

Ramipril C09AA05, april 2018

Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt ramipril door Ephor niet als behandeling van hypertensie aanbevolen wegens ontbreken van placebo of prospectief gecontroleerde studies bij ouderen.(1)

Voor de indicatie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF) wordt ramipril door Ephor niet geadviseerd wegens mindere effectiviteit in vergelijking met andere ACE-remmers.(1)

Voor de indicatie hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) wordt ramipril door Ephor niet geadviseerd wegens onvoldoende bewijs van effectiviteit.(1)

Ramipril is geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie en symptomatisch hartfalen.(2) Daarnaast is ramipril geregistreerd voor:

- cardiovasculaire preventie bij manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte
- glomerulaire diabetische nefropathie in een vroeg stadium gekenmerkt door microalbuminurie
- manifeste diabetische nefropathie gekenmerkt door macroproteïnurie bij patiënten met ten minste één cardiovasculaire risicofactor
- manifeste glomerulaire niet-diabetische nefropathie bij patiënten met een macroproteïnurie ≥ 3 g/dag.

Deze indicaties worden hier nog niet besproken.

Ramipril is sinds 1989 internationaal in de handel.

De actieve metabool ramiprilaat van ramipril remt het 'angiotensine convertende enzyme' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(2,3)

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

Effectiviteit:

Hypertensie: Er zijn geen studies gevonden bij ouderen.

Hartfalen (HFrEF): in een gerandomiseerd trial bij patiënten met hartfalen (gemiddeld leeftijd 74 ± 10 jaar, 38% vrouw, NYHA-klasse I-III) trad sterfte door cardiovasculaire oorzaken met ramipril (5-10 mg/dag) significant vaker op vergeleken met zofenopril (15-30 mg/dag).(4)

In een meta-analyse bij patiënten (leeftijd range: 20-84 jaar) met hartfalen (NYHA-klasse II of III, ejectiefractie niet bekend) was ramipril significant minder effectief voor het eindpunt sterfte door alle oorzaken ten opzichte van lisinopril en niet significant minder effectief ten opzichte van captopril en enalapril. Ramipril was wel effectiever, maar niet significant, dan placebo.(5)

Hartfalen (HFpEF): in een gerandomiseerde gecontroleerde trial met diuretica, en gecombineerd met irbesartan of ramipril, bij patiënten met hartfalen (ejectiefractie

>45%; gemiddelde leeftijd $74 \pm 7,6$ jaar, 61% vrouw) was het aantal sterfgevallen met cardiovasculaire oorzaak laag voor alle drie de onderzoeksgroepen (1/50, 1/56, 0/45).(6)

Bijwerkingen: vaak optredende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, spierspasme, myalgie, braken, buikpijn en misselijkheid.

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

Farmacokinetiek: concentraties van de actieve metaboliet zijn hoger bij ouderen, bij een normale nierfunctie, in vergelijking met jongeren.(8) De initiële dosis van ramipril moet bij ouderen lager worden gekozen.

Dosering: de aanvangsdosis bij ouderen is bij hypertensie 1x daags 5 mg en bij hartfalen 1x daags 2,5 mg.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tabletten mogen worden fijngemalen en de capsules geopend.

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: 10.877 mannen en 6.443 vrouwen.

≥75 jaar: 8.967 mannen en 8.313 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

Er zijn geen studies gevonden bij ouderen.

Hartfalen (HFrEF): In een prospectieve, gerandomiseerd open, blind eindpunt trial is bij patiënten (gemiddeld leeftijd 74 ± 10 jaar, 38% vrouw) met hartfalen (NYHA-klasse I-III) het gebruik van ramipril (5-10 mg/dag) vergeleken met zofenopril (15-30 mg/dag). Sterfte door cardiovasculaire oorzaken trad significant minder vaak op bij het gebruik van zofenopril (OR 0,4195% BI 0,22-0,77).(4) Opgemerkt wordt dat deze studie gesponsord is door de fabrikant van zofenopril.(4)

In een meta-analyse van 13 studies (1.022 patiënten) werden captopril, enalapril, lisinopril en ramipril met placebo vergeleken bij patiënten (leeftijd: 20-84 jaar) met hartfalen (NYHA-klasse II of III, ejectiefraction niet bekend). Sterfte door alle oorzaken omvatte onder andere acuut myocard infarct, beroerte of ernstig hartfalen. Ramipril was significant minder effectief voor het eindpunt sterfte door alle oorzaken ten opzichte van lisinopril (OR 65,6 95% BI 1,91-239,6) en niet significant minder effectief ten opzichte

van captopril (OR 9,25 95% BI 0,76-31,02) en enalapril (OR 16,58 95% BI 0,97-57,6) en wel effectiever (niet significant) dan placebo (OR 0,53 95% BI 0,07-1,51).(5)

Hartfalen (HFpEF): In een gerandomiseerde gecontroleerde trial werd het gebruik van diuretica, en gecombineerd met irbesartan of ramipril, onderzocht voor het eindpunt sterfte bij patiënten (gemiddelde leeftijd $74 \pm 7,6$ jaar, 61% vrouw) met hartfalen (ejectiefraction >45%). Het aantal sterfgevallen met cardiovasculaire oorzaak was laag voor alle drie de onderzoeksgroepen (1/50, 1/56, 0/45). De kwaliteit van leven nam gedurende een jaar vergelijkbaar toe voor elke groep (46%, 51% en 50%, $p < 0,01$), de 6-minuten looptest liet maar een kleine verbetering zien (gemiddeld 3-6%).(6) Opgemerkt wordt dat deze studie is gesponsord door de fabrikant van irbesartan.

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.

Prikkelhoest bij ramipril komt niet-significant vaker voor in vergelijking met zofenopril (OR 0,52 95% BI 0,18-1,49 ten gunste van zofenopril).(4)

Bij het gebruik van amlodipine/ramipril (2,5-10/2,5-10 mg/dag) bij patiënten (gemiddelde leeftijd: $59 \pm 8,7$ jaar; 60% vrouw) trad perifeer oedeem significant minder vaak op in vergelijking met amlodipine (2,5-10 mg/dag) (OR 0,36 95% BI 0,16-0,79).(7)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

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

Duizeligheid

Vaak (1-10%) duizeligheid.

Valneiging en/of motorische functie

Vaak (1-10%) duizeligheid, hypotensie, spierspasme en myalgie; soms (0,1-1,0%) wazig zien; zelden (0,01-0,1%) evenwichtsstoornis en tremor.

Sedatieve effecten

Soms (0,1-1,0%) somnolentie.

Orthostatische effecten

Vaak (1-10%) hypotensie of orthostatische hypotensie.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) braken, buikpijn, misselijkheid. Soms (0,1-1%) anorexie en verminderde eetlust.

Hemostase

Zelden (0,01-0,1%) agranulocytose, anemie, neutropenie, trombocytopenie.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) hypotensie, soms (0,1-1%) myocardischemie met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitations, perifeer oedeem.

Cognitie

Soms (0,1-1,0%) depressieve stemming, angst, zenuwachtigheid, rusteloosheid; zelden (0,01-0,1%) verwardheid.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Vaak optredende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, spierspasme, myalgie, braken, buikpijn en misselijkheid.

Interactiepotentieel**Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

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

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

Ramipril is gecontra-indiceerd bij erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem, significante bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arteria renalis van één enkele functionerende nier, patiënten met een hypotensieve of hemodynamisch instabiele toestand.(2)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

De absorptiegraad is minstens 56% en deze wordt niet significant beïnvloed door voedsel. Ramipril wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden als ramiprilaat en andere metabolieten. De halfwaardetijd is 13-17 uur (5-10 mg).

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

Ja, bij 8 oudere vrijwilligers (gemiddelde leeftijd 77 jaar, range 61-84) waren de concentraties van de actieve metaboliet hoger, bij een normale nierfunctie, in vergelijking met jongere vrijwilligers (leeftijd range 21-30 jaar).(8) De initiële dosis van ramipril moet bij ouderen lager worden gekozen.

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

In een open studie in de praktijk werd de farmacokinetiek op baseline, na 4 weken en na 1 jaar bij ouderen (>65 jaar) hypertensieve patiënten bestudeerd.(9) De gemiddelde piekconcentraties van ramiprilaat waren 11.5 ng/ml (baseline), 18.5 ng/ml (na 1 maand) en 31.3 ng/ml na 1 jaar en statistisch significant verschillend. De gemiddelde halfwaardetijd van ramiprilaat bedroeg 5,5 uur (baseline), 5,2 uur (1 maand) en 4,6 uur (na 1 jaar), niet statistisch significant verschillend. De gemiddelde areas under the curve bedroegen 106.8 ng/h/ml (baseline), 115.7 ng/h/ml (1 maand) en 248 ng/h/ml (na 1 jaar); de laatste waarde was statistisch significant verschillend van de andere waarden. De auteurs concluderen dat er geen klinisch relevant verschil is.

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, de biologische beschikbaarheid is circa 42,5%.

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

Nee.

Dosis

Hypertensie: begindosering 5 mg 1x/dag; (indien nodig) dosis verhogen na 2-4 weken. In combinatie met een diureticum: indien mogelijk diureticum 2-3 dagen staken voor de start met ramipril (diureticum kan later weer worden toegevoegd).

Hartfalen: begindosering bij stabilisatie naast gebruik van diuretica 1,25 mg 1x/dag, zo nodig elke 1-2 weken verdubbelen tot onderhoudsdosering (bij voorkeur) in 2 doses, max. 10 mg per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij creatinineklaring 30-60 ml/min: begindosering 2,5 mg 1x/dag, max. 5 mg/dag; creatinineklaring 10-30 ml/min of bij hypertensieve patiënten die hemodialyse ondergaan: begindosering 1,25 mg 1x/dag, max. 5 mg/dag, ramipril enkele uren na de hemodialyse toedienen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverinsufficiëntie max. 2,5 mg/dag en starten onder strikt medisch toezicht.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet 1-2x daags worden ingenomen. De tabletten mogen worden fijngemalen en de capsules mag worden geopend.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiters

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiters?

Uw arts zal de aanvangsdosis verlagen en uw behandeling trager aanpassen.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Na 48 uur, volgend op een myocardinfarct bij een klinisch en hemodynamisch stabiele patiënt, is de startdosis 2,5 mg tweemaal daags gedurende drie dagen. Als de startdosis van 2,5 mg niet wordt verdragen, moet een dosis van 1,25 mg tweemaal daags toegediend worden gedurende twee dagen voordat de dosis wordt verhoogd tot 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags. Als de dosis niet kan verhoogd worden tot 2,5 mg tweemaal daags, moet de behandeling stopgezet worden.

In geval van angio-oedeem moet de behandeling met ramipril worden stopgezet.(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) ramipril: 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,C09AA05
3. Farmacotherapeutisch Kompas: ramipril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/ramipril>
4. 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.
5. Sun W, Zhang H, Guo J, Zhang X, Zhang L, Li C, Zhang L. Comparison of the Efficacy and Safety of Different ACE Inhibitors in Patients With Chronic Heart Failure: A PRISMA-Compliant Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(6):e2554.
6. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, Yip T, Lau ST, Lau CP, Tang MO, Yu CM, Sanderson JE. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008 May;94(5):573-80.
7. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, Kohlmann O Jr, Gomes MA, Saraiva JF, Amodeo C, Filho BL. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of

amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin Ther.* 2008 Sep;30(9):1618-28.

8. Gilchrist WJ, Beard K, Manhem P, Thomas EM, Robertson JI, Ball SG.

Pharmacokinetics and effects on the renin-angiotensin system of ramipril in elderly patients.. *Am J Cardiol.* 1987 Apr 24;59(10):28D-32D.

9. Hosie J, Meredith P. The pharmacokinetics of ramipril in a group of ten elderly patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;18 Suppl 2:S125-7.