

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprololsuccinaat Retard Mylan 25:

Bevat per tablet 23,75 mg metoprololsuccinaat overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet bevat maximaal 0,1 mg D-glucose en maximaal 1,84 mg sucrose

Metoprololsuccinaat Retard Mylan 50:

Bevat per tablet 47,5 mg metoprololsuccinaat overeenkomend met 50 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet bevat maximaal 0,2 mg D-glucose en maximaal 3,68 mg sucrose

Metoprololsuccinaat Retard Mylan 100:

Bevat per tablet 95 mg metoprololsuccinaat overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet bevat maximaal 0,4 mg D-glucose en maximaal 7,36 mg sucrose

Metoprololsuccinaat Retard Mylan 200:

Bevat per tablet 190 mg metoprololsuccinaat overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet bevat maximaal 0,8 mg D-glucose en maximaal 14,72 mg sucrose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte, langwerpige, biconvexe tablet met een breukstreep op beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Stabiël chronisch mild tot ernstig hartfalen met verminderde systolische ventrikel functie (ejectiefractie van de linker ventrikel $\leq 40\%$), als aanvulling op de gebruikelijke standaard therapie met ACE-remmers, diuretica en optioneel, hartglycosiden (voor verdere details zie rubriek 5.1).
- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachycardie.
- Onderhoudstherapie na een myocard infarct.

- Hyperkinetisch hartsyndroom.
- Migraine profylaxe.

Kinderen en jongvolwassenen van 6 tot 18 jaar

- Behandeling van hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De dosering kan worden aangepast op basis van onderstaande richtlijnen:

Stabiel chronisch mild tot ernstig hartfalen met verminderde linkerventrielfunctie

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 is 11,88 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags gedurende de eerste week. De dosis kan verhoogd worden tot 23,75 mg metoprololsuccinaat per dag gedurende de tweede week.

De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met NYHA II is 23,75 mg metoprololsuccinaat 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 per dag of totdat de maximaal getolereerde dosis is bereikt.

De behandelend arts dient 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, dan 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.

Hypertensie:

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

Kinderen en jongvolwassenen:

De aanbevolen startdosering bij hypertensieve patiënten ≥ 6 jaar is 0,48 mg/kg Metoprololsuccinaat Retard Mylan (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat) eenmaal daags. De uiteindelijk toegediende dosis (in milligram) moet het best benaderd worden aan de berekende dosis in mg/kg. Bij patiënten die niet reageren op 0,48 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot 0,95 mg/kg Metoprololsuccinaat Retard Mylan (0,95 mg/kg metoprololsuccinaat), maar niet meer dan 47,5 mg (47,5 mg metoprololsuccinaat). Bij patiënten die niet reageren op 0,95 mg/kg Metoprololsuccinaat Retard Mylan, kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosis van 1,9 mg/kg Metoprololsuccinaat Retard Mylan (1,9 mg/kg metoprololsuccinaat). Doseringen hoger dan 190 mg Metoprololsuccinaat Retard Mylan (190 mg metoprololsuccinaat) eenmaal daags zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik bij kinderen <6 jaar zijn niet onderzocht. Daarom wordt Metoprololsuccinaat Retard Mylan niet aanbevolen voor deze leeftijdsgroep.

Angina pectoris:

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags. Zonodig kunnen bij arteriosclerose andere geneesmiddelen aan de behandeling worden toegevoegd.

Tachycardie/Hartaritmie:

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

Profylaxe na myocardinfarct:

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

Hyperkinetisch hartsyndroom:

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

Profylaxe tegen migraine:

95 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags. Over het algemeen is de toediening van 95 mg metoprololsuccinaat éénmaal daags voldoende.

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 wordt extra voorzichtigheid vereist bij dosisverhoging.

Dosisaanpassing of stoppen van de behandeling

Het stoppen van de behandeling of aanpassing van de dosering mag alleen plaatsvinden op aangeven van de arts. De duur van de behandeling wordt vastgesteld door de arts.

Als de behandeling onderbroken of gestaakt moet worden (met name bij patiënten met hartfalen, coronaire hartaandoeningen of een myocard infarct), dient dit altijd geleidelijk plaats te vinden over een periode van ten minste twee weken, waarbij de dosis geleidelijk gehalveerd wordt totdat de laagste dosis is bereikt, nl. een halve tablet Metoprololsuccinaat Retard Mylan 23,75 mg. Deze laagste dosis dient minimaal vier dagen te worden gebruikt voordat de behandeling volledig wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening:

Metoprololsuccinaat Retard Mylan tabletten dienen eenmaal per dag met of zonder voedsel ingenomen te worden; aanbevolen wordt de tablet bij het ontbijt 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

Metoprolol is gecontra-indiceerd in geval van:

- overgevoeligheid voor actieve bestanddeel, andere bètablokkers of voor de in rubriek vermelde hulpstoffen;
- tweede- of derdegraads atrioventriculair blok;
- ernstig sinoarteriaal blok;
- manifeste en klinisch significante sinusbradycardie (hartfrequentie < 50/min bij rust voor de behandeling);
- sick-sinussyndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst);

- cardiogene shock;
- ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornis;
- hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg);
- onbehandeld feochromocytoom;
- metabole acidose;
- ernstige vorm van bronchiale astma of chronische obstructieve pulmonale aandoening;
- gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers).

Bovendien mag metoprolol niet toegediend worden aan patiënten met chronische hartinsufficiëntie met:

- instabiele, gedecompenseerde hartinsufficiëntie (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie).
- continue of periodieke behandeling met positieve inotrope beta-sympathicomimetica.
- een hartslag van < 68 slagen/ minuut bij rust voor de behandeling.
- herhaaldelijk verlaagde bloeddruk < 100 mmHg (onderzoek is vereist voordat met de behandeling wordt begonnen).

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.

Gelijktijdige intraveneuze toediening van calciumblokkers van het type verapamil of diltiazem of andere anti-aritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd bij patiënten die worden behandeld met metoprolol (uitzondering: behandeling op de intensive care).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Bij astmatische patiënten moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend. Als een astmatische patiënt aan het begin van de behandeling met metoprolol bèta2-agonisten gebruikt (als tablet of inhalatie), moet de dosis van de bèta2-agonist opnieuw beoordeeld worden en zonodig worden verhoogd. Echter, door de constante plasmaspiegels hebben de Metoprololsuccinaat Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte minder invloed op de bèta2-receptoren dan de gewone tabletvormen met selectieve bèta1-receptor blokkers.

Diabetes

Metoprolol kan de gecontroleerde behandeling van diabetes beïnvloeden en de symptomen van hypoglykemie maskeren. De kans dat het glucose metabolisme beïnvloed wordt of het maskeren van de symptomen van hypoglykemie is lager bij gebruik van de Metoprololsuccinaat Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte dan bij gebruik van de gewone tabletvormen met bèta1-selectieve bètablokkers, en significant lager dan bij gebruik van niet-selectieve bètablokkers. Metoprolol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij diabetespatiënten met een sterk schommelende bloedsuikerspiegel evenals patiënten die volledige vasten.

AV-geleidingsstoornissen

In samenhang met de behandeling met metoprolol kunnen AV-geleidingsstoornissen in zeldzame gevallen verergeren (mogelijk atrioventriculair blok).

Hartstoornissen

Bij patiënten met Prinzmetal-angina moeten β 1-selectieve middelen met voorzichtigheid worden gebruikt.

Patiënten met acuut myocardiaal infarct die werden behandeld met metoprolol hebben een verhoogd risico op cardiogene shock. Sinds hemodynamisch instabiele patiënten in het bijzonder getroffen

worden, kan metoprolol alleen worden toegediend na hemodynamische stabilisatie van patiënten die een myocardiaal infarct hebben gehad.

Perifere vasculaire aandoeningen

Metoprolol kan de symptomen van perifere vasculaire aandoeningen verergeren vanwege zijn antihypertensieve werking.

Leverstoornis

Bij patiënten met ernstige leverstoornissen dient een dosisaanpassing overwogen te worden (zie rubriek 4.2).

Feochromocytoom

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

Hyperthyrië

De behandeling met metoprolol kan de symptomen van hyperthyrië maskeren.

Verdoving en chirurgische ingreep

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

Acute aanvang van hoge dosis metoprolol aan patiënten die een niet-cardiale chirurgische ingreep ondergaan dient te worden vermeden aangezien dit geassocieerd wordt met bradycardie, hypotensie en beroerte (waaronder met fatale afloop) bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Staken van de behandeling met bètablokkers tijdens een chirurgische ingreep wordt niet aanbevolen.

Stoppen van de behandeling

De behandeling met bètablokkers mag niet plotseling gestaakt worden. Als de behandeling gestopt moet worden, dient dit langzaam te gebeuren over een periode van twee weken (zie rubriek 4.2). Als de patiënt symptomen ontwikkelt, dan dient de dosis langzamer te worden vermindert. Elke plotselinge terugtrekking kan leiden tot verslechtering van hartfalen van de patiënt met een verhoogd risico op plotselinge hartdood of cardiale ischemie met exacerbatie van angina pectoris of een myocardinfarct of de herhaling van hypertensie

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

Allergeen gevoeligheid en anafylaxie behandeling

Metoprolol kan 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).

Psoriasis

Bètablokkers (zoals metoprolol) kunnen psoriasis opwekken of verergeren. Bij patiënten met psoriasis in hun persoonlijke medische geschiedenis of met een familiegeschiedenis van de aandoening, moet beta-blokkers alleen worden voorgeschreven nadat een zorgvuldige risico-baten analyse is uitgevoerd.

Gebruik bij hartfalen

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

- instabiel NYHA Klasse IV hartinsufficiëntie (patiënten met hypoperfusie, hypotensie en/of longoedeem);
- acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris gedurende de voorafgaande 28 dagen;

- verminderde nierfunctie;
- verminderde leverfunctie;
- patiënten ouder dan 80 jaar;
- patiënten jonger dan 40 jaar;
- hemodynamisch significante hartklepaandoeningen;
- hypertrofe obstructieve cardiomyopathie;
- tijdens of na een hartoperatie binnen vier maanden voorafgaand aan de behandeling met metoprololsuccinaat.

Geneesmiddelen die glucose en sucrose bevatten

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

De patiënt moet gecontroleerd worden op elke vorm van negatieve inotrope en chronotrope effecten als metoprolol tegelijk met calciumblokkers van het type verapamil of diltiazem of met anti-aritmica wordt toegediend. Verapamil of diltiazem—achtige calciumkanaalblokkers of andere anti-aritmica mogen niet intraveneus worden toegediend aan patiënten die bètablokkers krijgen (zie rubriek 4.3).

Klasse I anti-aritmica: Klasse I anti-aritmica en bètareceptorblokkers hebben een additieve negatief inotrope effecten die ernstige hemodynamische bijwerkingen kunnen veroorzaken bij patiënten met een verminderde functie van de linker ventrikel. De interactie is in het bijzonder gezien voor disopyramide. De combinatie van deze middelen dient te worden vermeden bij patiënten met sick-sinussyndroom en 2^{de} of 3^{de} graads AV-geleidingsstoornissen.

Gelijktijdig gebruik van indometacine of een andere remmer van de prostaglandinesynthese kan het antihypertensieve effect van bètablokkers verminderen.

Als een patiënt onder bepaalde omstandigheden adrenaline krijgt tijdens de behandeling met bètablokkers, hebben cardioselectieve bètablokkers een significant geringere invloed op de bloeddruk dan niet-selectieve bètablokkers. Echter kan hypertensie wel voorkomen.

Bij patiënten die bètablokkers krijgen kan inhalatie van anesthetica de bradycardie als gevolg van de bètablokkers versterken.

MAO remmers (met uitzondering van MAO-B remmers) dienen niet gelijktijdig met metoprolol toegediend te worden (zie rubriek 4.3). Wanneer een patiënt behandeld wordt met sympathetische ganglionremmers in combinatie met andere bètablokkers (bijvoorbeeld oogdruppels) of MAO-B remmers, dient de klinische conditie van de patiënt nauwlettend in de gaten gehouden te worden.

Als de gelijktijdige behandeling met clonidine gestaakt wordt moet de behandeling met de bètablokker een aantal dagen eerder worden gestaakt.

Metoprolol kan het effect van gelijktijdig toegediende bloeddrukverlagers versterken, zoals nefidipine-achtige calciumkanaalblokkers en prazosine.

Als metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathomimetica (bijv. in anti-hoestmiddelen, neus- of oogdruppels) 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, guanfacine en hartglycosiden.

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

Metoprololsuccinaat kan de effecten van insuline of orale hypoglycemische geneesmiddelen versterken, of de symptomen van hypoglykemie, vooral tachycardie, verlichten. Bètareceptorblokkers kunnen de insulineafgifte bij type II diabetes remmen. De bloedsuikerspiegel dient regelmatig bepaald te worden en de behandeling met antidiabetica (insuline en orale bloeddrukverlagende geneesmiddelen) moet dienovereenkomstig worden aangepast.

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

Farmacokinetische interacties

Metoprolol is een metabolisch substraat van het CYP2D6 isoenzym. Door de mediërende werking van het CYP2D6 isoenzym, kunnen geneesmiddelen die een enzym-inducerende of een enzym-remmende werking hebben, van invloed zijn op de plasmaspiegel van metoprolol. De metoprololplasmaspiegels nemen toe bij gelijktijdig gebruik van bepaalde aritmie-geneesmiddelen (bijvoorbeeld, flecaïnide, amiodaron, kinidine, propafenon), difenhydramine (antihistaminicum), cimetidine (histamine-2-receptorantagonist), serotonineheropnameremmers (bijvoorbeeld paroxetine, fluoxetine, sertraline), tricyclische antidepressiva, veel neuroleptica (bijvoorbeeld chloorpromazine, triflupromazine, chloorprothixeen), en COX-2-remmers. Rifampicine verlaagt de plasmaspiegel van metoprolol. Alcohol en hydralazine verhogen de plasmaspiegel van metoprolol.

Bètablokkers kunnen de negatieve inotrope en dromotrope effecten van anti-aritmica versterken (bijvoorbeeld kinidine en amiodaron).

De klaring van andere geneesmiddelen (zoals lidocaïne) kan door metoprolol verminderd worden.

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 (vooral tijdens de eerste drie maanden).

Bètablokkers verminderen de placentaire perfusie en kunnen foetale sterfte, miskraam 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, de pasgeborene en de zuigeling kunnen veroorzaken. Er is ook hypoglykemie, hypotensie, 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 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:

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.

4.7 Beïnvloeding van 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 aan het begin van de behandeling of wanneer de dosering metoprolol wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($1/10.000$),

Onbekend (frequentie kan niet geschat worden met de beschikbare data)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie, leukopenie.

Endocriene aandoeningen

Zelden: verslechtering van latent aanwezig diabetes mellitus.

Onbekend: maskeren van tekens of symptomen van hypoglykemie (bijv. tachycardie).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: gewichtstoename.

Psychische stoornissen

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

Zelden: nervositeit, angst.

Zeer zelden: amnesie/geheugenverlies, verwardheid, hallucinaties, depersonalisatie (bijv. stemmingswisselingen).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: paresthesieën.

Oogaandoeningen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus, gehoorstoornissen.

Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie en orthostatische afwijkingen (zeer zelden met syncope), palpitaties.

Soms: voorbijgaande verslechtering van symptomen van hartfalen, eerstegraads AV-blok cardiogene shock (geassocieerd met een acuut myocardinfarct), precordiale pijn.

Zelden: functionele hartafwijkingen, hartgeleidingsstoornissen, geleidingstoornissen.

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Uitgesproken bloeddrukdaling en orthostatische hypotensie, zeer zelden met syncope.

Vaak: Koude handen en voeten.

Zeer zelden: Necrose bij patiënten met ernstige perifere vaatstoornissen voorafgaande aan de behandeling, verergering van claudicatio intermittens of het syndroom van Raynaud.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspneu bij inspanning.
Soms: bronchospasmen
Zelden: rhinitis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie.
Soms: braken.
Zelden: droge mond.
Zeer zelden: smaakstoornissen.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: afwijkende leverfunctiewaarden
Zeer zelden: hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag (urticaria, psoriasis-achtige of dystrofische huidlesies), toegenomen zweetproductie.
Zelden: haaruitval.
Zeer zelden: fotosensitiviteit, verergering van psoriasis, ontstaan van psoriasis, op psoriasis gelijkende huidveranderingen.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: spierkrampen.
Zeer zelden: arthralgie, spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid.
Soms: 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen:

Overdosering van metoprolol kan ernstige hypotensie veroorzaken, evenals sinusbradycardie, bradyaritmie atrioventriculair blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, ademhalingsmoeilijkheden, bronchospasmen, bewustzijnsverlies (zelfs coma), misselijkheid, braken, cyanose en gegeneraliseerde aanvallen. 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 patiënt moet worden behandeld in een instelling waar de vereiste ondersteunende behandeling, observatie en monitoring kunnen worden uitgevoerd.
Actieve kool en zonodig maagspoeling om de opname in het maagdarmstelsel te verminderen.

Bij shock en hypertensie kunnen plasma of plasma substituten toegediend worden.

Bij ernstige hypotensie, bradycardie of risico van hartfalen dient de patiënt intraveneus een bèta1-agonist (bv. Prenalterol of dobutamine) te krijgen met tussenpozen van 2-5 minuten of als continue infusie, totdat het gewenste effect is verkregen. Als geen selectieve bèta1-agonist beschikbaar is kan dopamine gebruikt worden. Ook kan atropinesulfaat toegediend worden (0,5-2,0 mg intraveneus als bolus) om de nervus vagus te blokkeren.

Als het gewenste effect niet wordt bereikt kan een ander sympathomimeticum worden gebruikt, bijv. adrenaline of noradrenaline.

Ook kan 1-10 mg glucagon intraveneus worden toegediend, gevolgd door 2-2,5 mg/uur als een continue infuus.

Bij refractaire bradycardie kan een tijdelijk behandeling met een pacemaker nodig zijn.

Toediening van calcium ionen kan ook overwogen worden.

Ter voorkoming van bronchospasmen kan de patiënt via inhalatie of, als er geen response is na inhalatie, intraveneus een bèta2-agonist of aminofylline worden toegediend.

Let op! De doseringen die nodig zijn voor behandeling van overdosering zijn veel hoger dan de therapeutische doses die meestal worden gebruikt, aangezien de bètablokker de bètareceptoren heeft geblokkeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve bètablokkers. ATC code: C07AB02.

Metoprolol is een bèta1-selectieve bètablokker, d.w.z. dat het de bèta1-receptoren in het hart blokkeert bij significant lagere doseringen dan de doseringen die nodig zijn voor het blokkeren van bèta2-receptoren. Echter, bij hogere doseringen heeft metoprolol ook effect op de bèta2-receptoren in bijvoorbeeld de bronchiën en bloedvaten.

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

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 verhoogde cardiale output en de verhoogde contractiliteit die meestal ontstaan bij een acute toename van de catecholaminen, en het verlaagt de bloeddruk. De plasmaconcentraties en het effect (bèta1-blokkering) van Metoprololsuccinaat Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte worden gelijkmatiger gedistribueerd gedurende een bepaalde periode van een dag dan bij de traditionele tabletvormen met bèta1-selectieve bètablokkers.

Aangezien de plasmaconcentraties stabiel zijn is de klinische bèta1-selectiviteit beter dan die van de traditionele tabletvormen met bèta1-selectieve bètablokkers. Bovendien is de kans op bijwerkingen bij maximale concentraties minimaal (bv. bradycardie of zwakte van de ledematen). Zonodig kan metoprolol tegelijk met een bèta2-agonist worden toegediend aan patiënten met symptomen van obstructieve pulmonale ziekte.

Effecten op hartfalen:

Metoprolol bleek de prognose te verbeteren en het aantal ziekenhuisbehandelingen te verminderen als gevolg van een verslechtering van hartfalen bij patiënten met symptomen van hartfalen (NYHA II-IV)

en die een verminderde ejectiefraction hebben ($\leq 40\%$). Behandeling met metoprolol verbeterde ook de ejectiefraction, verminderde het diastolische en systolische volume van de linker hartkamer, verbeterde de NYHA-klasse en droeg bij aan de kwaliteit van leven.

Bij het MERIT-HF onderzoek (3.991 patiënten met chronisch hartfalen, NYHA klasse II-IV patiënten, ejectiefraction $\leq 40\%$), waarbij metoprolol gecombineerd werd met de standaardbehandeling voor hartfalen waaronder een diureticum, een ACE-remmer of hydralazine, of wanneer een ACE remmer niet verdragen werd, een langwerkend nitraat of een angiotensine-II-agonist en, indien nodig een hartglycoside. Naast andere resultaten, werd o.a. een verminderde algehele mortaliteit gezien in vergelijking met placebo met 34% [$p=0.0062$ (gecorrigeerd); $p=0,00009$ (nominaal)]. De mortaliteit (ongeacht de oorzaak) in de metoprololgroep was 145 (7,2% per patiëntjaar bij follow-up) tegen 217 (11,0%) in de placebogroep, met een relatief risico van 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

Bij een Chinese studie met 45852 patiënten met een acuut myocard infarct (COMMIT studie) trad een cardiogene shock significant vaker op (5,0%) met metoprolol therapie dan met placebo (3,9%). Dit effect is in het bijzonder opvallend bij de volgende patiëntgroepen:

Relatieve frequentie van cardiogene shock bij specifieke patiënt groepen uit de COMMIT-studie:

Patiënt karakteristieken	Behandeling	
	Metoprolol	Placebo
Leeftijd ≥ 70 jaar	8,4%	6,1%
Bloeddruk < 120 mmHg	7,8%	5,4%
Hartslag ≥ 110 /min	14,4%	11,0%
Killip-klasse III	15,6%	9,9%

Kinderen en jongvolwassenen

Bij 144 pediatrie patiënten (6 tot 16 jaar) met hoofdzakelijk essentiële hypertensie, is er in een 4-weken durende studie aangetoond dat Metoprololsuccinaat Retard Mylan de systolische bloeddruk verlaagd met 5,2 mmHg na 0,2 mg/kg ($p = 0.145$), 7,7 mmHg na 1,0 mg/kg ($p = 0.027$) en 6.3 mmHg gedurende 2,0 mg/kg doses ($p = 0.049$) met maximaal 200 mg/day tegen 1,9 mmHg met placebo. Voor de diastolische bloeddruk was deze vermindering respectievelijk 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0.280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) en 2,1 mmHg. Geen duidelijke verschillen in bloeddrukverlaging werden waargenomen op basis van leeftijd, Tanner-stadium of ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie:

Metoprolol wordt na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd (95%). Vanwege een uitgesproken first-pass metabolisme van metoprolol is de biologische beschikbaarheid van een enkelvoudige orale dosis ongeveer 35 %. De biologische beschikbaarheid van de tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 20-30% lager dan bij de conventionele tabletten. Dit heeft echter geen klinisch significant effect omdat de AUC waarden (pulse) dezelfde zijn als voor de conventionele tabletten. Slechts een klein gedeelte van metoprolol (ongeveer 5-10%) wordt gebonden aan plasmaproteïnen.

Elke tablet Metoprololsuccinaat Retard Mylan tablet 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 vrijgegeven. De eliminatie halfwaardetijd van metoprolol is circa 3,5 uur (zie "Metabolisme en eliminatie"). De plasmaconcentratie van metoprolol blijft dus stabiel gedurende een doseringsinterval van 24 uur. Fysiologische factoren, zoals pH en peristaltiek, hebben geen invloed op de afgiftesnelheid van

metoprolol. Na een dagelijkse dosis bereiken de maximale plasmaconcentraties van metoprolol ongeveer tweemaal het laagste niveau.

Biotransformatie en eliminatie:

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. Langzame metaboliseerders (ongeveer 7-8%) hebben hogere plasmaconcentraties en een lagere eliminatie dan snelle metaboliseerders. De plasmaconcentraties zijn echter stabiel en herhaalbaar bij de individuele personen.

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 oudere patiënten 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.

Kinderen en jongvolwassenen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel. Zoals ander bèta-blokkers, kan metoprolol maternale toxiciteit veroorzaken (verminderde voedselinname, verlaagd lichaamsgewicht) en embryo/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, verminderd geboorte gewicht, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) bij hoge doseringen, maar was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
Sucrose
Maiszetmeel
Macrogol 6000
Polyacrylaat

Talk
Povidon K90
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat (Ph.Eur)
Watervrij colloïdal siliciumdioxide
D-glucose

Tablet omhulling:
Hypromellose
Talk
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blister
Verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletten met verlengde afgifte

HDPE tablettencontainer met PP-schroefdop
Verpakkingen met 30, 60, 100, 250 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 103182 (Metoprololsuccinaat Retard Mylan 25)
RVG 103183 (Metoprololsuccinaat Retard Mylan 50)
RVG 103184 (Metoprololsuccinaat Retard Mylan 100)
RVG 103185 (Metoprololsuccinaat Retard Mylan 200)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2009

Datum van verlenging van de vergunning: 20 augustus 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 4 januari 2022