

## Indicatie

- Angina pectoris.
- Hypertensie.
- Supraventriculaire hartaritmieën.(1,2)

Propranolol is ook geregistreerd voor:

- Profylactische behandeling op lange termijn na een acuut myocardinfarct.
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- Essentiële tremor.
- Ventriculaire hartaritmieën.
- Hyperthyreoïdie en thyrotoxicose
- Feochromocytoom (met een alfablokker).
- Migraine.
- Profylaxe van bloedingen in het bovenste gedeelte van het gastro-intestinale stelsel bij patiënten met portale hypertensie en varices ter hoogte van de oesofagus.(1,2)

Deze indicaties worden hier niet besproken.

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Propranolol** wordt door Ephor niet als bètablokker van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van angina pectoris, hypertensie of supraventriculaire hartaritmieën vanwege weinig bewijs bij ouderen, een ongunstig bijwerkingenprofiel en meer contra-indicaties.(3)

**Dosering:** geen dosisaanpassing bij ouderen nodig.

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

**Stopinformatie:** uitsluitend steken in ongeveer 2 weken om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(1,4)

**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.

#### Hypertensie

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en metoprolol voor de behandeling van kwetsbare ouderen met hypertensie. Indien bij de behandeling van

hypertensie bij (kwetsbare) ouderen wordt gekozen voor een bètablokker gaat de voorkeur uit naar een selectieve bètablokker.

### **Supraventriculaire hartaritmieën**

Er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met supraventriculaire hartaritmieën. Indien bij de behandeling van supraventriculaire hartaritmieën 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. 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.(5,6) 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).(7)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

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.(6)

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

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

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

De biologische beschikbaarheid van propranolol kan hoger zijn bij patiënten met verminderde leverfunctie; daarom kan het nodig zijn om de dosis aan te passen. Bij patiënten met een ernstige leveraandoening (bv. cirrose) wordt een lage aanvangsdosering aanbevolen (niet meer dan 20 mg driemaal per dag), waarbij de respons op de behandeling nauwgezet in de gaten dient te worden gehouden (zoals het effect op de hartfrequentie).(1)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

Gereguleerde afgifte: capsule, eenmaal daags. Fijnmalen wordt niet geadviseerd.  
Tabletten, 1-3 maal daags. Fijnmalen mogelijk. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.(1)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Propranolol kan het beste uitsluitend in ongeveer 2 weken worden gestaakt om rebound hypertensie, tachycardie, aritmie en angina pectoris te voorkomen.(1,4)

## **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 2017)**

65-74 jaar: 5.836 mannen en 10.206 vrouwen.

≥75 jaar: 4.432 mannen en 9.058 vrouwen.

Propranolol is sinds 1964 internationaal in de handel.

## **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.

### **Hypertensie**

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

**Supraventriculaire hartaritmieën:** er zijn geen vergelijkende studies gepubliceerd tussen propranolol en andere bètablokkers voor de behandeling van kwetsbare ouderen met supraventriculaire hartaritmieën. Indien bij de behandeling van supraventriculaire hartaritmieën 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.

**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 bij ouderen 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 (1):

Vaak (1-10%): kortademigheid. Slaapstoornissen, nachtmerries. Koude handen en voeten, fenomeen van Raynaud.

Verergering van hartfalen, optreden van hartblok, orthostatische hypotensie, syncope. Angio-oedeem. 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:** zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid, geheugenverlies, droge ogen en visusstoornissen.

**Delier:** zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies.

**Duizeligheid:** zelden (0,01-0,1%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie:** hypotensie, moeheid, duizeligheid en visusstoornissen. Deze bijwerkingen kunnen de mobiliteit en het valrisico van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

**Sedatieve effecten:** vaak (1-10%) moeheid.

**Orthostatische effecten:** zelden (0,01-0,1%) orthostatische hypotensie.

**Invloed op voedselinname:** soms (0,1-1%) misselijkheid en diarree. Deze bijwerkingen kunnen de voedselinname van de kwetsbare oude patiënt negatief beïnvloeden.

**Hemostase:** zelden (0,01-0,1%) trombocytopenie.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** vaak (1-10%) bradycardie, hartblock, hypotensie, hartfalen en koude cyanotische extremiteiten.

**Cognitie:** zelden (0,01-0,1%) hallucinaties, verwardheid en geheugenverlies. Deze bijwerkingen hebben mogelijk een negatieve invloed op de cognitie van de kwetsbare oude patiënt.

## Interactiepotentieel

### Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Propranolol heeft belangrijke interacties met:

- Ritonavir
- NSAID's
- verapamil/diltiazem
- insuline
- bètamimetica
- epinefrine
- orale bloedglucose verlagers
- alfablokkers

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

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?

Na één dosis van 40 mg propranolol (40 mg) waren de gemiddelde propranolol plasmaconcentraties bij ouderen significant groter dan bij jongeren.(5) 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.(6)

### **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). De AUC was voor alle bètablokkers bij ouderen verhoogd, maar niet significant voor propranolol.(7)

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

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

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.(1)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Alleen bij de (filmomhulde) tabletten: Ouderen: uw dosis wordt bepaald afhankelijk van hoe u erop reageert. Bijwerking: laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie). Dit kan voorkomen bij mensen met of zonder suikerziekte. Daaronder vallen ouderen.(1)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiënten bijsluiter [propranolol](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [propranolol](#).
3. Ephor rapport [bètablokkers](#).
4. 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.
5. 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.
6. Eugene AR, Nicholson WT. The Brain and Propranolol Pharmacokinetics in the Elderly. Brain (Bacau). 2015 Nov;6(1-4):5-14.
7. 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.