

Ramipril C09AA05, mei 2019

Indicatie

- Essentiële hypertensie
- Symptomatisch hartfalen.(1,2)

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 niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Ramipril wordt door Ephor niet als behandeling van hypertensie aanbevolen wegens ontbreken van placebo of prospectief gecontroleerde studies bij ouderen.(3)

Ramipril wordt door Ephor niet geadviseerd voor behandeling van hartfalen met gereduceerde ejectiefractie wegens mindere effectiviteit in vergelijking met andere ACE-remmers.(3)

Ramipril wordt door Ephor niet geadviseerd voor behandeling van hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) wegens onvoldoende bewijs van effectiviteit. Het effect is niet beter dan monotherapie met diuretica.(3)

Dosering: de initiële dosis van ramipril moet bij ouderen lager worden gekozen. De aanvangsdosis bij ouderen is bij hypertensie 1x daags 5 mg en bij hartfalen 1x daags 2,5 mg.

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

Stopinformatie: 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.(1)

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

Effectiviteit:

Hypertensie: er zijn geen studies gevonden bij ouderen.

Hartfalen (HFpEF)

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, ejectionfractie 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 (ejectionfractie >45%; gemiddelde leeftijd 74±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.

Uitgebreide tekst

Dosis

De initiële dosis van ramipril moet bij ouderen lager worden gekozen.

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.

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.(1)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïnccludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïnccludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïnccludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland?(bron: GIP-databank 2017)

65-74 jaar: 10.893 mannen en 6.461 vrouwen.

≥75 jaar: 9.100 mannen en 8.289 vrouwen.

Ramipril is sinds 1989 internationaal in de handel.

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 (NYHAklasse 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, ejectionfractie 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 (ejectiefractie $>45\%$). Het aantal sterfgevallen met cardiovasculaire oorzaak was lag 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%) myocardische met inbegrip van angina pectoris of myocardinfarct, tachycardie, aritmie, palpitaties, perifeer oedeem.

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

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ramipril 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).

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.(1)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

De actieve metaboliet 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.(1,2)

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?

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. De gemiddelde piekconcentraties van ramipriilaat 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 ramipriilaat 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.(9)

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 therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Uw arts zal de aanvangsdosis verlagen en uw behandeling trager aanpassen.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [ramipril](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [ramipril](#).
3. Ephor rapport: ACE-remmers voor [hypertensie en hartfalen](#).
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.