

Captopril

C09AA0, december 2017

Indicatie

Hartfalen en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **captopril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel perindopril.(1) Voor de indicatie hartfalen wordt **captopril** door Ephor niet geadviseerd wegens het ontbreken van gecontroleerde studies of studies in de praktijk over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen en de 2-3x daagse dosering.

Captopril is geregistreerd voor hypertensie en decompensatio cordis: de behandeling van chronische decompensatio cordis met afname van de systolische ventriculaire functie, in combinatie met diuretica en, indien nodig, digitalis en bètablokkers. Langdurende preventie van symptomatische decompensatio cordis: klinisch stabiele patiënten met asymptomatische linker ventrikeldysfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$).⁽²⁾ De indicatie myocardinfarct (klinisch stabiele patiënten tijdens de eerste 24 uur na het infarct) wordt hier niet besproken. Captopril is sinds 1979 internationaal in de handel.

Captopril remt het 'angiotensine convertend enzym' (ACE), dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.⁽³⁾

Ervaring: captopril is bij een klein aantal ouderen in RCTs (indicatie myocardinfarct) bestudeerd.

Effectiviteit:

Hypertensie: Er zijn geen prospectief gecontroleerde studies op harde eindpunten bij ouderen gevonden. Captopril (150 mg/dag) geeft bij ouderen (>65 jaar) een verlaging in de bloeddruk van: 193/105 \pm 30/16 mm Hg naar: 159/88 \pm 25/12 mm Hg (gemiddeld \pm SD).⁽⁴⁾

Hartfalen: er zijn geen prospectieve studies voor de indicatie hartfalen op harde eindpunten bij ouderen gevonden.

Bijwerkingen: bij een eerste gift van captopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn droge prikkelhoest of duizeligheid.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Farmacokinetiek: er zijn geen studies bij ouderen gevonden.

Dosering: dosisaanpassing is nodig bij ouderen: begindosering 6,25–12,5 mg 1–2 \times per dag.

Gebruiksgemak: doseringsfrequentie van 2-3x daags. De tabletten kunnen tijdens of na de maaltijd worden ingenomen en kunnen worden fijngemalen. Niet alle generieke varianten hebben een breukgleuf ter verdeling van de tablet in gelijke helften.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

5492 patiënten, gemiddelde leeftijd: 52,6 jaar, aantal ouderen: niet bekend, 45% vrouw.(5)

1115 patiënten, gemiddelde leeftijd: 59,4 jaar, aantal ouderen: 15% >70 jaar, 18% vrouw.(6)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?

65-74 jaar: 2.769 mannen en 2.322 vrouwen

≥75 jaar: 3.047 mannen en 3.776 vrouwen

Effectiviteit

Hypertensie

In een multicenter surveillance ongecontroleerde studie bij 975 oudere hypertensieve patiënten (≥ 65 jaar) gaf een behandeling met captopril (150 mg/dag) een verlaging van de bloeddruk van 193/105±30/16 mm Hg naar 159/88±25/12 mm Hg (gemiddelde ±SD). Effectiviteit op harde eindpunten werd niet bestudeerd. Bijwerkingen traden nauwelijks op evenals nierfalen(4).

Hartfalen

Geen prospectief gecontroleerde studies of studies in de praktijk over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen beschikbaar.

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

Niet beschikbaar voor ouderen.

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

Nee.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Prikkelhoest

In een open parallelle groepsvergelijking bij patiënten ≥ 65 jaar zijn captopril (6,25-50 mg/2dd) en quinapril (2,5-20 mg/dag) met elkaar vergeleken. De bijwerking prikkelhoest trad vergelijkbaar op bij het gebruik van beide middelen (0,96 95% BI 0,25-3,79).(7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

In een open parallelle groepsvergelijking bij patiënten ≥ 65 jaar zijn captopril (6,25-50 mg/2dd) en quinapril (2,5-20 mg/dag) met elkaar vergeleken. De bijwerking duizeligheid trad niet-significant minder vaak op bij het gebruik van captopril (0,60 95% BI 0,15-2,45).(7)

Captopril in vergelijking met placebo zorgt in de algemene populatie niet significant vaker voor duizeligheid (OR 1,29 95% BI 0,76-2,19). NNH: Er moeten 143 patiënten (zonder hartfalen) met captopril (6,25 mg/dag) behandeld worden gedurende meer dan 42 maanden, om 1 schadelijk event (duizeligheid) meer te veroorzaken dan met placebo.(6)

Valneiging en/of motorische functie

Duizeligheid komt vaak voor (1-10%). Bij de eerste gift van captopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen.

Sedatieve effecten

Nee. Slaperigheid treedt zelden (0,01-0,1%) op.

Orthostatische effecten

Duizeligheid komt vaak voor (1-10%). Bij de eerste gift van captopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen.

Invloed op voedselinname

Misselijkheid, smaakverlies en buikpijn komen vaak (1-10%) voor.

Hemostase

Zeer zelden ($<0,01\%$) komt verlaagd hemoglobine of hematocriet of verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten voor.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Soms (0,1-1%) treedt op: tachycardie, tachyarritmie, angina pectoris, pijn op de borst, palpitaties, hypotensie.

Cognitie

Zeer zelden ($<0,01\%$) komen verwarring en depressie voor.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij een eerste gift van captopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, Dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn droge prikkelhoest of duizeligheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, captopril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, allopurinol.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met: 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, ACE-remmers (zelfs na stoppen) kunnen voor verergering van psoriasis zorgen.

Farmacokinetiek

De resorptie van captopril is snel (ca. 75%), dit is lager (30-40%) bij de inname met voedsel. De eliminatie is voor >95% via de urine waarvan 40-50% ongewijzigd en de rest als onwerkzame metabolieten. Captopril wordt door hemodialyse geëlimineerd.(3)

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

Niet gevonden.

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

Niet gevonden.

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

Verminderde nierfunctie kan tot accumulatie leiden.(3)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, captopril is na orale toediening werkzaam en heeft geen biotransformatie nodig om actief te zijn.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

Hypertensie:

Ouderen: begin dosering 6,25-12,5 mg 1-2x per dag. Indien noodzakelijk stapsgewijs na telkens minimaal 2 weken verhogen, max. 100 mg/dag in 1-2 doses.

Hartfalen: (Gewoonlijk in combinatie met diuretica) begin dosering 6,25-12,5 mg 2-3x/dag; met dosisverhogingen ten minste 2 weken wachten om resultaat te kunnen beoordelen. Onderhoudsdosis 75-150 mg/dag; max. 150 mg per dag in meerdere doses. Bij ernstig hartfalen klinisch instellen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie(3):

Creatinineklaring >40 ml/min: begindosering 25–50 mg/dag, max. 150 mg/dag.

Creatinineklaring 21–40 ml/min: begindosering 25 mg/dag, max. 100 mg/dag.

Creatinineklaring 10–20 ml/min: begindosering 12,5 mg/dag, max. 75 mg/dag.

Creatinineklaring < 10 ml/min: begindosering 6,25 mg/dag, max. 37,5 mg/dag.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie: Nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

Bij hypertensie 1-2x daagse dosering, bij hartfalen 2-3x daagse dosering. De tabletten kunnen tijdens of na de maaltijd worden ingenomen, en kunnen worden fijngemalen.

Niet alle generieke varianten hebben een breukgleuf ter verdeling van de tablet in gelijke helften.(3)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter

Ouderen: Zoals ook bij andere antihypertensiva, dient aandacht te worden gegeven aan het instellen van de behandeling met een lagere aanvangsdosering (6,25 mg, tweemaal daags) van oudere patiënten die mogelijk een verminderde functie van de nieren en andere organen hebben. De dosering dient te worden verhoogd op basis van de bloeddruk respons, en dient zo laag mogelijk te worden gehouden als nodig voor een adequate controle.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Als u ACE-remmers gebruikt, kunt u last krijgen van een droge hoest. Deze hoest zal verdwijnen als u met de ACE-remmer stopt (alleen na overleg met uw arts).(2)

Referenties

1. Ephor rapport: ACE-remmers voor hypertensie en hartfalen (herziene versie 3.2), december 2017. <http://www.ephor.nl/media/1387/ace-remmers-32-2017.pdf>

2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) captopril 12,5/25/50 mg tabletten. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,23287

3. Farmacotherapeutisch Kompas: Captopril:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/captopril#samenstelling>

4. Jenkins AC, Knill JR, Dreslinski GR. Captopril in the treatment of the elderly hypertensive patient. Arch Intern Med 1985; 145(11):2029-2031.

5. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmäki K, Dahlöf B, de Faire U, Mörlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular

morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999 Feb 20;353(9153):611-6.

6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):669-77.

7. Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin*. 1997;13(10):583-92.