

# Nitrendipine

C08CA08, januari 2018

## Indicatie

Nitrendipine is geregistreerd voor hypertensie.

## Standpunt Ephor

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

Nitrendipine is geregistreerd voor de indicaties primaire en essentiële hypertensie.(2)

Nitrendipine is sinds 1985 internationaal in de handel.

Nitrendipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

**Ervaring:** het in RCTs geïncludeerde aantal oude patiënten is met <50 zeer klein.

### Effectiviteit:

#### Hypertensie

Bloeddrukverlaging is voor 10-20 mg nitrendipine aangetoond bij ouderen (66-78 jaar) vergelijkbaar met 5-10 mg amlodipine.(3)

Bijwerkingen: de veiligheid bij ouderen van nitrendipine is vergelijkbaar met amlodipine.(3) Lercanidipine heeft mogelijk minder bijwerkingen dan nitrendipine.(4) Zeer vaak (>10%)voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn en flush. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn angstreactions, duizeligheid, perifeer oedeem, vasodilatatie, hartkloppingen, tachycardie, flatulentie en asthenie het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

**Interactiepotentieel:** groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(2)

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

**Dosering:** bij ouderen wordt een lagere startdosis geadviseerd van 10 mg per dag.(2) Bij nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig.(2)

**Gebruiksgemak:** dosering is 1-2x daags een tablet. Tabletten mogen worden fijngemalen. De tabletten hebben een breukgleuf.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: minder dan 50.

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: 149 mannen en 150 vrouwen.

≥75 jaar: 128 mannen en 266 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **Hypertensie**

50 patiënten (leeftijd 66-78 jaar) met hypertensie werden gerandomiseerd en behandeld met nitrendipine 10 mg of amlodipine 5 mg. Na twee weken werd de dosering van non-responders verhoogd naar nitrendipine 20 mg of amlodipine 10 mg. De gemiddelde reductie van 24-uurs bloeddruk na 4 weken was vergelijkbaar: 14%-16% voor nitrendipine en 14-15% voor amlodipine.(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 bekend.

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

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

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

De veiligheid bij ouderen van nitrendipine is vergelijkbaar met amlodipine.(3) De metabole parameters werden niet significant veranderd en het aantal bijwerkingen was beperkt (2%).

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.(4)

Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn en flush.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn angstreactions, perifeer oedeem, hartkloppingen, tachycardie, duizeligheid, flatulentie en asthenie het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

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**

Soms (0,1-1%) wazig zien en droge mond.

**Delier**

Niet beschreven.

**Duizeligheid**

Vaak (1-10%).

**Valneiging en/of motorische functie**

Vaak (1-10%) duizeligheid, asthenie en tachycardie en soms (0,1-1%) somnolentie, hypotensie, spierpijn, visusstoornissen, verhoogde frequentie urineren. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico.

**Sedatieve effecten**

Soms (0,1-1%) somnolentie.

**Orthostatische effecten**

Soms (0,1-1%) hypotensie.

**Effect op voedselinname**

Soms (0,1-1%) buikpijn, misselijkheid, braken, droge mond, dyspepsie, obstipatie, diarree en tandvleeshyperplasie.

**Hemostase**

Niet bekend.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Vaak (1-10%) duizeligheid, perifeer oedeem en tachycardie en soms (0,1-1%) hypotensie.

**Cognitie**

Niet bekend.

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Zeer vaak (>10%)voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn en flush. Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn angstreactions, duizeligheid, perifeer oedeem, vasodilatatie, hartkloppingen, tachycardie, flatulentie en asthenie het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

**Interactiepotentieel****Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Nitrendipine heeft interacties met CYP3A4-remmers zoals macrolide antibiotica (bijv. erytromycine), anti-HIV protease-remmers (bijv. ritonavir), antimycotica: imidazoolderivaten (bijv. ketoconazol, de antidepressiva nefazodon en fluoxetine, quinupristine/dalfoprstin, valproïnezuur, cimetidine en ranitidine. De plasmaspiegels van nitrendipine kunnen daardoor worden verhoogd.

### Cytochroom P450 CYP3A4 inductoren

Gebaseerd op ervaring met de nifedipine moet verwacht worden dat rifampicine het metabolisme van nitrendipine versnelt door enzyminductie. Daarom kan de werkzaamheid van nitrendipine verminderd zijn bij gelijktijdige toediening met rifampicine. Het gebruik van nitrendipine in combinatie met rifampicine is daarom gecontra-indiceerd

Onderzoek naar een mogelijke interactie tussen nitrendipine en anticonvulsiva is niet uitgevoerd. Het is echter bekend dat fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine in staat zijn inductie van het cytochroom P450 3A4-systeem te geven. Gelijktijdige toediening van deze anticonvulsiva kan leiden tot een klinisch relevante verlaging van de biologische beschikbaarheid van nitrendipine en dus kan een vermindering van de werkzaamheid worden verwacht.

Gelijktijdige toediening van digoxine kan leiden tot een toename van de plasmaconcentratie van digoxine.

Nitrendipine kan het bloeddrukverlagende effect versterken van gelijktijdig toegediende antihypertensiva. Bij de eerste dosis van een alfablokker kan de bloeddruk plotseling dalen. Bij toevoeging van een calciumantagonist kan dit effect worden versterkt.

Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap geeft een verminderd first-pass van nitrendipine. Hierdoor kan de bloeddrukverlagende werking worden versterkt.

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

Nitrendipine is gecontra-indiceerd bij onstabiele angina pectoris, de eerste vier weken na acuut myocard infarct, bij hypotensie en bij shock. De werkzaamheid van nitrendipine kan verminderd zijn bij gelijktijdige gebruik van rifampicine en is gecontra-indiceerd.(2)

## **Farmacokinetiek**

Nitrendipine wordt door CYP3A4 volledig omgezet in inactieve metabolieten. Ongeveer 80% wordt met de urine uitgescheiden, de rest met de feces. De eliminatie-halfwaardetijd is 8-12 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?**

Nitrendipine ondergaat een uitgesproken first-pass metabolisme. De systemische beschikbaarheid van nitrendipine is 20-30%. 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 lagere startdosis geadviseerd van 1x 10 mg per dag.(2)

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

Niet bekend.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moet met de laagst mogelijke dosering worden begonnen van 10 mg nitrendipine.(2)

### **Gebruiksgemak**

De tabletten zonder kauwen na de maaltijd met wat water innemen.  
Tabletten mogen 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?**

Bij ouderen kan de dosering in het begin lager zijn, nl. 1x per dag 1 tablet van 10 mg.

### **Stoppen van de medicatie**

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

Nee.

### **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 nitrendipine: [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,C08CA08](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,C08CA08)
3. Grandinetti O, Feraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15(suppl 1): 197-210.
4. 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.