

Indicatie

Angina pectoris en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van november 2012 wordt **celiprolol** door Ephor als behandeling van angina pectoris of hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel metoprolol.(1)

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

Celiprolol is sinds 1987 internationaal in de handel.

Celiprolol is een selectieve bètablokker en heeft in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties. Bij hoge doseringen kan deze selectiviteit verloren gaan.

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

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen celiprolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond. Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker zoals celiprolol.

Hypertensie: Celiprolol is effectief in de verlaging van de bloeddruk bij ouderen.(3)

Indien bij de behandeling van hypertensie bij ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar de selectieve bètablokkers bisoprolol, celiprolol, metoprolol en nebivolol. Selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met niet-selectieve bètablokkers een gunstiger bijwerkingenprofiel en minder contra-indicaties.

Bijwerkingen: celiprolol is niet bestudeerd bij ouderen. Celiprolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie negatief beïnvloeden.

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

Farmacokinetiek: bij gezonde vrijwilligers met een leeftijd tussen de 60 en 71 jaar geen significant verschil ten opzichte van de algemene populatie.(4)

Dosering: geen dosisaanpassing nodig bij ouderen of bij nierfunctiestoornissen.

Gebruiksgemak: eenmaal daagse dosering, tabletten mogen worden fijngemalen.

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 2016)

65-74 jaar: 675 mannen en 665 vrouwen.

≥75 jaar: 704 mannen en 912 vrouwen.

Effectiviteit

Angina pectoris:

Er zijn geen studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van verschillende bètablokkers onderling is vergeleken. Er kan daarom geen belangrijk verschil in effectiviteit tussen atenolol en andere bètablokkers onderling worden aangetoond.

Hypertensie:

In een open-label, multicenter trial werd Celiprolol gegeven aan 101 patiënten ≥60 jaar als monotherapie (groep A), of toegevoegd aan andere antihypertensiva (groep B).(3) Baseline bloeddruk bedroeg $169.7 \pm 1.7/95.4 \pm 1.0$ mm Hg (n = 41) in groep A en $172.1 \pm 2.3/94.7 \pm 1.6$ mm Hg (n = 49) in groep B. Na een jaar was de bloeddruk $147.3 \pm 2.1/83.5 \pm 1.6$ mm Hg (n = 35) respectievelijk $140.5 \pm 2.2/80.8 \pm 1.6$ mm Hg (n = 44). Celiprolol is effectief in de verlaging van de bloeddruk bij ouderen. Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen celiprolol en metoprolol voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met hypertensie.

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, er zijn geen placebogecontroleerde studies verricht.

Bijwerkingen en veiligheid

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

Er zijn geen studies verricht naar de veiligheid van celiprolol bij ouderen.

Van de vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen zijn visuele hallucinaties, duizeligheid, misselijkheid, diarree, maagpijn, moeheid, hoofdpijn en slaapstoornissen voor de kwetsbare oude patiënt het belangrijkste. Van de soms (< 1%) voorkomende bijwerkingen zijn depressie, droge ogen en visusstoornissen het meest van belang. Zelden treden de bijwerkingen bradycardie, hartblock, hartfalen, hypotensie, koude cyanotische extremiteiten, hyperglykemie, hypoglycemie, bronchospasmen, dyspneu, pneumonitis en tremor op.

Zijn er leeftijdsgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Celiprolol kan soms (< 1%) visusstoornissen en droge ogen veroorzaken.

Delier

Celiprolol kan vaak (1-10%) visuele hallucinaties veroorzaken.

Duizeligheid

Ja, vaak (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Celiprolol kan vaak (1-10%) duizeligheid, moeheid en soms (< 1%) visusstoornissen en hypotensie veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de motoriek en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Sedatieve effecten

Celiprolol kan vaak (1-10%) moeheid veroorzaken.

Orthostatische effecten

Celiprolol kan soms (< 1%) hypotensie veroorzaken.

Invloed op voedselinname

Celiprolol kan vaak (1-10%) misselijkheid, diarree en maagpijn veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase

Niet bekend.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Celiprolol kan zelden bradycardie, hartblock, hartfalen en hypotensie veroorzaken.

Cognitie

Celiprolol kan vaak (1-10%) visuele hallucinaties veroorzaken. Deze bijwerking heeft mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Celiprolol is niet bestudeerd bij ouderen.

Celiprolol kan de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitieve van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, celiprolol heeft interacties met:

- NSAID's
- Verapamil/diltiazem

- Insuline
- Epinefrine
- Orale bloedglucose verlagende middelen
- Alfablokkers + bètablokkers /calciumantagonisten

Een doseringsaanpassing van celiprolol kan nodig zijn, wanneer behandeling met een P-gP inducerend medicijn gestart of gestopt wordt.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, met astma/COPD, hartfalen, myasthenie, psoriasis, Raynaud, Sjögren, sportbeoefening en Wolff-Parkinson-White-syndroom.

Farmacokinetiek

Celiprolol is hydrofiel en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Het wordt voor 1-3% gemetaboliseerd. Eliminatie voor 15% met de urine, 85% met de feces.

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

Ja, In een studie werden de farmacokinetische eigenschappen van celiprolol 200-600 mg bij gezonde vrijwilligers (leeftijd 60-71 jaar, gemiddelde leeftijd 65,5 jaar) onderzocht na 1 en 7 dagen.(4) De AUC waarden bedroegen na 1 gift van 200, 400 en 600 mg respectievelijk 3.688, 9.092 en 15.020 (ng X h/ml).

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

Ja, de AUC waarden bedroegen na 7 dagen met een dosis per dag van 200, 400 en 600 mg respectievelijk 3.317, 9.729 en 16.550 (ng X h/ml).(4) Steady state werd snel bereikt. De Cmax was onveranderd van dag 1 tot dag 7 voor alle drie de doseringen. De Tmax was equivalent voor alle doseringen en veranderde niet tussen dag 1 en dag 7. De eliminatiehalfwaardetijd nam toe van 5 uur op dag 1 tot 7 uur op dag 7. De farmacokinetische eigenschappen van celiprolol bij gezonde vrijwilligers met een leeftijd tussen de 60 en 71 jaar verschilden niet significant van de algemene populatie.

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee. De biologische beschikbaarheid is dosisafhankelijk, na inname van 100 mg 30%, na 400 mg 74%; voedsel vermindert de biologische beschikbaarheid.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Angina pectoris: 1dd 200 mg, eventueel verhogen tot 1dd 400 mg.

Hypertensie: 1dd 200 mg, eventueel verhogen tot 1dd 400 mg.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Volgens het Wetenschappelijk Instituut van de KNMP is bij celiprolol een creatinineklaring > 10 ml/min aanpassing van de dosering of het doseerinterval van celiprolol niet noodzakelijk. De fabrikant adviseert bij een creatinineklaring < 10 ml/min een kwart van de standaarddosering voor volwassenen.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Nee.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Dosis eenmaal daags. Fijnmalen toegestaan.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Celiprolol kan het beste uitsluitend in 1-2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(2,5) In geval klachten over droge ogen en huiduitslag zich zonder andere oorzaak voordoen, dient de toediening van celiprolol geleidelijk te worden stop gezet.(2)

Referenties

1. <http://www.e-phor.nl/media/1068/b%C3%A8tablokkers-geneesmiddelenrapport-2012.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiter celiprolol: 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,C07AB08
3. Takeda K, Mitsunami K, Muso E, Kinoshita M, Sasayama S, Nakagawa M. Efficacy of celiprolol in the treatment of hypertension in the elderly: An open-label study. *Current Ther Research*, 2000;61: 49-60.
4. Norris RJ, Lee EH, Muirhead D, et al. A Pharmacokinetic Evaluation of Celiprolol in Healthy Elderly Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl 4): S91-S92.
5. 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.