

Zofenopril C09AA15, maart 2018

Indicatie

Hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **zofenopril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel perindopril.(1)

Zofenopril is geregistreerd voor milde tot matige essentiële hypertensie.(2) Daarnaast is zofenopril geregistreerd voor de behandeling van acuut myocardinfarct. Deze indicatie wordt hier nog niet besproken. Zofenopril is sinds 1999 internationaal in de handel.

De actieve metabooliet zofenopriolaat remt het 'angiotensine convertende enzym' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(3)

Ervaring: zofenopril is bij een klein aantal patiënten >65 jaar in RCTs bestudeerd.

Effectiviteit:

Hypertensie: Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies of andere gecontroleerde studies over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen beschikbaar. Een fase-III onderzoek laat een iets grotere verlaging van de bloeddruk zien in vergelijking met irbesartan.

Bijwerkingen: bij een eerste gift van zofenopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, hoest, misselijkheid, braken en vermoeidheid.

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

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: geen dosisaanpassing bij ouderen als de nierfunctie normaal is.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

216 patiënten, gemiddelde leeftijd: 72,4±5,9 jaar.(4)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 591 mannen en 326 vrouwen.

≥75 jaar: 565 mannen en 499 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

In een randomized dubbelblinde studie is bij patiënten (≥ 65 jaar) zofenopril (30- 60 mg) + hydrochloorthiazide (12,5 mg) vergeleken met irbesartan (150-300 mg) + hydrochloorthiazide (12,5 mg). Na 18 weken was de bloeddruk iets meer verlaagd bij het gebruik van zofenopril (-10,7 (-12,8,- 8,7) mm Hg) dan bij het gebruik van irbesartan (-9,0 (-11,0,-7,0) mm Hg).(4)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) 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? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Bij een eerste gift van zofenopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, hoest, misselijkheid, braken en vermoeidheid. Prikkelhoest als bijwerking bij het gebruik van zofenopril komt niet significant minder vaak voor in vergelijking met ramipril (OR 0,52 95% BI 0,18-1,49).(5)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Soms (0,1-1%) droge mond, zelden (0,01-0,1%) verwardheid

Delier

Zelden (0,01-0,1%) verwardheid.

Duizeligheid

Vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Bij de eerste gift van zofenopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen. Soms (0,1-1%) evenwichtsstoornis

Sedatieve effecten

Zelden (0,01–0,1%) slaapstoornissen.

Orthostatische effecten

Ernstige hypotensie bij de eerste gift bij al bestaande therapie met diuretica kan optreden.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) misselijkheid, braken. Soms (0,1-1%) buikpijn, diarree, constipatie en droge mond.

Hemostase

Bij een aantal patiënten kan agranulocytose en pancytopenie voorkomen. Bij patiënten met een glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie werden gevallen van hemolytische anemie gerapporteerd.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Individuele gevallen van tachycardie, hartkloppingen, aritmie, angina pectoris, myocardinfarct werden gerapporteerd.

Cognitie

Zelden (0,01–0,1%) depressie, stemmingswisseling, slaapstoornissen, verwardheid.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij een eerste gift van zofenopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, hoest, misselijkheid, braken en vermoeidheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

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

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

Zofenopril wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd, en wordt vrijwel volledig omgezet in zofenoprialaat. Eliminatie in de urine (69%) en in de feces (23%). De eliminatiehalfwaardetijd is 5,5 uur.(2)

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?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee.

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

Nee.

Dosis

Hypertensie: begindosering 15 mg 1x/dag; (indien nodig) dosis verhogen na 4 weken, gebruikelijk is 30 mg 1x/dag en maximaal 60 mg 1x/dag.

In combinatie met een diureticum: indien mogelijk diureticum 2-3 dagen staken voor de start met zofenopril (diureticum kan later weer worden toegevoegd).

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Dosisaanpassing tot de helft van de begindosis (7,5 mg) is nodig bij nierinsufficiëntie (klaring <45 ml/min) of bij milde tot matige leverfunctiestoornis.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Dosisaanpassing tot de helft van de begindosis (7,5 mg) is nodig bij milde tot matige leverfunctiestoornis. Bij ernstige leverfunctiestoornis is zofenopril gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet eenmaal daags worden ingenomen, op een vast tijdstip en mag worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Indien u aan een hartaanval lijdt (acuut hartinfarct) en ouder dan 75 jaar bent, dient dit geneesmiddel met speciale zorg te worden gebruikt.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen

Indien hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn de dosis te verlagen of de behandeling te staken. Patiënten bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, moeten zofenopril staken en onder passende medische supervisie worden geplaatst.(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) zofenopril: 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,C09AA15
3. Farmacotherapeutisch Kompas: zofenopril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/z/zofenopril#extra-info>
4. Modesti PA, Omboni S, Taddei S, Ghione S, Portaluppi F, Pozzilli P, Volpe M, Arca M, Calabrò P, Fulgheri PL, Bucci M, Berra S, Villani GQ, Vladoianu M, Popescu E, Velican VG, Pirvu O. Zofenopril or irbesartan plus hydrochlorothiazide in elderly patients with isolated systolic hypertension untreated or uncontrolled by previous treatment: a double-blind, randomized study. *J Hypertens.* 2016 Mar;34(3):576-87.
5. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of Zofenopril and Ramipril on Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2013; 112(1):90-3.