

Propranolol

C07AA05, december 2017

Indicatie

Angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.

Standpunt Ephor

In het rapport over de bètablokkers van december 2012 wordt **propranolol** door Ephor niet als bètablokker van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van angina pectoris, atriumfibrilleren of hypertensie vanwege weinig bewijs bij ouderen, een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.(1)

Propranolol is geregistreerd voor de indicaties angina pectoris, atriumfibrilleren en hypertensie.(2) Propranolol is sinds 1964 internationaal in de handel..

Propranolol is een niet-selectieve lipofiele bètablokker en heeft in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties bij ouderen.

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

Effectiviteit:

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met angina pectoris. Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Atriumfibrilleren: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren. Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie. Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

Bijwerkingen: propranolol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties. van de verschillende bètablokkers worden gemaakt.

Propranolol kan cardiovasculaire bijwerkingen, hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies geven en de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

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

Farmacokinetiek: volgens een simulatie heeft een enkelvoudige dosis van 10mg propranolol bij ouderen een vergelijkbare farmacokinetiek als een 40 mg enkelvoudige dosis bij jongeren.(3,4) De AUC van propranolol 80 mg 1x daags gedurende acht dagen bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) was niet significant verhoogd ten opzichte van jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar).(5)

Dosering: geen dosisaanpassing nodig.

Gebruiksgemak: capsules met gereguleerde afgifte 1x daags, fijnmalen wordt niet geadviseerd. Dosering van het tablet is 1-3 maal daags, fijnmalen mag.

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: 5426 mannen en 9875 vrouwen.

≥75 jaar: 4300 mannen en 8941 vrouwen

Effectiviteit

Angina pectoris: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van (kwetsbare) ouderen met angina pectoris. Indien bij de behandeling van angina pectoris bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker. Bij angina pectoris kan een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel.

Atriumfibrilleren: er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met atriumfibrilleren. Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker. Bij atriumfibrilleren kan een preparaat met gereguleerde afgifte worden overwogen gezien het belang van een continue bloedspiegel.

Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie. Indien bij de behandeling van atriumfibrilleren bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

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.

Van propranolol zijn geen studies ten aanzien van de veiligheid specifiek bij ouderen gevonden.

Belangrijke bijwerkingen volgens de bijsluitertekst (2):

Vaak (1-10%): bradycardie. Kortademigheid. Slaapstoornissen, nachtmerries. Koude handen en voeten, fenomeen van Raynaud. Vermoeidheid, traagheid (meestal voorbijgaand).

Soms (0,1-1%): diarree, misselijkheid, braken.

Zelden (0,01-0,1%): trombocytopenie. Verergering van hartfalen, optreden van hartblok, orthostatische hypotensie, syncope. Angio-oedeem. Hallucinaties, psychosen, stemmingswisselingen. Verwardheid, geheugenverlies, duizeligheid, paresthesie.

Visusstoornissen, droge ogen. Verergering van claudicatio intermittens. Bronchospasme (bij astmatische klachten in de voorgeschiedenis). Huiduitslag (psoriasisachtige huidreacties, purpura), verergering van psoriasis, alopecia.

Het number needed to harm is niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee, er zijn geen studies gepland.

Anticholinerge effecten

Bij het gebruik van propranolol zijn zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid, geheugenverlies, droge ogen en visusstoornissen gemeld.

Delier

Bij het gebruik van propranolol zijn zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies gemeld.

Duizeligheid

Propranolol kan zelden (0,01-0,1%) duizeligheid veroorzaken.

Valneiging en/of motorische functie

Bij het gebruik van propranolol zijn de bijwerkingen hypotensie, moeheid, duizeligheid, en visusstoornissen gemeld. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Sedatieve effecten

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

Orthostatische effecten

Propranolol kan zelden (0,01-0,1%) orthostatische hypotensie veroorzaken.

Invloed op voedselinname

Bij het gebruik van propranolol zijn soms (0,1-1%) de bijwerkingen misselijkheid en diarree gemeld. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

Hemostase

Bij het gebruik van propranolol is zelden (0,01-0,1%) de bijwerking trombocytopenie gemeld.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Bij het gebruik van propranolol zijn vaak (1-10%) de bijwerkingen bradycardie, hartblock, hypotensie, hartfalen en koude cyanotische extremiteiten gemeld.

Cognitie

Bij het gebruik van propranolol zijn zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies gemeld. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Propranolol is een niet-selectieve bètablokker. Niet-selectieve bètablokkers hebben in vergelijking met selectieve bètablokkers een ongunstiger bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.

Op basis van de beschikbare studies kan geen duidelijk onderscheid tussen de verdraagbaarheid van de verschillende bètablokkers worden gemaakt.

Propranolol kan cardiovasculaire bijwerkingen, hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies geven en de motoriek, valrisico, voedselinname en cognitie van een kwetsbare oudere negatief beïnvloeden.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, propranolol heeft belangrijke interacties met:

- Ritonavir + 'let op' middelen
- Bètablokkers + NSAID's
- Bètablokkers + verapamil/diltiazem
- Bètablokkers niet-selectief + insuline
- Bètablokkers niet-selectief + bètamimetica
- Epinefrine + bètablokkers
- Bètablokkers + orale bloedglucose verlagers
- Alfablokkers niet-selectief + bètablokkers/ calciumantagonisten

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

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

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

Farmacokinetiek

Propranolol wordt uitgebreid door de lever gemetaboliseerd. De eliminatiehalfwaardetijd van het propranolol tablet is drie tot zes uur. De eliminatiehalfwaardetijd van een preparaat met gereguleerde afgifte is ongeveer twaalf uur.

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

Ja. Na één dosis van 40 mg propranolol (40 mg) waren de gemiddelde plasma propranolol concentraties bij ouderen significant groter dan bij jongeren.(3) Het verschil in piek concentraties is viervoudig. Een simulatie toonde dat een enkelvoudige dosis van 10mg propranolol bij ouderen een vergelijkbare farmacokinetiek heeft als een 40 mg enkelvoudige dosis bij jongeren.(4)

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

De farmacokinetiek van propranolol 80 mg eenmaal daags is gedurende acht dagen bestudeerd bij hypertensieve ouderen (leeftijd 66-72 jaar) in vergelijking met jonge vrijwilligers (leeftijd 23-33 jaar).(5) De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar niet significant voor propranolol.

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

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee, tot circa 90% van de orale dosis wordt in de lever geëlimineerd. Het first-pass effect leidt tot een geringe en variabele biologische beschikbaarheid en er is een grote interindividuele variatie aan plasmaspiegels.(2)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Nee.

Dosis

Oraal: Tabletten 2 tot 3 maal daags of capsule met gereguleerde afgifte eenmaal per dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend. Een simulatie toonde dat een enkelvoudige dosis van 10mg propranolol bij ouderen een vergelijkbare farmacokinetiek heeft als een 40 mg enkelvoudige dosis bij jongeren.(4)

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij een creatinineklaring >10 ml/min is aanpassing van de dosering of het doseerinterval niet noodzakelijk.

3. Castleden CM, Kaye CM, Parsons RL. The effect of age on plasma levels of propranolol and practolol in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1975;2:303–306.
4. Eugene AR, Nicholson WT. The Brain and Propranolol Pharmacokinetics in the Elderly. *Brain (Bacau)*. 2015 Nov;6(1-4):5-14.
5. Rigby JW, Scott AK, Hwaksworth GM, et al. A comparison of the pharmacokinetics of atenolol, metoprolol, oxprenolol and propranolol in elderly hypertensive and young healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 327-331.
6. 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.