


<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 1 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg  
Metoprololsuccinaat Aurobindo 50, tabletten met verlengde afgifte 47,5 mg  
Metoprololsuccinaat Aurobindo 100, tabletten met verlengde afgifte 95 mg  
Metoprololsuccinaat Aurobindo 200, tabletten met verlengde afgifte 190 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat  
23,75 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat.  
47,5 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 50 mg metoprololtartraat.  
95 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat.  
190 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte  
23,75 mg: Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 9 x 5 mm met aan beide zijden een breukstreep  
47,5 mg: Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 11 x 6 mm met aan beide zijden een breukstreep  
95 mg: Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 16 x 8 mm met aan beide zijden een breukstreep  
190 mg: Witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 19 x 10 mm met aan beide zijden een breukstreep


De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Hartritmestoornissen, in het bijzonder supraventriculaire tachycardie.
- Profylaxe ter voorkoming van hartdood en reïnfarct na de acute fase van een myocardinfarct.
- Palpitaties in afwezigheid van organische hartziekte.
- Profylaxe tegen migraine.
- Stabiël symptomatisch hartfalen (NYHA II-IV, linkerventrikel ejectiefraction < 40%), gecombineerd met andere behandelingen tegen hartfalen (zie rubriek 5.1).

Kinderen en adolescenten in de leeftijd 6-18 jaar.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 2 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

Behandeling van hypertensie

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Hypertensie:*

47,5 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 50 mg metoprololtartraat) eenmaal daags voor patiënten met een lichte tot matige hypertensie. Zonodig kan de dosis worden verhoogd tot 95-190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 100-200 mg metoprololtartraat) per dag, of er kan een ander antihypertensivum aan de behandeling worden toegevoegd.

#### *Angina pectoris:*

95-190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 100-200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags. Zonodig kunnen bij arteriosclerose andere geneesmiddelen aan de behandeling worden toegevoegd.

#### *Hartaritmie:*

95-190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 100-200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

#### *Profylaxe na myocardinfarct:*

190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

#### *Palpitaties als gevolg van een functionele hartziekte:*


95 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat) eenmaal daags. Zonodig kan de dosis worden verhoogd tot 190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat).

#### *Profylaxe tegen migraine:*

95-190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 100-200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

#### *Stabiel symptomatisch hartfalen:*

De dosis metoprololsuccinaat wordt individueel vastgesteld bij patiënten met stabiel symptomatisch hartfalen die met andere middelen tegen hartfalen gestabiliseerd zijn. De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met NYHA III-IV is 11,88 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 12,5 mg metoprololtartraat) eenmaal daags gedurende de eerste week. De dosis kan verhoogd worden tot 23,75 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat) per dag gedurende de tweede week. De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met NYHA II is 23,75 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat) eenmaal daags gedurende de eerste twee weken. Aanbevolen wordt de dosis na de eerste twee weken te verdubbelen. De dosis dient elke tweede week verhoogd te worden tot 190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat) per dag of totdat de maximaal getolereerde dosis is bereikt. Voor een langdurige behandeling dient de streefdosis ingesteld te worden op 190 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat) per dag of totdat de maximaal getolereerde dosis is bereikt. Bij voorkeur dient de behandelend arts bekend te zijn met de behandeling van stabiel symptomatisch hartfalen. Na elke dosisverhoging moet de conditie van de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden. Als de bloeddruk daalt, kan het nodig zijn de dosering van de andere, gelijktijdig gebruikte medicatie, te verlagen. Een bloeddrukdaling hoeft geen belemmering voor langdurig gebruik van metoprolol te betekenen, maar de dosis moet verlaagd worden totdat de patiënt stabiel is.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 3 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

*Verminderde nierfunctie:*

Een dosisaanpassing is niet nodig.

*Verminderde leverfunctie:*

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, bv. bij de behandeling van patiënten met een portocavale shunt, moet dosisverlaging overwogen worden (zie rubriek 5.2).

*Ouderen:*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik bij patiënten ouder dan 80 jaar. Er zijn speciale voorzorgen nodig bij dosisverhoging.

*Pediatrische patiënten:*

De aanbevolen startdosering bij hypertensieve patiënten  $\geq 6$  jaar is 0,5 mg/kg Metoprololsuccinaat Aurobindo (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat) eenmaal daags. De uiteindelijke dosis toegediend in milligram moet de dichtste benadering zijn van de berekende dosis in mg/kg. Bij patiënten die niet reageren op 0,5 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinaat), en mag niet meer dan 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinaat) zijn. Bij patiënten die niet reageren op 1,0 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosis van 2,0 mg/kg (1,9 mg / kg metoprololsuccinaat). Doseringen hoger dan 200 mg (190 mg metoprololsuccinaat) eenmaal daags zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik bij kinderen  $<6$  jaar is niet onderzocht. Daarom wordt Metoprololsuccinaat Aurobindo niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Voor gebruik bij hypertensie zie rubriek 5.1 en 5.2.


Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Metoprololsuccinaattabletten moeten eenmaal per dag worden ingenomen; aanbevolen wordt de tablet 's morgens in te nemen. De tabletten moeten in hun geheel of als twee halve tabletten worden doorgeslikt. Ze mogen niet gekauwd of fijngemalen worden. De tabletten moeten met water worden ingenomen (ten minste een half glas).

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere bètablokkers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Onbehandeld hartfalen (longoedeem, verminderde doorbloeding of hypotensie) en continue of periodieke behandeling die de hartcontractiliteit verhoogt (bèta-receptor-agonisme).
- Manifeste en klinisch significante sinusbradycardie (hartfrequentie  $< 50$ /min).
- Sick-sinussyndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Cardiogene shock.
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornis.
- Hypotensie (systolische bloeddruk  $< 90$  mmHg).
- Metabole acidose.
- Ernstige bronchiale astma of chronische obstructieve pulmonale aandoening.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 4 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers).

Metoprolol mag niet worden toegediend aan patiënten met een vermoed acuut myocardinfarct en een hartslag < 45 slagen/minuut, een PQ-interval > 0,24 seconden of een systolische bloeddruk < 100 mmHg en/of ernstige decompensatio cordis.

Bovendien is metoprolol gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen en een systolische bloeddruk die herhaaldelijk daalt tot onder 100 mmHg (onderzoek is vereist voordat met de behandeling wordt begonnen).

Gelijktijdige intraveneuze toediening van calciumblokkers van het type verapamil of diltiazem of andere anti-aritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd (uitzondering: behandeling op de intensive care), vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelsufficiëntie.

Onbehandeld feochromocytoom.


#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij astmatische patiënten moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend. Als een astmatische patiënt aan het begin van de behandeling met metoprolol bèta<sub>2</sub>-agonisten gebruikt (als tablet of inhalatie), moet de dosis van de bèta<sub>2</sub>-agonist stabiel zijn en zonodig worden verhoogd. Metoprololtabletten met verlengde afgifte hebben minder invloed op de bèta<sub>2</sub>-receptoren dan de gewone tabletvormen met bèta<sub>1</sub>-selectieve bètablokkers.

Metoprolol kan het effect van de behandeling van diabetes verminderen en de symptomen van hypoglykemie maskeren. De kans op een stoornis van de koolhydraatstofwisseling of het maskeren van de symptomen van hypoglykemie is lager bij gebruik van de metoprololtabletten met verlengde afgifte dan bij gebruik van de gewone tabletvormen met bèta<sub>1</sub>-selectieve bètablokkers, en significant lager dan bij gebruik van niet-selectieve bètablokkers. Bètablokkers zouden het risico op ernstige hypoglykemie verder kunnen verhogen bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten. Diabetespatiënten moet worden geadviseerd om hun bloedglucosewaarden zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

Evenals voor andere β-blokkers geldt dat metoprolol niet mag worden toegediend bij patiënten met een onbehandelde decompensatio cordis. Eerst moet de decompensatie onder controle worden gebracht. 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 het gebruik van een β-blokkerend 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 β-blokkerend 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 samenhang met de behandeling met metoprolol kunnen AV-geleidingsstoornissen in zeldzame gevallen verergeren (mogelijk atrioventriculair blok).

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 5 van 17

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

Bij een toenemende bradycardie dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.

Als metoprolol wordt voorgeschreven aan patiënten met feochromocytoom moet vóór en tijdens de behandeling een alfablokker worden gegeven.

Bij patiënten met Prinzmetal-angina moeten  $\beta_1$ -selectieve middelen met voorzichtigheid worden gebruikt.

De behandeling met metoprolol kan de symptomen van thyrotoxicose maskeren.

Voorafgaand aan een chirurgische ingreep moet de anesthesioloog op de hoogte worden gesteld van het feit dat de patiënt bètablokkers gebruikt. Voor 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 inotroop effect heeft.


De behandeling met bètablokkers mag niet plotseling gestaakt worden. Als de behandeling gestaakt moet worden dient dit, indien mogelijk, geleidelijk plaats te vinden gedurende ten minste twee weken, waarbij de dosis geleidelijk gehalveerd wordt totdat de laagste dosis is bereikt, nl. een halve tablet met verlengde afgifte in de laagste sterkte (11,875 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 12,5 mg metoprololtartraat)). De uiteindelijke dosis dient minimaal vier dagen te worden gebruikt voordat de behandeling volledig wordt gestaakt. Als de patiënt symptomen vertoont moet de dosering nog langzamer worden verlaagd. Plotseling staken van de bètablokkers kan het hartfalen verergeren en de kans op een myocardinfarct en plotseling overlijden vergroten.

Zoals alle bètablokkers kan metoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties vergroten. Behandeling met adrenaline geeft niet altijd het gewenste therapeutische effect bij patiënten die bètablokkers krijgen (zie ook rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen psoriasis opwekken of verergeren.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over het gebruik van metoprolol bij patiënten met hartfalen en onderstaande bijkomende factoren:

- Instabiel hartfalen (NYHA IV).
- Acut myocardinfarct of instabiele angina pectoris gedurende de voorafgaande 28 dagen.
- Verminderde nierfunctie.
- Verminderde leverfunctie.
- Patiënten ouder dan 80 jaar.
- Patiënten jonger dan 40 jaar.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 6 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

- Patiënten met een aangeboren hartafwijking.
- Hemodynamisch significante hartklepaandoeningen.
- Hypertrofe obstructieve cardiomyopathie.
- Tijdens of na een hartoperatie binnen vier maanden voorafgaand aan de behandeling met metoprololsuccinaat.

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

Metoprolol kan met goed effect worden gebruikt in combinatie met de meeste andere antihypertensiva.

Metoprolol is een metabolisch substraat voor het Cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. Geneesmiddelen die een enzyminducerende en enzymremmende 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 negatief inotrope en chronotrope effecten optreden. Calciumantagonisten van het verapamil-type dienen niet intraveneus te worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met  $\beta$ -blokkers vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

##### Sympathische ganglionblokkers, MAO-remmers of andere $\beta$ -blokkers

Patiënten die gelijktijdig sympathische ganglionblokkers, MAO-remmers of andere  $\beta$ -blokkers (ook in oogdruppels) krijgen, moeten worden gemonitord.

Bij patiënten die behandeld worden met adrenaline en een  $\beta$ -blokker heeft een selectieve  $\beta$ -blokker minder effect op de bloeddruk dan een niet-selectieve  $\beta$ -blokker.

##### Clonidine


Gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve  $\beta$ -blokker, en mogelijk ook met een selectieve  $\beta$ -blokker, 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.

Bij patiënten met gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdig gebruik met dihydropyridinederivaten, zoals nifedipine, behoeft men hier minder op bedacht te zijn. Wel kan het bloeddrukverlagende effect worden versterkt.

##### Antiaritmica

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sommige antiaritmica, zoals die van het kinidine- of het amiodaron-type, omdat  $\beta$ -blokkers het negatief inotrope en negatief dromotrope effect ervan kunnen potentiëren. Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonylureumderivaten kan het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 7 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

### Inhalatie-anesthetica

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

### Prostaglandinesynthetaseremmers

Gelijktijdig gebruik van  $\beta$ -blokkers met indometacine of andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de bloeddrukverlagende werking verminderen.

### Insuline en orale antidiabetica

Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen kan door  $\beta$ -blokkers, met name niet-selectieve  $\beta$ -blokkers, worden versterkt. In zo'n geval moet de dosis van het orale bloedsuikerverlagende middel worden aangepast.

### Lidocaïne

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

### Digitalisglycosiden

Gelijktijdig gebruik van  $\beta$ -blokkers met digitalisglycosiden kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen en bradycardie veroorzaken.

Als metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathomimetica tegelijk worden toegediend kan de bloeddruk significant stijgen.

Er kan een aanzienlijke daling van de hartslag en de hartgeleiding optreden bij gelijktijdige behandeling met metoprolol en reserpine, alfa-methyldopa, clonidine en guanfacine.

Patiënten die tegelijk met andere bèta-adrenerge antagonisten (bv. timolol oogdruppels) behandeld worden moeten onder zorgvuldig medisch toezicht gehouden worden.


Het effect van adrenaline bij de behandeling van anafylactische reacties kan verminderd zijn bij patiënten die bètablokkers krijgen (zie ook rubriek 4.4).

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

### Zwangerschap

Aangezien er geen goed gecontroleerd onderzoek is gedaan naar het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen mag metoprolol alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor het embryo of de foetus.

Bètablokkers verminderen de placentaire perfusie en kunnen foetale sterfte en premature geboorte veroorzaken. Na langdurige behandeling van zwangere vrouwen met een lichte tot matige hypertensie is intra-uteriene groeivertraging waargenomen. Van bètablokkers is gemeld dat ze de baring kunnen verlengen en bradycardie bij de foetus en pasgeborene kunnen veroorzaken. Er is ook hypoglykemie, hypotensie, ademhalingsproblemen, toegenomen bilirubinemie en een verminderde respons op anoxie bij pasgeborenen gemeld. De behandeling met metoprolol dient 48-72 uur vóór de uitgerkende geboortedatum gestaakt te worden. Als dit niet mogelijk is moet de pasgeborene gedurende 48-72 uur na

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 8 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

de geboorte gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van bètablokkering (bv. hart- en longcomplicaties).

Bij dieren vertonen bètablokkers geen teratogene activiteit, maar er is wel een verminderde doorbloeding in de navelstreng, groeivertraging, verminderde ossificatie en een verhoogd aantal gevallen van foetale en postnatale sterfte waargenomen.

#### Borstvoeding

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

De concentratie metoprolol in moedermelk is ongeveer driemaal zo hoog als die in het maternale plasma. Ook al lijkt de kans op bijwerkingen bij de zuigeling gering te zijn na toediening van therapeutische doseringen van het geneesmiddel (behalve bij degenen met een verminderde metabole capaciteit), dan moeten zuigelingen toch gecontroleerd worden op symptomen van bètablokkering.

#### Vruchtbaarheid

Gegevens over de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

Metoprololsuccinaat Aurobindo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Voordat de patiënt gaat autorijden of machines bedienen moet hij/zij aandacht besteden aan de invloed die metoprolol op hem/haar heeft, aangezien tijdens de behandeling met metoprolol duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden. Deze effecten kunnen versterkt worden bij gelijktijdig gebruik van alcohol of na overschakelen naar een ander geneesmiddel.

### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn meestal licht en van voorbijgaande aard. Onderstaande bijwerkingen traden op bij klinisch onderzoek of klinisch gebruik, vooral met metoprololtartraattabletten. In veel gevallen kon geen causaal verband met metoprolol worden vastgesteld.

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 en < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 en < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet beoordeeld worden uit de beschikbare gegevens)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen					Trombocytopenie, leukopenie
Endocriene aandoeningen				Verslechtering van latente diabetes mellitus.	
Voedings- en			Gewichts-		

Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448




Module 1 Administrative information and prescribing information

1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken

Rev.nr. 2602

Pag. 9 van 17

stofwisselingsstoornissen			toename.		
Psychische stoornissen			Depressie, concentratieproblemen, slaperigheid of slapeloosheid, nachtmerries.	Nervositeit, angst.	Vergeetachtigheid of verminderd geheugen, verwardheid, hallucinaties, persoonlijkheidsveranderingen (bv. Stemningswisselingen)
Zenuwstelselaandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn.	Paresthesie.		
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis.	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen					Tinnitus, gehoorproblemen.
Hartaandoeningen		Bradycardie, evenwichtsstoornissen (zeer zelden gepaard gaand met syncope), palpitaties	Tijdelijke verergering van symptomen van hartfalen, cardiogene shock bij patiënten met acuut myocardinfarct; eerstegraads atrioventriculair blok, precordiale pijn.	Functionele hartsymptomen, hartaritmie, geleidingsstoornissen.	
Bloedvataandoeningen	Uitgesproken bloeddrukdaling en orthostatische hypotensie, zeer zelden met syncope.	Koude handen en voeten (syndroom van Raynaud).			Necrose bij patiënten met ernstige perifere vaatstoornissen voorafgaande aan de behandeling, verergering van claudicatio intermittens
Ademhalings-		Functionele	Broncho-	Rhinitis.	

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 10 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	


stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		dyspnoe.	spasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve long-afwijkingen.		
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie.	Braken.	Droge mond.	Smaakstoornissen.
Lever- en galaandoeningen				Leverfunctiestoornissen, abnormale leverfunctietestwaarden.	Hepatitis.
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash (op psoriasis lijkende urticaria en dystrofische cutane laesies), toegenomen zweten	Haaruitval.	Fotosensitiviteit, verergering van psoriasis, op psoriasis lijkende dermatologische veranderingen.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierkrampen.		Artralgie, spierzwakte.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Impotentie en andere seksuele stoornissen, induratio penis plastica (syndroom van Peyronie).	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid.		Oedeem.		

#### 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 Nederlands bijwerkingen centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

##### *Symptomen*

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 11 van 17

Overdosering van metoprolol kan ernstige hypotensie veroorzaken, evenals sinusbradycardie, atrioventriculair blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasmen, bewustzijnsverlies (zelfs coma), misselijkheid, braken of cyanose.

De symptomen kunnen verergeren door gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten.

De eerste tekenen van overdosering ontstaan binnen 20 minuten tot 2 uur na inname van het geneesmiddel.

### *Behandeling*

De behandeling dient plaats te vinden onder scherp toezicht op een intensive care.

Om verdere absorptie van het geneesmiddel uit het maag-darmkanaal te voorkomen, is absorptieverminderende therapie zinvol (maagspoelen, actieve kool en een laxeermiddel). Hypotensie en shock kunnen behandeld worden door de toediening van plasma of plasmasubstituten. Ernstige bradycardie kan worden behandeld met atropine 1-2 mg intraveneus en/of een pacemaker. Indien nodig kan worden vervolgd met een bolusinjectie glucagon 10 mg intraveneus.

Afhankelijk van de respons van de patiënt kan deze worden herhaald, of worden opgevolgd door een intraveneuze infusie met glucagon 1-10 mg/uur. Wanneer glucagon geen respons geeft (of in afwezigheid van glucagon) kan een bèta-adrenoceptor stimulant worden gegeven zoals dobutamine 2,5 tot 10 microgram/kg/min via intraveneuze infusie. Dobutamine kan vanwege het positieve inotropische effect ook worden gegeven tegen hypotensie en acute cardiale insufficiëntie. In geval van ernstige overdosering is het waarschijnlijk dat deze doseringen niet toereikend zullen zijn om de cardiale effecten van bètablokkade ongedaan te maken. De dosering dobutamine zal indien nodig verhoogd moeten worden tot de benodigde respons, afhankelijk van de klinische status van de patiënt.

Toediening van calciumionen kan ook worden overwogen. Bronchospasmen kunnen meestal worden tegengegaan met bronchodilators.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**


Farmacotherapeutische groep: Selectieve bètablokkers.

ATC code: C 07 AB 02.

Metoprolol is een bèta<sub>1</sub>-selectieve bètablokker, d.w.z. dat het de bèta<sub>1</sub>-receptoren in het hart blokkeert bij significant lagere doseringen dan de doseringen die nodig zijn voor het blokkeren van bèta<sub>2</sub>-receptoren. 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.

Het is aangetoond dat langetermijnbehandeling met metoprolol in doses van eenmaal daags 200 mg de kans op overlijden (inclusief plotselinge dood), en de kans op een re-infarct (ook bij patiënten met diabetes mellitus) kan verminderen.

Metoprolol heeft slechts een gering membraanstabilerend effect en geen agonistisch effect.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 12 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

Metoprolol vermindert of blokkeert het stimulerende effect van catecholamines op het hart (die vooral vrijkomen bij fysieke of mentale stress). Metoprolol vermindert de tachycardie, de cardiale output en de contractiliteit en verlaagt de bloeddruk.

Bij hoge endogene adrenalinespiegels interfereert metoprolol veel minder met de controle van de bloeddruk dan de niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.

De plasmaconcentraties en het effect ( $\beta$ <sub>1</sub>-blokkering) van metoprololsuccinaattabletten met verlengde afgifte worden gelijkmatiger gedistribueerd gedurende een bepaalde periode van een dag dan bij de traditionele tabletvormen met  $\beta$ <sub>1</sub>-selectieve bètablokkers.

Aangezien de plasmaconcentraties stabiel zijn is de klinische  $\beta$ <sub>1</sub>-selectiviteit beter dan die van de traditionele tabletvormen met  $\beta$ <sub>1</sub>-selectieve bètablokkers. De kans op bijwerkingen bij maximale concentraties is ook minimaal (bv. bradycardie of zwakte van de ledematen).

Zonodig kan metoprolol tegelijk met een  $\beta$ <sub>2</sub>-agonist worden toegediend aan patiënten met symptomen van obstructieve pulmonale ziekte.

Metoprolol heeft minder invloed op de insulineafgifte en het koolhydraatmetabolisme dan de niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.

Metoprolol heeft veel minder invloed op de cardiovasculaire reactie op hypoglycemie dan niet-selectieve  $\beta$ -blokkers.

Kortdurende studies hebben aangetoond dat metoprolol een lichte toename in triglyceriden 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  $\beta$ -blokkers.

#### *Effect bij hypertensie*

Metoprolol geeft een duidelijke bloeddrukdaling bij patiënten met hypertensie, in zowel staande als in liggende houding. Orthostatische reacties of verstoring van de elektrolytenbalans treden niet op.

Een kortdurende (een paar uur) en klinisch niet-significante toename van de perifere weerstand kan worden waargenomen na het instellen van de metoprololbehandeling. Bij langdurige behandeling kan de totale perifere weerstand verminderd worden als gevolg van een ommekeer in de hypertrofie van de arteriële vaatweerstand.


Het is aangetoond dat langdurige antihypertensieve behandeling met metoprolol een vermindering geeft van de linkerventrikelhypertrofie en dat het de diastolische functie van het linkerventrikel en de linkerventrikelvulling verbetert.

#### *Effect bij angina pectoris*

Metoprolol vermindert de frequentie, duur en ernst van zowel ischemie-aanvallen met pijn als stille ischemie-aanvallen bij patiënten met angina pectoris. Daarnaast verhoogt metoprolol de inspanningstolerantie.

#### *Effecten op hartfalen:*

Metoprolol verbetert de hartfunctie en voorkomt in sommige gevallen de noodzaak van harttransplantaties bij lichte tot matige decompensatio cordis (NYHA klasse II en III) bij patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie die reeds zijn ingesteld op de gebruikelijke behandeling. Bij deze patiënten verbeterde behandeling met metoprolol de kwaliteit van leven en verminderde het aantal ziekenhuisopnames voor decompensatio cordis. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over therapie met

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 13 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

metoprolol bij ernstige decompensatio cordis (NYHA klasse IV) bij patiënten met idiopathische gedilateerde cardiomyopathie.

Bij patiënten met symptomen van mild tot ernstig chronisch hartfalen (NYHA II-IV) met verminderde systolische ventrikel functie (ejectiefractie < 40%) als aanvulling op ACE-remmers, diuretica en, optioneel, hartglycosiden, verhoogt Metoprolol de overlevingskans en vermindert Metoprolol het aantal ziekenhuisopnames. Bovendien wordt door behandeling met Metoprolol de ejectiefractie verhoogd, de linkerventrikel-, eind systolische – en eind diastolische volumina verlaagd, de NYHA klasse verbeterd en ook de kwaliteit van leven wordt verbeterd.

In de MERIT-HF studie werden 3991 patiënten ingesloten, waarvan 41% (N=1636) in NYHA klasse II, 55,5% (N=2210) in NYHA klasse III en 3,6% (N=145) in NYHA klasse IV. In deze studie, waar Metoprolol werd toegevoegd aan de standaard behandeling met ACE-remmers en diuretica bij patiënten met een verminderde LVFE en symptomen van milde tot ernstig chronisch hartfalen, verminderden:

- De totale mortaliteit van 11% naar 7,2% (relatieve vermindering 34%,  $p = 0,0062$  (aangepast;  $p = 0,00009$  (nominaal)). Dit berustte zowel op een vermindering van plotselinge dood als van sterfte als gevolg van verergerd hartfalen;
- Het aantal patiënten dat in het ziekenhuis werd opgenomen in verband met hartfalen nam af van 14,7% naar 10,0% (relatieve vermindering 32%). Er trad een significante verbetering van de symptomen van hartfalen (NYHA) op;
- met 38% ( $p = 0,00003$ ), cardiovasculaire dood;
- met 41% ( $p = 0,0002$ ), plotselinge dood;
- met 49% ( $p = 0,0023$ ), dood door verergering van hartfalen


#### *Effect op het hartritme*

Metoprolol vermindert de cardiale effecten van een verhoogde sympathicusactiviteit wat in de eerste plaats leidt tot een verminderd automatisme in de pacemakercellen, alsmede tot een verlaging van de supraventriculaire geleidingssnelheid. Metoprolol is derhalve effectief bij het onder controle brengen van de hartfrequentie bij supraventriculaire tachycardie. Bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderen verlaagt metoprolol de ventriculaire frequentie en vermindert de frequentie van ventriculaire extrasystolen.

De gemiddelde afname van de hartslagfrequentie varieert van 5 tot 7 slagen per minuut, echter in enkele individuele gevallen werd een aanzienlijk grotere afname waargenomen.

#### *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 plotselinge dood. Dit effect wordt verondersteld gedeeltelijk het gevolg te zijn van het voorkomen van ventrikelfibrilleren. Het wordt verondersteld dat het antifibrillerende effect het gevolg is van een tweevoudig mechanisme: een vagaal effect binnen de bloed-hersenbarrière 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

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 14 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

mortaliteit bereikt bij patiënten met een hoog risico door voorafgaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten met diabetes mellitus.

Het is ook aangetoond dat metoprolol het risico op niet-fatale re-infarcten van het myocard kan verminderen.

#### *Effect bij migraine*

Metoprolol heeft een profylactisch effect bij de behandeling van migraine.

#### *Effect op astma bronchiale*

In therapeutische doses oefent metoprolol minder invloed uit op de perifere circulatie en de bronchiale musculatuur dan de niet-cardioselectieve  $\beta$ -receptorblokkerende middelen. Metoprolol kan derhalve gebruikt worden bij patiënten met astma bronchiale. Metoprolol kan soms de luchtwegweerstand bij deze patiënten doen toenemen. In tegenstelling tot de behandeling met niet-cardioselectieve  $\beta$ -receptorblokkerende middelen kan een toename van de luchtwegweerstand worden opgeheven door aan de therapie bronchusverwijdende middelen toe te voegen die selectief de  $\beta_2$ -receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline.

#### *Effect op de koolhydraatstofwisseling*

Metoprolol oefent minder invloed uit op de insuline afgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve  $\beta$ -blokkers. Het wijzigt de cardiovasculaire reactie op hypoglykemie nagenoeg niet en verlengt evenmin de herstelfase na een hypoglykemie. Metoprolol kan derhalve worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus.

Bij 144 pediatrische patiënten (6 tot 16 jaar) met hoofdzakelijk essentiële hypertensie, is aangetoond in een 4-weken durende studie dat metoprololsuccinaat de systolische bloeddruk kan verlagen met 5,2 mmHg met 0,2 mg / kg ( $p = 0,145$ ), 7,7 mmHg voor 1,0 mg / kg ( $p = 0,027$ ) en 6,3mmHg gedurende 2,0 mg / kg doses ( $p = 0,049$ ) met maximaal 200mg/dag tegen 1,9 mmHg met placebo. Bij diastolische bloeddruk was deze vermindering respectievelijk 3,1 ( $p = 0,655$ ), 4,9 ( $p = 0,280$ ), 7,5 ( $p = 0,017$ ) en 2,1 mmHg. Er werden geen duidelijke verschillen in bloeddrukverlaging waargenomen op basis van leeftijd, Tanner-stadium, of ras.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**


### *Absorptie*

Metoprolol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Vanwege een uitgesproken first-pass metabolisme van metoprolol is de biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige orale dosis ongeveer 50%. De biologische beschikbaarheid van de tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 20-30% lager dan bij de conventionele tabletten. Slechts een klein gedeelte van metoprolol (ongeveer 5-10%) wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

### *Distributie*

Elke tablet metoprololsuccinaat met verlengde afgifte bevat een groot aantal granules met metoprololsuccinaat met verlengde afgifte. Elke granule is omhuld met een polymeercoating die de afgiftesnelheid van metoprolol reguleert.

Een tablet met verlengde afgifte valt snel uiteen, en de granules met verlengde afgifte worden verspreid in het maagdarmkanaal, waar metoprolol continue gedurende 20 uur wordt afgegeven. Na een dagelijkse dosis bereiken de maximale plasmaconcentraties van metoprolol ongeveer tweemaal het laagste niveau.

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 15 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

### *Biotransformatie*

Metoprolol wordt gemetaboliseerd door hepatische oxidatie. De drie bekende belangrijkste metabolieten bleken geen klinisch significant bètablokkerend effect te hebben.

Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, gemetaboliseerd door het hepatisch enzym cytochroom (CYP) 2D6. Vanwege het polymorfisme van het CYP 2D6-gen varieert de omzettingssnelheid per individu. Personen met een verminderde metabole capaciteit (ongeveer 7-8%) hebben hogere plasmaconcentraties en een lagere eliminatie dan personen met een goede metabole capaciteit. De plasmaconcentraties zijn echter stabiel en herhaalbaar bij de individuele personen.

### *Eliminatie*

Meer dan 95% van een orale dosis wordt in de urine uitgescheiden. Ongeveer 5% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden; in enkele gevallen tot maximaal 30%. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol in het plasma is gemiddeld 3,5 uur (variërend van 1-9 uur). De totale klaring is ongeveer 1 l/min.

De farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen verschilt niet significant van die bij jongere patiënten. De systemische biologische beschikbaarheid en eliminatie van metoprolol is bij patiënten met nierfalen normaal. De eliminatie van de metabolieten verloopt echter langzamer dan normaal. Er is een significante accumulatie van metabolieten waargenomen bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 5 ml/min. De accumulatie van de metabolieten versterkt de bètablokkerende werking van metoprolol niet.

Bij patiënten met levercirrose kunnen een verhoogde biologische beschikbaarheid van metoprolol en een verminderde totale klaring optreden. De toegenomen blootstelling is echter alleen klinisch relevant bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis of een portocavale shunt. Bij patiënten met een portocavale shunt is de totale klaring ongeveer 0,3 l/min, en de AUC-waarden zijn ongeveer zes maal zo hoog als bij gezonde personen.

Het farmacokinetisch profiel van metoprolol bij pediatrie hypertensie patiënten van 6-17 jaar is gelijk aan de farmacokinetiek eerder beschreven bij volwassenen. Metoprolol schijnbare orale klaring (CL/F) steeg lineair met het lichaamsgewicht.

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


Er zijn geen andere relevante preklinische gegevens dan degene die al in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken zijn genoemd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

microkristallijne cellulose  
methylecellulose  
maïszetmeel

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 16 van 17

glycerol  
ethylcellulose  
magnesiumstearaat

Omhuiling van de tablet:

hypromellose  
microkristallijne cellulose  
stearinezuur  
titaandioxide (E171)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC-PE-PVDC/Al):

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.


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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, RVG 100439  
Metoprololsuccinaat Aurobindo 50, tabletten met verlengde afgifte 47,5 mg, RVG 100446

<b>Metoprololsuccinaat Aurobindo 25, 50, 100, 200, tabletten met verlengde afgifte 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg en 190 mg, RVG 100439, 100446, 100447, 100448</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	Rev.nr. 2602      Pag. 17 van 17
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	

Metoprololsuccinaat Aurobindo 100, tabletten met verlengde afgifte 95 mg, RVG 100447  
Metoprololsuccinaat Aurobindo 200, tabletten met verlengde afgifte 190 mg, RVG 100448

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 april 2009  
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2013

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.5: 25 februari 2026