

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selokeen I.V., oplossing voor injectie 1 mg/ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 1 mg metoprololtartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Vroegere interventie (binnen 12 uur) bij verdenking op acuut myocardinfarct.
- Hartritmestoornissen (in het bijzonder supraventriculaire tachyarritmieën).
- Kan beproefd worden bij tachyarritmieën veroorzaakt door digitalisintoxicatie en bij supra-ventriculaire en ventriculaire tachyarritmieën van andere genese.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering is individueel. De onderstaande aanbevelingen kunnen als richtlijn worden gebruikt.

##### Hartritmestoornissen

Men begint met een langzame intraveneuze injectie van maximaal 5 mg (= 5 ml) met een injectiesnelheid van hoogstens 1-2 mg per minuut. Deze dosis kan na 5 minuten worden herhaald totdat een voldoende mate van effect is bereikt. Het is aangetoond dat een totale dosis van 10-15 mg in het algemeen voldoende is. Doses die de 20 mg overschrijden, geven waarschijnlijk geen beter therapeutisch effect.

##### Myocardinfarct

##### Acute behandeling

Intraveneuze toediening van Selokeen vindt plaats direct na opname van de patiënt in het ziekenhuis. De behandeling dient op de hartafdeling of een vergelijkbare afdeling te worden ingesteld als de patiënt hemodynamisch stabiel is. In totaal worden 3 injecties à 5 ml toegediend, elk met een tussenpoos van 2 minuten op geleide van het electrocardiogram en de bloeddruk (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Bij patiënten die de volledige intraveneuze dosering (15 mg) krijgen, wordt 15 minuten na de laatste i.v. injectie begonnen met orale behandeling met conventionele metoprolol tabletten van 2 à 4 maal daags 50 mg of een corresponderende dosis Selokeen ZOC - afhankelijk van de reactie van de patiënt - gedurende 2 à 3 dagen.

De onderhoudsdosering bestaat uit metoprololtartraat 100 mg tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) of Selokeen ZOC 200 mg eenmaal daags.

De orale behandeling dient met voorzichtigheid te worden ingesteld bij patiënten die een lagere intraveneuze metoprololdosering krijgen (minder dan 15 mg). Er moet gestart worden met een lagere dosis.

#### Verminderde nierfunctie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan het nodig zijn om de dosering van Selokeen te verlagen.

#### *Ouderen*

Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen.

#### *Pediatrische patiënten*

De ervaring bij kinderen is beperkt.

#### Wijze van toediening

Intraveneuze injectie

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere bètablokkers.
- 2e- en 3e graads AV blok.
- Patiënten met onstabiel of acuut gedecompenseerd hartfalen (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) waarbij i.v. inotrope therapie geïndiceerd is.
- Patiënten die continu of met tussenpozen behandeld worden met inotrope  $\beta$ -receptor agonerende therapie.
- Ernstige sinusbradycardie.
- 'Sick sinus' syndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Cardiogene shock.
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen.
- Gelijktijdig gebruik van intraveneus verapamil, vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelsufficiëntie.

Metoprolol is niet geïndiceerd voor patiënten met een myocardinfarct én een hartfrequentie < 45 slagen/min, een PQ-tijd > 0,24 sec of een systolische bloeddruk < 100 mm Hg en/of ernstige decompensatio cordis.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Intraveneuze toediening

De intraveneuze toediening van Selokeen voor acute behandeling in een intensive-care-unit dient uitsluitend plaats te vinden onder controle van het electrocardiogram en de bloeddruk. Zoals bij andere bètablokkers is bij sommige patiënten na intraveneuze toediening van Selokeen een klinisch significante daling van de bloeddruk waargenomen. De intraveneuze toediening van Selokeen bij patiënten met een systolische bloeddruk onder 100 mm Hg (13.3 kPa) moet voorzichtig plaatsvinden, daar een verdere significante daling van de bloeddruk kan optreden.

Bij de behandeling van patiënten met een vermoed of bewezen myocardinfarct dient na elk van de 3 intraveneuze doses van 5 mg het electrocardiogram en de bloeddruk gecontroleerd te worden.

De 2e of 3e dosis wordt niet toegediend als de hartfrequentie lager is dan 40 slagen/ minuut, de systolische bloeddruk lager is dan 90 mm Hg en bij een P-Q interval van groter of gelijk aan 0,26 sec. of bij enige toename van dyspnoe of koud zweet.

Hoewel metoprolol in de gebruikelijk doseringen een minder negatieve invloed op de bronchiale musculatuur heeft dan de niet-selectieve bètablokkers, blijft voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten met astma bronchiale die met Selokeen worden behandeld, kunnen, indien nodig, gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de bèta2-receptoren stimuleren, zoals bv. terbutaline, worden voorgeschreven. Als de patiënt al een bèta2-receptor stimulerend middel gebruikt, dan kan het soms nodig zijn de dosering ervan aan te passen.

Daar bètablokkers de glucosestofwisseling kunnen beïnvloeden, is waakzaamheid geboden bij patiënten met diabetes mellitus. De beïnvloeding van het glucosemetabolisme en het maskierend effect op de verschijnselen van hypoglykemie is bij behandeling met metoprolol kleiner dan bij behandeling met niet-selectieve bètablokkers.

Selokeen mag niet worden toegediend aan patiënten met een onbehandelde decompensatio cordis. Eerst moet de decompensatie onder controle worden gebracht.

Bij het gebruik van een bètablokkerend middel kan een ernstige, soms zelfs levensbedreigende, verslechtering van de hartfunctie optreden, met name bij patiënten bij wie de hartwerking afhankelijk is van de aanwezigheid van sympathische steun. Dit komt niet zozeer vanwege een overmatig bètablokkerend effect, maar doordat patiënten met een marginale hartfunctie een, zelfs geringe, vermindering van de sympathicusactiviteit slecht verdragen. Hierdoor neemt de inotropie af, daalt de hartfrequentie en vertraagt de AV-geleiding. Het gevolg kan zijn longoedeem, AV-blok en shock. In sporadische gevallen kan verergering optreden van een reeds bestaande AV-geleidingsstoornis, hetgeen mogelijk kan leiden tot een AV-blok.

Als er gelijktijdige behandeling met digitalis plaatsvindt, moet er rekening mee worden gehouden, dat beide geneesmiddelen de AV-geleiding vertragen en er dus kans is op AV-dissociatie. Ook kunnen lichte cardiovasculaire complicaties optreden met duizeligheid, bradycardie en neiging tot collaberen. Bij een toenemende bradycardie dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.

Bij perifere circulatiestoornissen, zoals de ziekte van Raynaud of claudicatio intermittens kan - voornamelijk door het bloeddrukverlagende effect - verergering van het ziektebeeld optreden. Bètablokkers dienen met grote voorzichtigheid te worden toegepast indien verergering van het ziektebeeld optreedt.

Als Selokeen wordt voorgeschreven aan een patiënt met een feochromocytoom dan moet tevens een alfa-blokker erbij worden gegeven.

Abrupte beëindiging van orale bètablokkade kan gevaarlijk zijn en dient daarom vermeden te worden. Wanneer het nodig is de behandeling met Selokeen te beëindigen, dan dient dit als regel geleidelijk te gebeuren gedurende ten minste 2 weken, door de dosering stapsgewijs te halveren totdat tenslotte een halve 25 mg tablet ingenomen wordt (halve tablet van 50 mg). Deze laagste dosering dient ten minste 4 dagen genomen te worden alvorens de behandeling te stoppen.

Gedurende deze periode dienen vooral patiënten met een ischemische hartziekte nauwkeurig gevolgd te worden omdat de kans op coronaire gebeurtenissen, inclusief sudden death, verhoogd is tijdens het beëindigen van de bèta blokkade. Ook kunnen hypertensie en aritmieën ontstaan.

Voorafgaand aan een operatie dient de anesthesist op de hoogte te worden gebracht dat de patiënt metoprolol gebruikt. In iedere patiënt moet het voordeel van het voortzetten van een behandeling met een  $\beta$ -blokkerende stof worden afgewogen tegen het risico van beëindiging van deze behandeling. Voor het ondergaan van anesthesie moet, indien noodzakelijk, 48 uur van te voren de toediening van metoprolol worden beëindigd. Het kan gewenst zijn als pre-medicatie een  $\beta$ -blokkerende stof toe te passen bij een aantal patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan. Door het hart te beschermen tegen invloeden van stress kan de beta-blokkerende stof een overmatige sympathische stimulatie en hierdoor stoornissen als aritmieën of acute coronairinsufficiëntie voorkomen. Bij patiënten die  $\beta$ -blokkers gebruiken, moet voor de anesthesie het anestheticum worden gebruikt, dat het kleinste negatief inotrop effect heeft.

Het moet eveneens voorkomen worden om patiënten die een niet-cardiale operatie moeten ondergaan acuut op een hoge dosis metoprolol in te stellen aangezien dit in verband is gebracht met bradycardie, hypotensie en beroerte inclusief fatale uitkomsten bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Bij patiënten die een bètablokker gebruiken, zal het optreden van een anafylactische shock ernstiger kunnen zijn.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Metoprolol is een metabolisch substraat voor het Cytochroom P450 isoenzym CYP2D6. Geneesmiddelen die een enzym-inducerende en enzym-remmende werking hebben, kunnen een invloed hebben op de plasmaspiegel van metoprolol. De metoprololplasmaspiegels nemen toe bij gelijktijdig gebruik van middelen die door CYP2D6 gemetaboliseerd worden, zoals antiaritmica, antihistaminica, histamine-2-receptor antagonisten, antidepressiva, antipsychotica en COX-2-remmers. Rifampicine verlaagt de plasmaspiegel van metoprolol. Alcohol en hydralazine verhogen de plasmaspiegel van metoprolol.

##### Calciumantagonisten

Bij gelijktijdig gebruik met calciumantagonisten van het verapamil en diltiazem-type kunnen toename van negatieve inotrope en chronotrope effecten optreden. Calciumantagonisten van het verapamil-type dienen niet intraveneus te worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met bètablokkers, vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten met gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontraïndiceerd. Bij gelijktijdig gebruik met dihydropyridine derivaten, zoals nifedipine, heeft men hier minder op bedacht te zijn. Wel kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt.

##### Sympathische ganglionblokkers, MAO-remmers of andere bètablokkers

Patiënten die gelijktijdig sympathische ganglionblokkers, MAO-remmers of andere bètablokkers (ook in oogdruppels) krijgen, moeten onder controle blijven.

##### Clonidine

Gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve bètablokker, en mogelijk ook met een selectieve bètablokker, vergroot het risico van 'rebound' hypertensie.

Als clonidine gelijktijdig wordt gegeven, moet bij het staken van de therapie, de clonidine medicatie nog enige tijd worden voortgezet.

##### Antiaritmica

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sommige antiaritmica, zoals die van het kinidine- of het amiodaron-type, omdat bètablokkers het negatief inotrope en negatief dromotrope effect ervan kunnen potentiëren.

Digitalis glycosiden kunnen samen met bètablokkers de atrioventriculaire geleidingstijd verlengen en bradycardie veroorzaken.

##### Inhalatie-anesthetica

Een vergroting van het cardiodepressieve effect door het gelijktijdig toedienen van inhalatie-anesthetica is mogelijk. Echter, omdat bètablokkade overmatige schommelingen van de bloeddruk tijdens intubatie kan voorkomen, en snel worden geantagoneerd met beta-sympathicomimetica, is gelijktijdig gebruik niet gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.4).

##### Prostaglandinesynthetaseremmers

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met indometacine of andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de bloeddrukverlagende werking verminderen.

Bij patiënten die behandeld worden met adrenaline en een bètablokker heeft een selectieve bètablokkerminder effect op de bloeddruk dan een niet-selectieve bètablokker.

#### Insuline en orale antidiabetica

Het bloedsuiker verlagende effect van insuline en orale bloedsuiker verlagende middelen kan door bètablokkers, met name niet-selectieve bètablokkers, worden versterkt. In zo'n geval moet de dosis van het orale bloedsuiker verlagende middel worden aangepast.

#### Lidocaïne

Metoprolol kan de klaring van sommige middelen, zoals lidocaïne, doen verminderen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metoprolol tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens.

Dierproeven hebben geen schadelijke effecten op de reproductie aangetoond bij klinisch relevante doseringen. Op basis van de farmacologische werkzaamheid moet, bij gebruik later in de zwangerschap, rekening worden gehouden met mogelijke bijwerkingen bij de foetus en neonat (met name hypoglycemie, hypotensie en bradycardie en ademhalingsproblemen). Bètablokkers kunnen de placentaire doorbloeding verlagen.

Metoprolol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor het embryo of de foetus. De pasgeborene dient gedurende 24-48 uur na de geboorte gecontroleerd te worden op symptomen van bètablokkering indien behandeling tot aan de bevalling is doorgezet.

#### Borstvoeding

Metoprolol dient niet gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij het gebruik noodzakelijk wordt geacht.

Metoprolol wordt via de moedermelk uitgescheiden. Hoewel de concentratie van metoprolol zeer gering is, moet bij zuigelingen die borstvoeding ontvangen van een patiënt die met metoprolol behandeld wordt, zorgvuldig worden gecontroleerd of er symptomen van bètablokkade optreden.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens over vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot effecten op de rijvaardigheid en op de bekwaamheid om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van bijwerkingen als moeheid of duizeligheid, welke zich bij sommige patiënten kunnen voordoen.

### **4.8 Bijwerkingen**

Metoprolol wordt goed verdragen en bijwerkingen zijn in het algemeen mild en van voorbijgaande aard. De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinisch onderzoek, of gerapporteerd na routinematig gebruik. In veel gevallen is een definitieve relatie met het gebruik van metoprolol(-tartraat) niet vastgesteld.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende definities van frequenties worden gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

#### Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie; orthostatische afwijkingen (zeer zelden met syncope); koude handen en voeten; palpitaties.

Soms: verslechtering van symptomen van hartfalen; cardiogene shock bij patiënten met een acuut myocardinfarct; eerstegraads hartblok; oedeem; precordiale pijn.

Zelden: hartgeleidingsstoornissen; hartaritmieën.

Zeer zelden: gangreen bij patiënten met een (reeds tevoren bestaande) ernstige perifere doorbloedingsstoornis.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: vermoeidheid.

Vaak: duizeligheid; hoofdpijn.

Soms: paresthesieën; spierkrampen.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid; buikpijn; diarree; obstipatie.

Soms: braken.

Zelden: droge mond.

Zeer zelden: smaakstoornissen.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie.

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: leverfunctiestoornissen, afwijkende leverfunctietesten.

Zeer zelden: hepatitis.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: gewichtstoename.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: artralgie.

#### Psychische stoornissen

Soms: depressie; verminderde alertheid; slaperigheid of slapeloosheid; nachtmerries.

Zelden: nervositeit; angst; impotentie/seksuele disfunctie.

Zeer zelden: amnesie/geheugenverlies; verwardheid; hallucinaties; depersonalisatie.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe bij inspanning.

Soms: bronchospasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve longafwijkingen.

Zelden: rhinitis.

#### Oogaandoeningen

Zelden: visusstoornissen; droge en/of geïrriteerde ogen; conjunctivitis.

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: vluchtige huiduitslag (urticaria, psoriasis-achtige of dystrofische huidlesies); toegenomen zweetproductie.

Zelden: haaruitval.

Zeer zelden: fotosensitiviteit; verergering van psoriasis.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: libido- en potentiestoornissen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

### *Symptomen:*

De meest voorkomende effecten in geval van een ernstige overdosering zijn: hypotensie, hartritme- en geleidingsstoornissen (bradycardie, AV-block, verbreed QRS-complex), daling van de cardiac output, bewustzijnsdaling tot coma, gegeneraliseerde convulsies, respiratoire insufficiëntie en bronchospasmen.

### *Algemene behandeling:*

Streng observatie, behandeling op een intensive care afdeling, zo nodig intubatie en beademing.

### *Bij matige intoxicatie:*

behandeling van bradycardie met atropine (1-2 mg), toediening van fysiologisch zout in geval van hypotensie.

### *Bij ernstige intoxicatie:*

bovenstaande plus:

- toediening van glucagon (3-5 mg IV, tot max 10 mg als intraveneuze bolus injectie), daarna zonodig 2-5 mg/uur tot maximaal 10 mg/uur
- toediening van catecholaminen: beta-adrenoceptor stimulant zoals dobutamine 2,5 tot 10 microgram/kg/minuut / norepinefrine,
- overwegen toediening van calcium
- overwegen toediening van insuline/glucose
- overwegen toediening van fosfodiesteraseremmers
- in geval van aanhoudende hypotensie: inta-aortale ballonpomp of extracorporale circulatie.

Bronchospasmen kunnen meestal tegengegaan worden met luchtwegverwijders.

N. B.: Het te verwachten effect van pacemaker implantatie is in de regel zeer beperkt, omdat van de door de beta-blokker geïnduceerde effecten, de negatieve inotropie van groter belang is dan de hartfrequentie, en de pacemakerimpuls minder goed gevolgd wordt als gevolg van de intoxicatie. Zelfs bij toename van de hartfrequentie met een pacemaker in situ kunnen de bloeddruk en de cardiac output laag blijven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie:  $\beta$ 1-selectieve bètablokker, ATC-code: C07AB02

Metoprolol is een  $\beta$ 1-selectieve bètablokker; het blokkeert  $\beta$ 1-receptoren in doses die veel lager zijn dan doseringen die nodig zijn om  $\beta$ 2-receptoren te blokkeren.

Door deze eigenschappen is metoprolol geschikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris, hartritmestoornissen, hyperthyreoïdie, matige tot ernstige decompensatio cordis bij patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie en voor de preventie van een recidief infarct en mortaliteit bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct, bij wie een aanzienlijk risico aanwezig is op reïnfarcering of plotselinge dood.

Metoprolol heeft een niet-significant membraan-stabiliserend effect en het vertoont geen partieel agonistische activiteit.

Metoprolol vermindert of remt het agonistische effect van catecholaminen op het hart. Catecholaminen worden vrijgegeven bij fysieke en mentale stress. Dit betekent dat de gewoonlijke toename van de hartslag, het hartminuutvolume, de contractiliteit van het hart en de bloeddruk veroorzaakt door de acute toename van catecholaminen, worden verminderd door metoprolol.

Bij hoge endogene adrenalinespiegels interfereert metoprolol veel minder met de controle van de bloeddruk dan de niet-selectieve bètablokkers.

Zo nodig kan metoprolol in combinatie met een  $\beta_2$ -agonist gegeven worden aan patiënten met symptomen van obstructieve longziekte. Indien gegeven in combinatie met een  $\beta_2$ -agonist, interfereert metoprolol in therapeutische doses veel minder dan niet-selectieve bètablokkers met de  $\beta_2$ -gemedieerde bronchodilatatie die veroorzaakt wordt door de  $\beta_2$ -agonist.

Metoprolol heeft minder invloed op de insulineafgifte en het koolhydraatmetabolisme dan de niet-selectieve bètablokkers.

Metoprolol heeft veel minder invloed op de cardiovasculaire reactie op hypoglycemie dan niet-selectieve bètablokkers.

Kortdurende studies hebben aangetoond dat metoprolol een lichte toename in triglycerides kan veroorzaken en een afname van de vrije vetzuren in het bloed. In enkele gevallen is een kleine afname in de 'high density' lipoproteïne (HDL) fractie waargenomen, hoewel in mindere mate dan die na niet-selectieve bètablokkers.

#### Effect op het hartritme

Selokeen I.V. is geschikt voor de behandeling van verstoringen van het hartritme, in het bijzonder voor supraventriculaire tachyaritmieën. Voorts vermindert metoprolol het aantal ventriculaire extrasystolen. Het effect van 20 mg metoprolol i.v. op de inspannings-tachycardie bij gezonde vrijwilligers is na 6 uur gehalveerd.

#### Effect op myocardinfarct

Metoprolol verlaagt de mortaliteit bij patiënten met een vermoeden van of een vastgesteld myocardinfarct voornamelijk als gevolg van een vermindering van de kans op sudden death, indien in de acute fase begonnen wordt met Selokeen I.V.. Dit effect wordt verondersteld gedeeltelijk het gevolg te zijn van het voorkomen van ventrikel fibrilleren.

Het wordt verondersteld dat het anti-fibrillerende effect het gevolg is van een tweevoudig mechanisme: een vagaal effect binnen de bloed-hersen-barrière dat een positieve invloed heeft op de elektrische stabiliteit van het hart, en een direct sympathisch anti-ischemisch effect op het hart met een positieve invloed op de contractiliteit, hartslag en bloeddruk. Bij zowel vroege als late interventie, wordt vermindering van de mortaliteit bereikt bij oudere patiënten, patiënten met electrocardiografische aanwijzingen voor een myocardinfarct, een eerder doorgemaakt myocardinfarct en/of diabetes mellitus. Het is ook aangetoond dat metoprolol het risico op niet-fatale re-infarcten van het myocard kan verminderen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie en distributie

Metoprolol wordt na intraveneuze toediening snel verdeeld in 5-10 minuten. Binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-20 mg nemen de plasmaconcentraties lineair toe in relatie tot de dosering. De binding aan plasma-eiwitten is laag en bedraagt ongeveer 5-10%.

#### Biotransformatie en eliminatie



Metoprolol wordt in de lever voornamelijk door het CYP2D6 isoenzym oxidatief gemetaboliseerd. Hoewel de drie voornaamste metabolieten zijn geïdentificeerd, heeft geen enkele daarvan een bètablokkerend effect van klinisch belang.

In de regel wordt 95% van een orale dosis in de urine teruggevonden. Slechts 5% van de dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. In geïsoleerde gevallen kan dit zelfs oplopen tot 30%. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (uitersten: 1-9 uur). De totale klaring bedraagt ongeveer 1 liter/minuut.

In vergelijking tot jongeren vertoont de farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen geen significante verschillen. Nierfunctiestoornissen hebben nagenoeg geen invloed op de biologische beschikbaarheid van metoprolol. Echter, de uitscheiding van metabolieten is verminderd. Bij patiënten met een glomerulaire filtratie snelheid (GFR) van minder dan 5 ml/min, werd een significante accumulatie van metabolieten waargenomen. Deze accumulatie van metabolieten geeft echter geen toename van de bètablokkade.

De farmacokinetiek van metoprolol wordt minimaal beïnvloed door verminderde leverfunctie. Echter, bij patiënten met ernstige levercirrose en een portacava-shunt kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol toenemen en de totale klaring kan verminderd zijn. Patiënten met een portacava anastomose hadden een totale klaring van ongeveer 0,3 liter/min en AUC-waarden die 6 keer hoger waren in vergelijking tot gezonde personen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Water voor injectie.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Selokeen I.V. mag niet worden gecombineerd met Macrolex.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

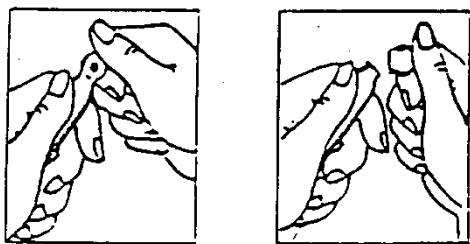
Kleurloze borosilicaat glazen ampullen à 5 ml; doos met 10 ampullen.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

*Gebbruik van de OPC-ampullen*

OPC (One Point Cut) ampullen kunnen zonder hulpmiddelen worden geopend. In plaats van een gekleurde ring is er een gekleurde stip aanwezig op de hals van de ampul. Deze stip markeert het voorbereekte breekpunt. De ampul dient dan ook geopend te worden zoals aangegeven in de figuur.



Selokeen I.V. is bestemd voor onverdund gebruik.

Voor onverenigbaarheden en houdbaarheid van de oplossing, zie 6.2 en 6.3.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Recordati Ireland Ltd.  
Raheens East  
Ringaskiddy Co. Cork  
Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Selokeen I.V. is in het register ingeschreven onder RVG 08700.

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 1980

Datum van laatste verlenging: 10 september 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijzigingen betreft de rubrieken 2, 3, 4.4, 4.8, 5.3, 6.2, 6.6 en 9: 22 november 2024.