

Lercanidipine

C08CA13, april 2019

Indicatie

Milde tot matige essentiële hypertensie.(1,2)

Standpunt Ephor en samenvatting

Lercanidipine door Ephor geadviseerd als mogelijke behandeling van hypertensie omdat het de bloeddruk effectief verlaagt bij ouderen, vergelijkbaar met amlodipine, lacidipine en nifedipine MGA.(3)

Dosering: dosisaanpassing is bij ouderen niet nodig.(1)

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

Stopinformatie: advies om lercanidipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(4)

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

Effectiviteit:

Hypertensie

In vier gecontroleerde studies werd geconcludeerd dat 10 mg lercanidipine de systolische en diastolische bloeddruk effectief verlaagt bij patiënten ouder dan 60 jaar.(5-8) 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.(7,9,10)

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.

Uitgebreide tekst

Dosis

Dosisaanpassing is bij ouderen niet nodig, 1x daags 10 mg.(1,2)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring <30 ml/min is lercanidipine gecontra-indiceerd.(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverfunctiestoornis is lercanidipine gecontra-indiceerd.(1,2)

Gebruiksgemak

Dosis 1x daags. Fijnmalen van de 10 en 20 mg tabletten is toegestaan. Er is een breukgleuf aan één zijde van de tablet, de andere zijde is glad.(1)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Advies om lercanidipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(4)

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 2017)

65-74 jaar: 7.867 mannen en 7.897 vrouwen.

≥75 jaar: 6.311 mannen en 11.173 vrouwen.

Lercanidipine is sinds 1997 internationaal in de handel.

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.(5)

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.(6)

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). 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.(7)

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.(8)

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%.(9)

In een andere studie werd de effectiviteit en veiligheid van lercanidipine vergeleken met lacidipine en nifedipine-GITS bij behandeling van hypertensieve ouderen (≥ 65 jaar). 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%).(7)

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.(10)

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: soms (0,1-1%) hartkloppingen en zelden (0,01-0,1%) vermoeidheid.

Delier: niet beschreven.

Duizeligheid: soms (0,1-1%) duizeligheid.

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

Sedatieve effecten: zelden (0,01-0,1%) vermoeidheid.

Orthostatische effecten: niet bekend.

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

Hemostase: niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen: soms (0,1-1%) tachycardie, hartkloppingen en zeer zelden (0,01%) myocardinfarct en hypotensie.

Cognitie: niet bekend.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Toename effect lercanidipine

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

Een interactiestudie met ketoconazol, toonde een 15-voudige verhoging van de AUC van lercanidipine.

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 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.

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

Afname van het effect van lercanidipine

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.

Andere interacties

Gezonde vrijwilligers die behandeld worden met digoxine na dosering van 20 mg lercanidipine nuchter, toonden een gemiddelde toename van 33% in de C_{max} 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.

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

Contra-indicaties

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).(1,2)

Farmacokinetiek

Lercanidipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij ouderen is aanpassing van de dagelijkse dosering niet nodig. Bij het starten van de behandeling is echter extra voorzichtigheid geboden.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter [lercanidipine](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [lercanidipine](#).
3. Ephor rapport [calciumantagonisten](#).
4. 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.
5. Barbagallo 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.
6. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 2003; 17: 799-806.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.