

Amlodipine

C08CA01, december 2017

Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

Standpunt Ephor

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

Amlodipine is geneesmiddel van voorkeur bij behandeling angina pectoris bij kwetsbare ouderen net als felodipine en nifedipine MGA.(1)

Amlodipine is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris en hypertensie.(2)

Amlodipine is sinds 1990 internationaal in de handel.

Amlodipine is een dihydropyridine calciumantagonist.

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

Effectiviteit:

Angina pectoris

Er zijn geen vergelijkbare studies met andere calciumantagonisten gepubliceerd bij de behandeling van (kwetsbare) ouderen met angina pectoris.

Hypertensie

Effectiviteit van amlodipine is vergelijkbaar met nifedipine met geregleerde afgifte (MGA) op het eindpunt acuut coronair syndroom bij ouderen (gemiddelde leeftijd 75 jaar).(3) Bloeddrukverlaging is voor amlodipine aangetoond bij ouderen (60-80 jaar) waarbij 5-10 mg amlodipine even effectief is als nicardipine 10-20 mg, 30-60 mg nifedipine en 10-20 mg nitrendipine.(4-6) De 24-uurs ambulante bloeddrukmeting toonde met amlodipine een significant grotere systolische bloeddrukdaling in vergelijking met nicardipine.(4)

Bijwerkingen: de veiligheid bij ouderen van amlodipine is vergelijkbaar met nicardipine, nifedipine en nitrendipine.(4-6) Amlodipine geeft meer perifeer oedeem dan felodipine, lacidipine en lercanidipine.(7-9) Amlodipine veroorzaakt meer flushing, hoofdpijn en duizeligheid in vergelijking met lercanidipine.(9)

Amlodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(10)

Andere veel voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn vermoeidheid, buikpijn, misselijkheid, hartkloppingen en somnolentie.

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

Farmacokinetiek: de eliminatiehalfwaardetijd is bij ouderen verlengd.(12,13)

Dosering: dosisaanpassing is bij ouderen en bij nierfunctiestoornis (creatinineklaring <10-50 ml/min) niet nodig.

Gebbruiksgemak: eenmaal daags 5-10 mg. Tabletten mogen wel 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: 538.340 mannen en 411.260 vrouwen.

≥75 jaar: 453.380 mannen en 632.900 vrouwen.

Effectiviteit

Angina Pectoris

Er zijn geen vergelijkende studies tussen amlodipine en de overige calciumantagonisten bij de behandeling van (kwetsbare) ouderen met angina pectoris verricht.

Hypertensie

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

In een andere studie werd bij 152 ouderen (leeftijd 60-80 jaar) met hypertensie amlodipine vergeleken met nitrendipine. Beiden zorgden voor een even grote reductie van de bloeddruk.(4)

Amlodipine (1x daags) is vergeleken met nicardipine (2-3x daags) bij behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie bij 133 ouderen (leeftijd > 60 jaar). Voor beide middelen nam de systolische bloeddruk vergelijkbaar af. Echter, de 24-uurs ambulante bloeddruk meting (ABPM) toonde na 3 maanden een significant lagere 24-uurs (-11,6 vs. -6,5mmHg) en nachtelijke systolische bloeddrukdaling met amlodipine in vergelijking met nicardipine (-11,1 vs. -3,5 mmHg, p = 0,03).(5)

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

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

In een open label studie werd bij 80-90% van de patiënten (<65 jaar en ≥65 jaar) een reductie in de bloeddruk geobserveerd. Bij 60-70% van de patiënten in beide groepen werd met 5 mg amlodipine een adequate bloeddruk behaald.(11)

Bijwerkingen en veiligheid

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

De veiligheid bij ouderen van amlodipine is vergelijkbaar met nifedipine, nifedipine, en nitrendipine.(4-6) Amlodipine geeft meer perifeer oedeem dan felodipine, bij 43% respectievelijk 32%.(7) Oedeem gerelateerde symptomen zoals zwelling in de onderbenen en benauwdheid werden significant vaker met amlodipine gerapporteerd (50 en 45%) in vergelijking met lercanidipine (35 en 33%) en lacidipine (34 en 31%).(8,9) Amlodipine veroorzaakt meer flushing, hoofdpijn en duizeligheid in vergelijking met lercanidipine.(9)

Amlodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(10) 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%).

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn perifeer oedeem, vermoeidheid, buikpijn, misselijkheid, hartkloppingen, somnolentie en duizeligheid het belangrijkste voor de (kwetsbare) oude patiënt.

Van de soms (0,1-1%) voorkomende bijwerkingen zijn hypotensie, syncope, visusstoornissen, droge mond, dyspepsie, braken, dyspneu, spierpijn, spierkrampen, asthenie, gewrichtspijn, gewichtsveranderingen, smaakverandering, obstipatie, diarree, paresthesie, palpitaties, tremor en pijn op de borst belangrijk.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Nee.(11)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Soms (0,1-1%) visusstoornissen, droge mond en obstipatie.

Delier

Niet bekend.

Duizeligheid

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) somnolentie, duizeligheid en soms (0,1-1%) hypotensie, syncope, visusstoornissen, spierpijn, spierkrampen, asthenie en gewrichtspijn veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de mobiliteit en het valrisico.

Sedatieve effecten

Vaak (1-10%) somnolentie.

Orthostatische effecten

Soms (0,1-1%) hypotensie, syncope.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) buikpijn, misselijkheid, soms (0,1-1%) droge mond, dyspepsie, braken, smaakverandering, obstipatie, diarree en zeer zelden (<0,01%) tandvleeshyperplasie veroorzaken.

Hemostase

Nee.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) hartkloppingen, soms (0,1-1%) hypotensie, pijn op de borst en zeer zelden (< 0,01%) myocardiinfarct en aritmie veroorzaken.

Cognitie

Nee.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Amlodipine geeft meer perifeer oedeem dan felodipine, lacidipine en lercanidipine.(7-9) Amlodipine veroorzaakt meer flushing, hoofdpijn en duizeligheid in vergelijking met lercanidipine.(9) Amlodipine kan net als andere calciumantagonisten refluxsymptomen verergeren.(10)

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Amlodipine kan de werking van andere antihypertensiva versterken.

CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, grapefruitsap, erythromycine, claritromycine, proteaseremmers) kunnen de plasmaconcentratie van amlodipine verhogen; dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, sint-janskruid) kunnen de plasmaconcentraties van amlodipine verlagen.

Amlodipine is een zwakke CYP3A4-remmer en kan de concentratie van everolimus, tacrolimus (tem)sirolimus en simvastatine verhogen.

Combinatie met dantroleen i.v. vermijden bij de behandeling van maligne hyperthermie. Bij combinatie met ciclosporine kan de ciclosporine dalconcentratie stijgen (tot 40%).

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

Belangrijke contra-indicaties van amlodipine zijn: myasthenie, psoriasis, refluxziekte.

Farmacokinetiek

Amlodipine wordt voor een groot deel omgezet in de lever tot inactieve metabolieten, waarschijnlijk door CYP3A4. Ongeveer 60% van de metabolieten wordt uitgescheiden met de urine en ongeveer 10% in onveranderde vorm.

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

Ja: 16 gezonde normotensieve ouderen (gemiddelde leeftijd 72 jaar) werden vergeleken met jongeren (gemiddelde leeftijd 26 jaar). In vergelijking met de jongeren was de eliminatiehalfwaardetijd significant verlengd (48 uur versus 35 uur).(12)

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

Ja: 15 ouderen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) en 13 jongeren (gemiddelde leeftijd 35 jaar) werden behandeld met een eenmalig IV dosis amlodipine, gevolgd door amlodipine oraal gedurende 12 weken. De eliminatiehalfwaardetijd in de groep ouderen was langer in vergelijking met de jongeren, maar niet statistisch significant (69 versus 53 uur).(13)

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

Amlodipine heeft een lange halfwaardetijd van 30-50 uur.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is 64-80%

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Oraal: 1 maal per dag 1 tablet, 5-10 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering of het doseerinterval van amlodipine niet noodzakelijk.(2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Met een zo laag mogelijke dosering starten en voorzichtig ophogen. Extra oplettendheid is vereist.(2)

Gebruiksgemak

Eenmaal daags oraal tablet. Fijnmalen is toegestaan. Er is ook een drank.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter**Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

U moet extra voorzichtig zijn als u ouder bent en uw dosis verhoogd moet worden.

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

Overweeg amlodipine geleidelijk te stoppen. Plotseling stoppen kan angina pectoris verergeren.(14)

Referenties

1. http://ephor.nl/media/1064/calciumantagonisten_-_rapport_definitief.pdf
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter amlodipine:
[https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:2:0:SEARCH:NO:RP%2C2:P0_DOMAIN%2CP0_LANG%2CP2_QS%2CP2_AS_PROD%2CP2_AS_RVG NR%2CP2_AS_EU1%2CP2_AS_EU2%2CP2_AS_ACTSUB%2CP2_AS_INACTSUB%2CP2_AS_NOTINACT%2CP2_AS_ADDM%2CP2_AS_ARMM%2CP2_AS_APPDATE%2CP2_AS_APPDATS%2CP2_AS_ATC%2CP2_AS_PHARM%2CP2_AS_MAH%2CP2_AS_ROUTE%2CP2_AS_AUTHS%2CP2_AS_TGTSP%2CP2_AS_INDIC%2CP2_AS_TXTF%2CP2_AS_TXTI%2CP2_AS_TXTC%2CP2_RESPAGE%2CP2_SORT%2CP2_RESPPG :H%2CNL%2C%5Camlodipine%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%2C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C1%2CPRODA%2C10](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:2:0:SEARCH:NO:RP%2C2:P0_DOMAIN%2CP0_LANG%2CP2_QS%2CP2_AS_PROD%2CP2_AS_RVG NR%2CP2_AS_EU1%2CP2_AS_EU2%2CP2_AS_ACTSUB%2CP2_AS_INACTSUB%2CP2_AS_NOTINACT%2CP2_AS_ADDM%2CP2_AS_ARMM%2CP2_AS_APPDATE%2CP2_AS_APPDATS%2CP2_AS_ATC%2CP2_AS_PHARM%2CP2_AS_MAH%2CP2_AS_ROUTE%2CP2_AS_AUTHS%2CP2_AS_TGTSP%2CP2_AS_INDIC%2CP2_AS_TXTF%2CP2_AS_TXTI%2CP2_AS_TXTC%2CP2_RESPAGE%2CP2_SORT%2CP2_RESPPG :H%2CNL%2C%5Camlodipine%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2CN%2CN%2CN%2C%2C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C%5C%5C%2C1%2CPRODA%2C10)
3. Bucci C, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Dihydropyridine calcium channel blockers and cardiovascular outcomes in elderly patients: A population-based study. *Can J Cardiol* 2008;24(8):629-632.
4. Mounier-Véhier C, Jaboureck O, Emeriau J-P, et al. Randomized, comparative, double-blind study of amlodipine vs. nifedipine as a treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Fund Clin Pharmacol* 2002; 16: 537-544.
5. Pessina AC, Boari L, de Dominicis, et al. Efficacy, Tolerability and Influence on "Quality of Life" of Nifedipine GITS versus Amlodipine in Elderly Patients with Mild-moderate Hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 176-183.
6. 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.
7. Schaefer RM, Aldons PM, Burgess ED, et al. Improved tolerability of felodipine compared with amlodipine in elderly hypertensives: a randomised, double-blind study in 535 patients, focusing on vasodilatory adverse events. *Int J Clin Pract* 1998; 52(6): 381-386.
8. 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.
9. Borghi C, Prandin MG, Dormi A, et al. Improved Tolerability of the Dihydropyridine Calcium-Channel Antagonist Lercanidipine: The Lercanidipine Challenge Trial. *Blood Pressure* 2003;12 (suppl 1): 14-21.
10. Hughes J, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-oesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64(1):83-89.
11. Varrone J, et al. A study of the efficacy and safety of amlodipine for the treatment of hypertension in general practice. *Postgrad Med J* 1991; 67(suppl 5): S28-S31.
12. Elliott HL, Meredith PA, Reid JL, et al. A Comparison of the Disposition of Single Oral Doses of Amlodipine in Young and Elderly Subjects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12(suppl. 7), S64-S66.
13. Abernethy DR, Gutkowska J, Winterbottom LM. Effects of amlodipine, a long-acting dihydropyridine calcium antagonist in aging hypertension: Pharmacodynamics in relation to disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 76-86.

14. 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.