

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

Datum: 16 november 2017

**1.3.1: Productinformatie**

Bladzijde: 1

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Metoprolol tartraat ratiopharm 50 mg, tabletten  
Metoprolol tartraat ratiopharm 100 mg, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén tablet Metoprolol tartraat ratiopharm 50 mg bevat 50 mg metoprolol tartraat.  
Eén tablet Metoprolol tartraat ratiopharm 100 mg bevat 100 mg metoprolol tartraat.

*Hulpstoffen:*

Eén tablet Metoprolol tartraat ratiopharm 50 mg bevat 39 mg lactosemonohydraat.  
Eén tablet Metoprolol tartraat ratiopharm 100 mg bevat 35 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tabletten

Metoprolol tartraat ratiopharm 50 mg is een ronde, biconvexe, witte tablet met een breukstreep en inscriptie "ML" en "50" aan één zijde en "G" aan de andere zijde.  
Metoprolol tartraat ratiopharm 100 mg is een ronde, biconvexe, witte tablet met een breukstreep en inscriptie "ML" en "100" aan één zijde en "G" aan de andere zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

*Oraal*

- Hypertensie
- Angina pectoris
- Hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachycardie, verhoogde ventriculaire frequentie bij atriumfibrilleren en ventriculaire extrasystole
- Bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct, bij wie een aanzienlijk risico aanwezig is op reïnfarcering of plotselinge dood (o.a. groot infarct, ernstige vroege aritmieën), kan metoprolol een bijdrage leveren aan de preventie van een reïnfarct en mortaliteit
- Hyperthyreoïdie
- Migraine profylaxe

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 2**

- Lichte tot matige decompensatio cordis (New Your Heart Association klasse II en III) bij patiënten met een idiopathische cardiomyopathie ter verbetering van de hartfunctie en ter voorkoming van progressie van de decompensatie tot een stadium waarin harttransplantatie noodzakelijk is.

**4.2 Doserings en wijze van toediening**

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

Dosering, oraal

*Hypertensie*

De gebruikelijke dosering is 100 of 200 mg, bij voorkeur éénmaal daags. Maximaal 400 mg per dag.

*Angina pectoris*

De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte, 100-200 mg per dag. Maximaal 400 mg per dag.

*Hartritmestoornissen*

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg per dag verdeeld over 2-3 doses. Zonodig mag deze dosering worden verhoogd.

*Hyperthyreoïdie*

De gebruikelijke dosering is 150-200 mg per dag verdeeld over 3-4 doses. Zonodig mag deze dosering worden verhoogd.

*Migraine profylaxe*

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg per dag verdeeld over 1 of 2 doses.

Lichte tot matige decompensatio cordis (New York Heart Association klasse II en III) bij patiënten met idiopathische gedilateerde cardiomyopathie

Patiënten met lichte tot matige decompensatio cordis (New York Heart Association klasse II en III) dienen in de eerste plaats goed te worden ingesteld op de gebruikelijke therapie bij decompensatio cordis (diuretica, digoxine, vaatverwijders/ACE-remmers) voordat een behandeling met Metoprololtartraat ratiopharm wordt gestart. De dosering van Metoprololtartraat ratiopharm wordt individueel vastgesteld. Een lage aanvangsdosering wordt geleidelijk opgehoogd. De aanbevolen dosering gedurende de eerste behandelingsweek is 5 mg (1/2 tablet van 10 mg) tweemaal daags. De dosering kan bij de meerderheid van de patiënten worden opgehoogd volgens het onderstaande titratieschema. De meeste patiënten met NYHA klasse III en alle patiënten met NYHA klasse II kunnen poliklinisch worden ingesteld.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 3**

Titratieschema:

<b>Periode</b>	<b>Dosering</b>	<b>Frequentie</b>
Week 1	5 mg	2 dd
Week 2	5 mg	3 dd
Week 3	10 mg	3 dd
Week 4	25 mg	2 dd
Week 5	25 mg	3 dd
Week 6	50 mg	2 dd
Week 7	50 mg	3 dd

Bij iedere doseringsstap dient zorgvuldig bekeken te worden hoe de patiënt de behandeling verdraagt en wat het effect van de behandeling is. Als hypotensie optreedt kan een verlaging van de dosering van het diureticum en/of de vaatverwijder nodig zijn. Hypotensie bij aanvang van de behandeling betekent niet noodzakelijkerwijs dat de behandeling op termijn niet verdragen wordt. Wel is het zaak de patiënt met een lagere dosering te behandelen totdat stabilisatie optreedt. De hoogste dosering die goed verdragen wordt, met een maximum van 150 mg per dag, dient te worden aangehouden als onderhoudsdosering.

**Myocardinfarct**

**Onderhoudstherapie**

De orale behandeling kan worden gestart, wanneer de patiënt hemodynamisch is gestabiliseerd.

De onderhoudstherapie bestaat uit 2 maal daags 1 tablet Metoprololtartraat ratiopharm van 100 mg.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Cardiogene shock.
- 'Sick sinus' syndroom.
- 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> graads AV-blok.
- Patiënten met onstabiel, gedecompenseerd hartfalen (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) en patiënten die een continue of intermitterende inotrope therapie met bèta-receptor agonisten ondergaan.
- Symptomatische bradycardie of hypotensie.
- Patiënten met een vermoedelijk acuut myocardinfarct, met een hartfrequentie < 45 slagen/min, een PQ-tijd > 0,24 seconden of een systolische bloeddruk < 100 mm Hg
- Patiënten met hartfalen, patiënten in liggende toestand met een herhaaldelijk systolische bloeddruk beneden 100 mmHg dienen opnieuw ingesteld te worden voordat met de behandeling wordt begonnen.
- Ernstige perifere vaatziekte met gangreen.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Verapamil dient niet te worden voorgeschreven aan patiënten die behandeld worden met bèta-blokkers.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 4**

Metoprolol kan de symptomen van perifere vaatziekte, bv. claudicatio intermittens verergeren. Ernstige nierbeschadiging. Ernstige acute ziekte die gepaard gaat met metabole acidosis.

Gecombineerde behandeling met digitalis.

Bij patiënten met Prinzmetal angina kan het aantal en de duur van angina aanvallen toenemen ten gevolge van vasoconstrictie via alfa-receptoren. Derhalve dienen niet-selectieve bèta-blokkers niet te worden gebruikt door deze patiënten.  $\beta_1$ -selectieve receptor blokkerende middelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Bij astma bronchiale of andere chronische obstructieve luchtwegaandoeningen dient gelijktijdig een adequate bronchodilatatie-therapie voorgeschreven te worden.

Het kan nodig zijn de dosering van een bèta-2-stimulator te verhogen.

Behandeling met Metoprololtartraat ratiopharm kan het koolhydraat-metabolisme beïnvloeden of hypoglykemie maskeren, maar het risico hierop is kleiner dan bij niet-selectieve bètablokkers.

In zeldzame gevallen kan verergering optreden van een reeds bestaande AV-geleidingsstoornis, hetgeen mogelijk kan leiden tot een AV-blok.

Behandeling met bèta-blokkers kan een behandeling van een anafylactische reactie bemoeilijken. Behandeling met een normale dosering adrenaline hoeft niet altijd het verwachte therapeutische effect te geven. Wanneer Metoprololtartraat ratiopharm wordt voorgeschreven aan een patiënt met feochromocytoom, dan dient men een behandeling met een alfa-blokker te overwegen. Beschikbare gegevens over de werkzaamheid/veiligheid uit gecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstig, stabiel, symptomatisch hartfalen (NYHA klasse IV) zijn beperkt. Het starten van een behandeling tegen hartfalen bij deze patiënten dient daarom uitsluitend te worden uitgevoerd door een gespecialiseerde arts met ervaring op dit gebied (zie rubriek 4.2).

Patiënten met symptomatisch hartfalen geassocieerd met een acuut myocardinfarct en onstabiele angina pectoris zijn uitgesloten in de studie welke de basis vormt voor de indicatie myocardinfarct. Derhalve is de werkzaamheid/veiligheid ten opzichte van behandeling van acuut hartfalen in combinatie met deze aandoeningen niet gedocumenteerd. Gebruik bij onstabiel ongecompenseerd hartfalen is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Abrupte beëindiging van bèta-blokkade, vooral bij patiënten met een verhoogd risico, kan gevaarlijk zijn en kan chronisch hartfalen verergeren en het risico op een myocardinfarct of plotselinge dood vergroten. Daarom dient beëindiging van de behandeling met Metoprololtartraat ratiopharm, indien mogelijk, geleidelijk te gebeuren gedurende tenminste twee weken, door de dosering stapsgewijs te halveren tot de einddosering, waarbij een dosis van 25 mg wordt teruggebracht tot 12,5 mg. De laagste dosering dient tenminste 4 dagen toegediend te worden alvorens de behandeling te stoppen. Wanneer zich symptomen voordoen wordt een langzamer afbouwschema aanbevolen.

Voor iedere operatie dient de anesthesist vooraf te worden geïnformeerd over het gebruik van Metoprololtartraat ratiopharm door de patiënt. Beëindiging van de behandeling met een bèta-blokker wordt niet aanbevolen bij patiënten die een operatie ondergaan.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 5**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Metoprolol is een CYP2D6-substraat. Geneesmiddelen die CYP2D6 remmen kunnen een invloed hebben op de plasmaconcentratie van metoprolol. Voorbeelden van CYP2D6-remmers zijn kinidine, terbinafine, paroxetine, fluoxetine, sertraline, celecoxib, propafenon en difenhydramine. Bij aanvang van behandeling met deze geneesmiddelen bij patiënten die behandeld worden met Metoprololtartraat ratiopharm kan het nodig zijn de dosering Metoprololtartraat ratiopharm te verlagen.

*De volgende combinaties met Metoprololtartraat ratiopharm dienen te worden vermeden:*

*Barbituurzuur-derivaten:* Barbituraten (onderzocht bij pentobarbital) verhogen het metabolisme van metoprolol door enzym-inductie.

*Propafenon:* wanneer propafenon werd toegediend bij vier patiënten, welke ook werden behandeld met metoprolol, stegen de plasmaconcentraties van metoprolol 2- tot 5-voud en twee patiënten hadden last van typische bijwerkingen van metoprolol. De interactie werd bevestigd in een studie met acht gezonde vrijwilligers. De interactie is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat propafenon, net als kinidine, het metabolisme van metoprolol via cytochroom P450 2D6 remt. De combinatie is waarschijnlijk moeilijk te hanteren vanwege het feit dat propafenon ook bèta-receptor blokkerende eigenschappen heeft.

*Verapamil:* In combinatie met bèta-receptor blokkers (hier beschreven als atenolol, propranolol en pindolol), kan verapamil leiden tot bradycardie en hypotensie. Verapamil en bèta-receptor blokkers hebben additieve remmende effecten op de AV-geleiding en de functie van de sinusknop.

*De volgende combinaties met Metoprololtartraat ratiopharm kunnen een aanpassing in de dosering vereisen:*

*Amiodaron:* Uit één casus blijkt dat bij patiënten die behandeld werden met amiodaron ernstige sinus-bradycardie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik met metoprolol. Amiodaron heeft een uitzonderlijk lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen), wat betekent dat lange tijd na het staken van de behandeling interacties kunnen optreden.

*Anti-aritmica Klasse I:* Klasse I-anti-aritmica en bèta-receptor-blokkers hebben additieve negatieve inotrope effecten, wat kan resulteren in ernstige hemodynamische bijwerkingen bij patiënten met een beschadigde linkerventrikelfunctie. Bij sick sinus syndroom en pathologische AV-geleiding dient deze combinatie te worden vermeden. Deze interactie is het best beschreven voor disopyramide.

*Niet-hormonale ontstekingsremmers/antireumatica (NSAID's):* Antiflogistische geneesmiddelen van het NSAID-type gaan het antihypertensieve effect van bèta-receptor blokkerende middelen tegen. Studies zijn met name uitgevoerd met indometacine. Aangenomen wordt dat deze interactie niet plaatsvindt met sulindac. Het is niet mogelijk gebleken deze interactie aan te tonen in een studie met diclofenac.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1: Productinformatie**

**Datum: 16 november 2017**  
**Bladzijde: 6**

*Difenhydramine:* Difenhydramine verlaagt de klaring (met 2,5 keer) van metoprolol naar alfa-hydroxymetoprolol in snelle hydroxyleerders via CYP2D6, waarbij tegelijkertijd de effecten van metoprolol worden verhoogd.

*Digitalis glycosiden:* Digitalis glycosiden kunnen in combinatie met bèta-receptor blokkers de atrioventriculaire geleidingstijd vergroten en bradycardie veroorzaken.

*Diltiazem:* Diltiazem en bèta-receptor blokkers hebben additief remmende effecten op de AV-geleiding en de sinusknoop functie. Ernstige bradycardie is waargenomen (gemelde gevallen) bij combinatie-therapie met diltiazem.

*Epinefrine:* Een tiental rapporten bestaat over het optreden van ernstige hypertensie en bradycardie bij patiënten die behandeld werden met niet-selectieve bèta-receptor blokkers (waaronder pindolol and propranolol) en epinefrine (adrenaline) toegediend kregen. Deze klinische observaties zijn bevestigd tijdens studies met gezonde proefpersonen. Het vermoeden is dat epinefrine toegediend als lokaal anestheticum, deze reacties kan veroorzaken bij intravasale toediening. Het risico zou aanzienlijk kleiner moeten zijn met cardioselectieve bèta receptor blokkers.

*Fenylpropanolamine:* fenylpropanolamine (norefedrine) in enkele doses van 50 mg kan de diastolische bloeddruk tot een pathologisch nivo doen stijgen. In het algemeen werkt propranolol de bloeddrukstijging, veroorzaakt door fenylpropanolamine, tegen. Bèta-receptor blokkers kunnen echter paradoxale hypertensieve reacties veroorzaken bij patiënten die hoge doses fenylpropanolamine gebruiken. Hypertensieve crises bij patiënten die enkel met fenylpropanolamine behandeld werden zijn een paar keer beschreven.

*Kinidine:* Kinidine inhibeert het metabolisme van metoprolol in zogenaamde "snelle hydroxyleerders" (iets meer dan 90% van de populatie in Zweden), gepaard gaand met significant verhoogde plasmaspiegels, resulterend in een verhoogde bèta-blokkade. Soortgelijke reacties zijn te verwachten bij bèta-blokkers die via hetzelfde enzym (cytochroom P450 2D6) worden gemetaboliseerd.

*Clonidine:* hypertensieve reacties na het abrupt beëindigen van clonidine kunnen worden versterkt door bèta-blokkers. Wanneer een gecombineerde behandeling met clonidine moet worden beëindigd, dient de bèta blokker enkele dagen eerder gestopt te worden dan clonidine.

*Rifampicine:* Rifampicine kan het metabolisme van metoprolol induceren, resulterend in verlaagde plasmaspiegels.

Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met metoprolol en andere bèta-receptor blokkers (bv. oogdruppels) of MAO-remmers, moeten nauwkeurig onder controle blijven.

Inhalatie-anesthetica vergroten het cardiodepressieve effect bij patiënten die worden behandeld met bèta-receptor blokkers.

Dosisaanpassing van orale antidiabetica kan nodig zijn bij patiënten die worden behandeld met bèta-blokkers.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 7**

De plasmaconcentratie van metoprolol kan stijgen tijdens gelijktijdig gebruik van cimetidine of hydralazine.

#### **4.6 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 hypoglykemie, hypotensie, 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 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 de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden tijdens de behandeling met Metoprololtartraat ratiopharm. Men dient hiermee rekening te houden bij het uitvoeren van taken die hoge concentratie vragen, bv. tijdens het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen treden op bij ongeveer 10% van de patiënten en zijn veelal dosis-gerelateerd.

De vaststelling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak	( $\geq 1/10$ )
Vaak	( $\geq 1/100$ tot $< 1/10$ )
Soms	( $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ )
Zelden	( $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ )
Zeer zelden	( $< 1/10.000$ )

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1: Productinformatie**

**Datum: 16 november 2017**  
**Bladzijde: 8**

	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak ≥ 1/100 en &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000 en &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000 en &lt; 1/1.000</b>
Bloed-en lymfestelsel-aandoeningen				trombocyto- penie
Voedings-en stofwisselings-stoornissen			gewichts-toename	
Psychische stoornissen			slaapstoornissen	nachtmerries, depressie, geheugen- stoornissen, verwardheid, nervositeit, angst, hallucinaties
Zenuwstelsel-aandoeningen		vermoeid-heid, hoofdpijn, duizeligheid	paresthesieën	
Oog-aandoeningen				visus- stoornissen, droge en/of geïrriteerde ogen
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen				tinnitus
Hart-aandoeningen		bradycardie, palpitaties	pijn op de borst, voorbijgaande verergering van hartfalen, cardiogene shock bij patiënten met een acuut myocard infarct	gereguleerde AV-geleidings- tijd, hart aritmieën, oedeem, syncope
Bloedvat-aandoeningen		perifeer koude extremiteten		



**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

Datum: 16 november 2017

**1.3.1: Productinformatie**

Bladzijde: 9

	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak ≥ 1/100 en &lt; 1/10</b>	<b>Soms ≥ 1/1.000 en &lt; 1/100</b>	<b>Zelden ≥ 1/10.000 en &lt; 1/1.000</b>
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			ademnood, bronchospasmen bij patiënten met bronchiale astma of aanhoudende astma	
Maag-darm- stelsel- aandoeningen		buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie		smaak- stoornissen
Lever-en gal- aandoeningen				toename in transaminase
Huid- en onderhuid- aandoeningen				hyper- hydrosis, haaruitval, overgevoelig- heidsreacties m.b.t. de huid, exacerbatie van psoriasis, foto- sensitiviteit
Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen				reversibele libido- stoornissen

Geïsoleerde gevallen van artralgie, hepatitis, spierkrampen, droge mond, conjunctivitis-achtige symptomen, rhinitis, verminderd vermogen tot concentratie en gangreen zijn gemeld bij patiënten met ernstige perifere vasculaire aandoeningen.

#### **4.9 Overdosering**

*Toxiciteit:* 7,5 g toegediend aan een volwassene veroorzaakte een dodelijke intoxicatie. 100 mg toegediend aan een 5-jarig kind veroorzaakte na een maagspoeling geen symptomen. 450 mg gegeven aan een 12-jarige en 1,4 g gegeven aan een volwassene veroorzaakte een matige intoxicatie. 2,5 g gegeven aan een volwassene veroorzaakte een ernstige intoxicatie en 7,5 g gegeven aan een volwassene veroorzaakte een zeer ernstige intoxicatie.

*Symptomen:* cardiovasculaire symptomen zijn het belangrijkste, maar in bepaalde gevallen, vooral bij kinderen, kunnen symptomen van het centraal zenuwstelsel en ademhalingsdepressie domineren.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 10**

Bradycardie, AV-blok I-III, QT-intervalverlenging (geïsoleerde gevallen), asystole, hypotensie, slechte perifere perfusie, hartdecompensatie, cardiogene shock. Ademhalingsdepressie, apneu. Andere symptomen: vermoeidheid, verwardheid, bewusteloosheid, lichte tremor, toevallen, zweten, paresthesieën, bronchospasme, misselijkheid, braken, mogelijke oesofagale spasme, hypoglykemie (vooral bij kinderen) of hyperglykemie, hyperkaliëmie. Renale effecten. Voorbijgaande symptomen van myasthenie. Gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten kunnen de toestand van de patiënt verergeren. De eerste tekenen van overdosering kunnen 20 minuten tot 2 uur na inname worden waargenomen.

*Behandeling.* Indien gerechtvaardigd, maagspoeling, geactiveerde kool. N.B.! Atropine (0,25-0,5 mg i.v. bij volwassenen, 10-20 microgram/kg bij kinderen) dient te worden *toegediend voordat* maagspoeling plaatsvindt (vanwege het risico op vagale stimulatie). Intubatie en beademing dient op een brede indicatie te gebeuren. Adequate volume aanvulling. Glucose infusie. ECG-controle. Atropine 1,0-2,0 mg i.v., mogelijk herhaald (hoofdzakelijk om vagale symptomen te behandelen). Bij myocardiale depressie: dobutamine of dopamine infusie samen met calciumglubronaat 9 mg/ml, 10-20 ml. Tevens kan geprobeerd worden glucagon 50-150 microgram/kg i.v., 1 minuut later gevolgd door een infuus, evenals amrinon. In sommige gevallen is de toevoeging van epinefrine (adrenaline) effectief geweest. Een infuus met natrium (als -chloride of -bicarbonaat) bij aanwezigheid van een verbreed QRS-complex en aritmieën. Overweeg een pacemaker. Bij hartstilstand na een overdosering kan een hartmassage geïndiceerd zijn die mogelijk meerdere uren duurt. Overweeg terbutaline (via injectie of inhalatie) bij aanwezigheid van bronchospasmen. Symptomatische therapie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Pharmacotherapeutische groep: bèta-receptor blokkers, selectief.  
ATC code: C07AB02

Metoprolol is een bèta<sub>1</sub>-selectieve (cardioselectieve) receptorblokkerende stof, zonder stimulerende werking op de bèta-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.

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

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.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 11**

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. Voorts is metoprolol effectief bij het verminderen van de klinische verschijnselen bij hyperthyreoïdie.

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 het leven en verminderde het aantal ziekenhuisopnames voor decompensatio cordis. Er zijn onvoldoende gegevens bekend over therapie met metoprolol bij ernstige decompensatio cordis (NYHA klasse IV) bij patiënten met idiopathische gedilateerde cardiomyopathie.

In therapeutische doses oefent metoprolol minder invloed uit op de perifere circulatie en de bronchiale musculatuur dan de niet-cardioselectieve bèta-receptorblokkerende middelen. Metoprolol kan derhalve toegepast worden bij patiënten met astma bronchiale. Metoprolol kan soms de luchtwegweerstand bij deze patiënten doen toenemen. In tegenstelling tot de behandeling met niet-cardioselectieve bèta-receptorblokkerende middelen kan een toename van de luchtwegweerstand worden opgeheven door aan de therapie bronchusverwijdende middelen toe te voegen die selectief de bèta<sub>2</sub>-receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline. Metoprolol oefent minder invloed uit op de insulineafgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve bèta-blokkers.

Het wijzigt de cardiovasculaire reactie op hypoglycemie nagenoeg niet en verlengt evenmin de herstelfase na een hypoglycemie. Metoprolol kan derhalve worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus. Metoprolol heeft een profylactisch effect bij de behandeling van migraine.

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

Metoprolol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Ten gevolge van het zogenaamde "first pass" effect komt ongeveer 50% van de dosis in de algemene circulatie.

De totale klaring bedraagt ongeveer 1 l/minuut. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ca. 5-10%.

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt gemiddeld 3,5 uur (uitersten: 1-9 uur). Metoprolol wordt hoofdzakelijk in de lever omgezet in vrijwel onwerkzame bestanddelen. Slechts 5% van de dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

Nierfunctiestoornissen hebben nagenoeg geen invloed op de biologische beschikbaarheid van metoprolol. Bij levercirrose is de totale klaring verlaagd en de AUC verhoogd. Bij ouderen zijn de plasmaspiegels niet verschillend van die van jongeren.

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

Klinische data geven geen bewijs voor een veiligheidsrisico voor mensen, gebaseerd op conventionele studies naar genotoxiciteit en carcinogeniteit.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG**  
**tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1: Productinformatie**

**Datum: 16 november 2017**  
**Bladzijde: 12**

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Colloidaal siliciumdioxide (E551)  
lactosemonohydraat  
magnesiumstearaat (E470b)  
microkristallijne cellulose (E460)  
natriumzetmeelglycolaat  
polyvinylpyrrolidon (E1201)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

blisterverpakking: 3 jaar.  
PP flacons: 3 jaar.

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

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

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

Doos met 30 of 60 tabletten in PVC/Alu blisters.  
PP flacons met 100 of 1000 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

**METOPROLOLTARTRAAAT RATIOPHARM 50-100 MG  
tabletten**

**MODULE I: ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum: 16 november 2017**

**1.3.1: Productinformatie**

**Bladzijde: 13**

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

Ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Duitsland

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

RVG 12072 - Metoprololtartraat ratiopharm 50 mg, tabletten  
RVG 12073 - Metoprololtartraat ratiopharm 100 mg, tabletten

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 april 1991  
Datum van laatste verlenging: 29 april 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 25 januari 2018

1117.3v.PC