve patiënten (gemiddelde leeftijd  $66,4 \pm 5,3$  jaar, 28,4%  $\geq 70$  jaar, 765 mannen en 867 vrouwen) behandeld met nifedipine of placebo gedurende een follow-up periode van gemiddeld 30 maanden. Er werd een significante reductie van het relatieve risico op cardiovasculaire events (ARR 3,4%; RR 0.40 (95% BI 0.25-0.64)) en beroertes (ARR 2,7%; RR 0.43 (95% BI 0.24-0.77)).(3)

In een database studie werd de associatie tussen een ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom bij 24.190 ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar) met hypertensie behandeld met nifedipine of amlodipine onderzocht. 2,4% respectievelijk 3% van de patiënten met nifedipine en amlodipine werden opgenomen vanwege een acuut coronair syndroom. [HR 0,91; 95% BI 0,74-1,13].(4)

De effectiviteit van nifedipine 40 mg gastro-intestinaal therapeutisch systeem (GITS) en amlodipine 5 mg werd onderzocht bij ouderen (n=152, leeftijd 60-80 jaar) met hypertensie (diastolische bloeddruk 90-114 mmHg). Non-responders werden getitreerd tot een dosering van 60 mg nifedipine of 10 mg amlodipine. Aan het einde van de studie was de gemiddelde diastolische bloeddruk in de "per protocol" populatie 87,5 en 86,7 mmHg met nifedipine respectievelijk amlodipine. De systolische bloeddruk was 147,7 respectievelijk 147,3 mmHg. In de "intention to treat" populatie was de diastolische bloeddruk 87,6 respectievelijk 86,4 mmHg en de systolische bloeddruk 148,0 respectievelijk 147,2 mmHg. De auteurs van deze studie concludeerden dat nifedipine 30-60 mg even effectief is in bloeddrukverlaging als amlodipine 5-10 mg bij de behandeling van hypertensieve ouderen.(5)

In een andere studie werd de effectiviteit van 30 mg nifedipine GITS vergeleken met 2 mg lacidipine en 5 mg lercanidipine bij de behandeling van hypertensieve ouderen ( $\geq 65$  jaar).(6) 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.

Er zijn nog een aantal studies met een klein aantal oude patiënten waarbij bloeddrukverlaging van nifedipine wordt aangetoond.(7,8)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de oude patiënt?**

29 voor preventie cardiovasculaire events en 37 voor de preventie van een beroerte over een behandelperiode van gemiddeld 30 maanden.(3)

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

30 maanden.(3)

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

In een studie werd de effectiviteit van nifedipine GITS bij 222 ouderen (> 65 jaar, gemiddelde leeftijd 70 jaar) en 933 niet-ouderen (leeftijd < 65 jaar, gemiddelde leeftijd 50 jaar) geëvalueerd. De streefbloeddruk aan het einde van de titratieperiode werd bij 85% respectievelijk 74% van de ouderen en niet-ouderen behaald.(9)

## **Bijwerkingen en veiligheid**

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

In een studie werd de veiligheid van nifedipine gastro-intestinaal therapeutisch systeem (GITS) vergeleken met lacidipine en lercanidipine bij de behandeling van hypertensieve ouderen (leeftijd ≥ 65 jaar). Na de studieperiode van 24 weken was de incidentie van bijwerkingen het laagst met lercanidipine (19,4%) in vergelijking met nifedipine(28,4%) en lacidipine (27,1%). Vooral de bijwerking perifeer oedeem werd bij lercanidipine minder frequent gerapporteerd in vergelijking met de nifedipine en lacidipine.(6)

De verdraagbaarheid van nifedipine-GITS werd vergeleken met amlodipine, felodipine, lercanidipine 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.(10)

In een prospectieve studie werd de associatie tussen het gebruik van calciumantagonisten en een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen onderzocht. In totaal werden 1636 hypertensieve patiënten (leeftijd ≥ 68 jaar) geïnccludeerd die werden behandeld met een bètablokker, ACEremmer of calciumantagonist. Het relatieve risico op een gastro-intestinale bloeding was bij de behandeling met calciumantagonisten (1510 persoonsjaren, 42 events) in vergelijking met bètablokkers (4819 persoonsjaren, 65 events) 1,86. De risico's voor verapamil, diltiazem en nifedipine waren niet significant verschillend.(11)

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

Het number needed to harm is niet bekend.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn oedeem, vasodilatatie, obstipatie, onwel voelen en vermoeidheid het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

In een studie werd de veiligheid van 222 nifedipine GITS bij ouderen (> 65 jaar, gemiddelde leeftijd 70 jaar) en 933 niet-ouderen (leeftijd < 65 jaar, gemiddelde leeftijd 50 jaar) geëvalueerd. Significant minder ouderen beëindigden de studie vroegtijdig vanwege bijwerkingen in vergelijking met niet-ouderen (9,9% respectievelijk 15,5%). In beide groepen kwam de bijwerking oedeem het vaakst voor. Deze bijwerking resulteerde bij 6,7% en 9,0% van de ouderen respectievelijk niet-ouderen tot het vroegtijdig beëindigen van de studie.(9)

### **Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee, er zijn geen studies gepland.

### **Anticholinerge effecten**

Nifedipine kan vaak (1-10%) obstipatie, vermoeidheid, soms (0,1-1%) afwijkingen in het gezichtsvermogen, palpities en droge mond veroorzaken.

### **Delier**

Niet beschreven.

### **Duizeligheid**

Niet beschreven.

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

Nifedipine kan soms (0,1-1%) tremor, afwijkingen in het gezichtsvermogen, hypotensie, syncope, spierkrampen, zelden (0,01-0,1%) paresthesieën, dysesthesieën en zeer zelden (< 0,01%) somnolentie, spierpijn en gewrichtspijn veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt.

### **Sedatieve effecten**

Nifedipine kan vaak (1-10%) vermoeidheid en zeer zelden (< 0,01%) somnolentie veroorzaken.

### **Orthostatische effecten**

Nifedipine kan soms (0,1-1%) hypotensie en syncope geven.

### **Effect op voedselinname**

Nifedipine kan vaak (1-10%) obstipatie, soms (0,1-1%) misselijkheid, dyspepsie, flatulentie, maag- of buikpijn, droge mond, zelden (0,01-0,1%) gingiva hyperplasie en zeer zelden (0,01%) slikstoornis, darmobstructie en overgeven veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt.

### **Hemostase**

Niet bekend.

### **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Nifedipine kan vaak (1-10%) vasodilatatie, soms (0,1-1%) tachycardie, palpitaties, hypotensie en zeer zelden (< 0,01%) hartblokkade en pijn op de borst veroorzaken.

### **Cognitie**

Niet bekend.

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

Nifedipine geeft evenveel bijwerkingen als andere calciumantagonisten, waaronder perifeer oedeem, maar meer dan lercanidipine.

Nifedipine is net met als andere calciumantagonisten geassocieerd met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen.

Nifedipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.

## **Interactiepotentieel**

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

De nifedipinespiegel kan stijgen door gelijktijdige toediening met cytochroom P450 CYP3A4 remmers zoals calciumantagonisten (diltiazem, verapamil), SSRI's (fluvoxamine, sertraline) en amiodaron. Vanwege zijn remmende werking op cytochroom P450 CYP3A4 verhoogt cimetidine de plasmaconcentratie van nifedipine en kan het bloeddrukverlagende effect versterken.

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd tussen nifedipine en Azool-antimycotica, fluoxetine, macrolide antibiotica, nefazodon en anti-hiv-proteaseremmers. Het is bekend dat deze middelen het door cytochroom P450 CYP3A4 geregelde metabolisme van andere geneesmiddelen remmen. Daarom kan de mogelijkheid voor een toename van plasmaconcentraties van nifedipine niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening van quinupristine/dalfopristine en nifedipine kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine.

### Cytochroom P450 CYP3A4 inductoren

In combinatie met rifampicine wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine duidelijk verlaagd (verlaging van AUC met 95%) en daarmee de werkzaamheid verminderd. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met rifampicine is daarom gecontra-indiceerd.

In combinatie met fenytoïne wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine verlaagd (verlaging van AUC met ongeveer 70%) en daarmee de werkzaamheid

verminderd. Van carbamazepine, fenobarbital en valproïnezuur is aangetoond dat ze door enzyminductie invloed hebben op de plasmaconcentratie van de qua structuur verwante calciumantagonisten. Daarom kan een effect op de plasmaconcentratie van nifedipine en daarmee een vermindering van de werkzaamheid niet worden uitgesloten.

Wanneer nifedipine gelijktijdig met alfa- en  $\beta$ -blokkers wordt toegediend, kan hypotensie optreden.

Gelijktijdige toediening van nifedipine en digoxine kan leiden tot gereduceerde digoxineklaring en daardoor een toename in de plasmaconcentratie van digoxine.

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen indien nifedipine gelijktijdig toegediend wordt met intraveneus magnesiumsulfaat. In afzonderlijke gevallen van gelijktijdig gebruik is neuromusculaire blokkade waargenomen.

Bij gelijktijdige toediening met nifedipine kan een lagere dosering van tacrolimus nodig zijn.

Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap met nifedipine leidt zo tot een verhoogde plasmaconcentratie en een langere werking van nifedipine vanwege een verminderd first-pass metabolisme of een verminderde klaring.

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

Het gebruik van nifedipine is gecontra-indiceerd bij: hypotensie, shock, ileostomie na proctocolectomie en gebruik van rifampicine (er kunnen geen efficiënte plasmaspiegels van nifedipine worden bereikt door enzyminductie).(2)

## **Farmacokinetiek**

De eliminatiehalfwaardetijd van nifedipine is 2 tot 5 uur na toediening in een capsule en ongeveer 6 tot 12 uur na toediening in een 'retard' tablet.

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

Nee.

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

Ja. Tien ouderen met hypertensie (4 mannen, 6 vrouwen) kregen 20 mg/dag slow-release nifedipine. Farmacokinetische parameters: C<sub>max</sub>, 59.1 ng/ml; AUC, 288.2 ng hr/ml; T<sub>max</sub>, 3.4 hr; t<sub>1/2</sub>, 5.5 hr.(13, Japanees)

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

Nee. De biologische beschikbaarheid van de OROS-tablet in vergelijking met de capsules is in 3 studies 68±23%, 86±24% en 92±40%.

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

Nifedipine wordt snel en vrijwel volledig omgezet. Ongeveer 90% wordt met de urine uitgescheiden als inactieve metabolieten. Ongeveer 10% wordt via de feces uitgescheiden.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Dosis**

Angina Pectoris

Capsule: 3-6x daags

Tablet met gereguleerde afgifte OROS: 1x daags

Hypertensie

Capsule: 3x daags

Tablet 'retard': 2x daags

Tablet met gereguleerde afgifte OROS: 1x daags

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

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij leverfunctiestoornissen kan dosisreductie noodzakelijk zijn.

## **Gebruiksgemak**

Capsules moeten 3x daags worden ingenomen, retard tabletten 2x daags en OROS tabletten 1x daags.

Capsules mogen niet geopend worden.

Tabletten mogen niet 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?**

In uitzonderingsgevallen kan nifedipine aanleiding geven tot ernstige ischemische pijn (angina pectoris-achtige klachten), binnen 1 tot 4 uur na het starten van de behandeling. Dit treedt waarschijnlijk op door een snelle absorptie en een te abrupte bloeddrukdaling. Indien deze klachten ontstaan, dient men onmiddellijk de arts te raadplegen en de therapie te staken.

## **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 nifedipine:

