

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 10</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met gereguleerde afgifte bevat 200 mg metoprololtartraat.

Hulpstof met bekend effect: lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Rond, wit, biconvex met een breukstreep aan beide zijden. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Volwassenen*

- hypertensie
- angina pectoris
- hartaritmieën, 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 metoprololtartraat een bijdrage leveren aan de preventie van een reïnfarct en mortaliteit
- hyperthyreoïdie
- migraine profylaxe

#### *Kinderen en adolescenten van 6-18 jaar*

- hypertensie

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### *Volwassenen*

##### *Hypertensie*

De gebruikelijke dosering is 100 of 200 mg, bij voorkeur eenmaal daags, met een maximum van 400 mg per dag.

##### *Angina pectoris*

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

##### *Hartaritmieën*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	<b>RVG 16553</b>	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 10</b>

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

#### *Hyperthyreoïdie*

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

#### *Migraine profylaxe*

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

#### *Myocardinfarct*

De behandeling met tabletten metoprololtartraat kan worden gestart, wanneer de patiënt hemodynamisch is gestabiliseerd. De begintdosering bedraagt 50 mg twee- tot viermaal daags, afhankelijk van de reactie van de patiënt, gedurende 2 tot 3 dagen. De onderhoudstherapie bestaat uit tweemaal daags 100 mg metoprololtartraat.

#### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen startdosering voor kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie is eenmaal daags 0,5 mg/kg Metoprololtartraat retard CF 200 mg (0,5 mg/kg metoprololtartraat). De uiteindelijke dosis in milligrammen die wordt toegediend, moet zo dicht mogelijk bij de berekende dosis in mg/kg liggen.

Voor patiënten die niet reageren op 0,5 mg/kg, kan de dosering worden verhoogd tot 1,0 mg/kg, met een maximum van 50 mg.

Voor patiënten die niet reageren op 1,0 mg/kg kan de dosering worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosering van 2,0 mg/kg.

Doseringen boven 200 mg eenmaal daags zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

De werkzaamheid en veiligheid zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar en Metoprololtartraat retard CF 200 mg wordt daarom niet aangeraden voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

#### *Wijze en duur van innemen*

De tabletten dienen ongekauwd met wat water of vloeistof te worden ingenomen.

De duur en wijze van behandeling wordt bepaald door de behandelend arts. De tabletten dienen tenminste 2 uur voor of tenminste 2 uur na een maaltijd te worden ingenomen. Inname in de periode die ligt tussen 2 uur voor een maaltijd en 2 uur erna dient niet te gebeuren.

Indien nodig, kunnen de tabletten eenvoudig en nauwkeurig worden verdeeld. Dit kan door ze met beide handen in tweeën te breken of door ze op een hard en vlak oppervlak te plaatsen met de inkeping omhoog en met de duim kracht uit te oefenen op de bovenkant.

De lege polymeermatrix waaruit de actieve stof gereguleerd vrijkomt, kan door patiënten teruggevonden worden in de ontlasting.

### **4.3 Contra-indicaties**

- 2e- en 3e-graads AV-block
- hartinsufficiëntie, die niet reageert op digoxine

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprolol tartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprolol tartraat 200 mg/tablet		<b>1.3.1.1 / 3 van 10</b>
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		

- cardiogene shock
- ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen
- ernstige sinusbradycardie
- “sick-sinus” syndroom
- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor verwante derivaten
- acidose

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### *Algehele anesthesie*

Voor het ondergaan van een anesthesie moet, indien noodzakelijk, 48 uur van te voren de toediening van metoprolol tartraat worden beëindigd. Het kan gewenst zijn als pre-medicatie een bètablokkerende 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 bètablokkerende stof een overmatige sympathische stimulatie en hierdoor stoornissen als aritmieën of acute coronaire insufficiëntie voorkomen.

Bij patiënten die bètablokkers gebruiken, moet voor de anesthesie het anestheticum worden gebruikt, dat het kleinste negatief inotropoep effect heeft. Te allen tijde moet de anesthesist van tevoren worden geïnformeerd over het gebruik van bètablokkerende middelen door patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan.

##### *Cardiovasculair*

Bij het gebruik van een bètablokkerend middel kan een ernstige, soms zelfs levensbedreigende, verslechtering van de hartfunctie optreden, met name bij patiënten bij wie de hartwerking afhankelijk is van de aanwezigheid van sympathische stimulatie. Dit komt niet zozeer vanwege een overmatig bètablokkerend effect, maar doordat patiënten met een marginale hartfunctie een, zelfs geringe, vermindering van de sympathicusactiviteit slecht verdragen. Hierdoor neemt de inotropie af, daalt de hartfrequentie en vertraagt de AV-geleiding. Het gevolg kan zijn longoedeem, AV-block en shock. Evenals voor andere bètablokkers geldt, dat metoprolol tartraat niet mag worden toegediend bij patiënten met een onbehandelde decompensatio cordis. Eerst moet de decompensatie onder controle worden gebracht. Als er gelijktijdige behandeling met digoxine plaatsvindt, moet er rekening mee worden gehouden, dat beide geneesmiddelen de AV-geleiding vertragen en er dus kans is op AV-dissociatie. Ook kunnen lichte cardiovasculaire complicaties optreden met duizeligheid, bradycardie en neiging tot collaberen. Bij een toenemende bradycardie dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.

Bij perifere circulatiestoornissen, zoals de ziekte van Raynaud of claudicatio intermittens, moeten bètablokkers met grote voorzichtigheid worden toegepast, omdat verergering van het ziektebeeld kan optreden.

##### *Luchtwegen*

Hoewel metoprolol tartraat in de gebruikelijke doseringen een minder negatieve invloed op de bronchiale musculatuur heeft dan niet-selectieve bètablokkers, blijft voorzichtigheid geboden. Bij patiënten met astma bronchiale die met metoprolol tartraat behandeld worden, kunnen indien nodig gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de bèta<sub>2</sub>-receptoren stimuleren, zoals bijvoorbeeld terbutaline, worden voorgeschreven. Als de patiënten al een bèta<sub>2</sub>-receptoren stimulerend middel gebruiken, dan kan het nodig zijn dat de dosering ervan moet worden aangepast.

##### *Diversen*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprololtraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 10</b>

Zoals voor alle bètareceptorblokkerende middelen geldt, wordt de therapie met metoprololtraat als regel geleidelijk beëindigd, bijvoorbeeld over een periode van 7-10 dagen in afnemende doseringen. Plotselinge beëindiging van de therapie kan, met name bij patiënten met een ischemische hartziekte, een acute verslechtering van de toestand van de patiënt veroorzaken. Ook kunnen hypertensie en aritmieën ontstaan.

De dosering van metoprololtraat bij de oudere patiënt (met verminderde nierfunctie) hoeft niet te worden aangepast, omdat metoprololtraat niet via de nieren wordt uitgescheiden.

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

Als metoprololtraat wordt voorgeschreven aan een patiënt met een feochromocytoom dan moet daar tevens een alfablokker bij worden gegeven.

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

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

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

Evenals met andere bètablokkers is met metoprololtraat een grote mate van voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met calciumantagonisten, in het bijzonder "calcium entry blokkers", die de contractiliteit en de AV-geleiding in het hart negatief beïnvloeden. Dit geldt vooral voor verapamil en in mindere mate voor diltiazem. Bij patiënten met stoornissen in de functie van het hart is de combinatie gecontraïndiceerd. Bij gelijktijdig gebruik met dihydropyridine derivaten heeft men hier minder op bedacht te zijn.

Soms kunnen zich de toxische verschijnselen van een overdosering met lidocaïne manifesteren. Lidocaïne kan het bradycarde effect van metoprololtraat versterken. Bètablokkers kunnen de eliminatie van lidocaïne vertragen. Als er dus geen lidocaïnespiegels worden bepaald bij de gebruikelijke doseringen van lidocaïne, dan kunnen zich de toxische eigenschappen van lidocaïne manifesteren.

Het is niet bekend wat de waarde is van een gecombineerde therapie van metoprololtraat en anticoagulantia, die veelal wordt ingesteld na een doorgemaakt hartinfarct.

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

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

Gelijktijdig gebruik van clonidine en een niet-selectieve bètablokker (mogelijk ook bij een selectieve bètablokker) vergroot het risico van "rebound" hypertensie. Als clonidine gelijktijdig wordt gegeven, moet bij het staken van de therapie, de clonidine medicatie nog enige tijd worden voortgezet.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sommige anti-arrythmica, bijvoorbeeld van het kinidine- of het amiodarone-type, omdat hierbij een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en een negatief inotropoep effect mogelijk zijn.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 10</b>

De plasmaspiegel van metoprololtartraat kan worden beïnvloed door enzym-inducerende en enzym-inhiberende stoffen. De plasmaspiegel wordt verlaagd door rifampicine en verhoogd door cimetidine.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met indometacine kan de bloeddrukverlagende werking van metoprololtartraat verminderen.

Het bloedsuikerverlagende effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen kan door bètablokkers worden versterkt. In zo'n geval moet de dosis van het orale bloedsuikerverlagende middel worden aangepast.

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

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

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

Door de van persoon tot persoon verschillende reacties, zoals een daling of schommelingen in de bloeddruk, duizeligheid, verwardheid, vermoeidheid, krampen en visusstoornissen kan het vermogen actief aan het verkeer deel te nemen worden verminderd. Dit geldt vooral bij aanvang van de behandeling, de overgang op een ander preparaat en gebruik in combinatie met alcohol.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gewoonlijk wordt metoprololtartraat goed verdragen en bijwerkingen treden niet frequent op. Bovendien zijn bijwerkingen van voorbijgaande aard of verdwijnen ze bij verlaging van de dosering.

##### Samenvatting van de bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	<b>RVG 16553</b>	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 10</b>

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens klinisch onderzoek, of gerapporteerd na routinematig gebruik. In veel gevallen is een definitieve relatie met het gebruik van metoprolol (-tartraat) niet vastgesteld.

De volgende definities van frequenties worden gebruikt:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

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

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer zelden: trombocytopenie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: gewichtstoename.

*Psychische stoornissen*

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

Zelden: nervositeit, angst, impotentie/seksuele dysfunctie.

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

*Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: vermoeidheid.

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: paresthesieën, spierkrampen.

*Oogaandoeningen*

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

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Zeer zelden: tinnitus.

*Hartaandoeningen*

Vaak: bradycardie en orthostatische afwijkingen (zeer zelden met syncope), koude handen en voeten, ziekte van Raynaud, palpities.

Soms: verslechtering van symptomen van hartfalen, eerstegraads hartblok, oedeem en precordiale pijn.

Zelden: hartgeleidingsstoornissen, hartarritmieën.

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

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspnoe bij inspanning.

Soms: bronchospasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve longafwijkingen.

Zelden: rhinitis.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie.

Soms: braken.

Zelden: droge mond.

Zeer zelden: smaakstoornissen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprolol tartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprolol tartraat 200 mg/tablet		<b>1.3.1.1 / 7 van 10</b>
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		

#### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: leverfunctiestoornissen.

Zeer zelden: hepatitis.

#### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

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

Zelden: haaruitval.

Zeer zelden: fotosensitiviteit, verergering van psoriasis.

#### *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*

Zeer zelden: arthralgie.

#### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zeer zelden: libido- en potentiestoornissen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

#### *Symptomen van intoxicatie*

Overdosering met metoprolol tartraat kan leiden tot ernstige hypotensie, sinusbradycardie, atrioventriculair block, hartinsufficiëntie, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasme, bewustzijnsstoornissen (of zelfs coma), misselijkheid, braken en cyanosis.

Gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten verergerd de symptomen.

20 minuten tot 2 uur na inname van metoprolol tartraat doen zich de eerste verschijnselen van de overdosering voor. Na inname van een overdosis of bij overgevoeligheid dient de patiënt te worden geobserveerd en behandeld op een intensive-care-afdeling.

#### *Therapie van intoxicatie*

Maagspoeling, geactiveerde kool en een laxans kunnen absorptie voorkomen. Beademen kan noodzakelijk zijn.

Bij bradycardie atropine of methylatropine toepassen om de nervus vagus te blokkeren. Om het bètablokkerende effect tegen te gaan bij ernstige hypotensie, bradycardie en dreigende hartinsufficiëntie kan een bètastimulerend middel worden gegeven, bijvoorbeeld isoprenaline hydrochloride intraveneus, met tussenpozen van 2 tot 5 minuten te beginnen met ca. 5 microgram/minuut totdat het gewenste effect is bereikt. Hypotensie en shock behandelen met plasma of plasma-vervangingsmiddelen.

In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine, dobutamine, metaraminol of noradrenaline.

Bij onvoldoende resultaat kan i.v. toediening van 1-10 mg glucagon worden overwogen.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprolol tartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprolol tartraat 200 mg/tablet		<b>1.3.1.1 / 8 van 10</b>
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		

Ook kan toediening van calciumionen, alsmede het gebruik van een pacemaker worden overwogen. Een bèta<sub>2</sub>-receptor stimulerend middel i.v., bijvoorbeeld terbutaline, kan eventueel worden toegediend om bronchospasmen tegen te gaan.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bèta<sub>1</sub>-selectieve bètablokker, ATC-code: C07AB02

Metoprolol tartraat is een (bèta<sub>1</sub>-selectieve of cardioselectieve) receptorblokkerende stof, zonder stimulerende werking op de bètareceptoren. Door deze eigenschappen is metoprolol tartraat geschikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris, hartaritmieën, hyperthyreoïdie en voor de preventie van een reïnfarct en mortaliteit bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct, bij wie een aanzienlijk risico aanwezig is op reïnfarcering of plotselinge dood.

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

Bij patiënten met angina pectoris vermindert metoprolol tartraat de aanvalsfrequentie, terwijl de inspanningstolerantie toeneemt. Metoprolol tartraat vermindert de cardiale effecten van een verhoogde sympathicusactiviteit hetgeen in de eerste plaats leidt tot een verminderd automatisme in de pacemaker cellen, alsmede tot een verlaging van de supraventriculaire geleidingssnelheid. Metoprolol tartraat is derhalve effectief bij het onder controle brengen van de hartfrequentie bij supraventriculaire tachycardie. Bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderen verlaagt metoprolol tartraat de ventriculaire frequentie en vermindert de frequentie van ventriculaire extrasystolen. Voorts is metoprolol tartraat effectief bij het verminderen van de klinische verschijnselen bij hyperthyreoïdie.

Metoprolol tartraat heeft een profylactisch effect bij de behandeling van migraine.

In therapeutische doses oefent metoprolol tartraat minder invloed uit op de perifere circulatie en de bronchiale musculatuur dan de niet-cardioselectieve bètareceptorblokkerende middelen. Metoprolol tartraat kan derhalve toegepast worden bij patiënten met astma bronchiale. Metoprolol tartraat kan soms de luchtwegweerstand bij deze patiënten doen toenemen. In tegenstelling tot de behandeling met niet-cardioselectieve bètareceptorblokkerende 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 bijv. terbutaline. Metoprolol tartraat oefent minder invloed uit op de insuline afgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve bètablokkers. Het wijzigt de cardiovasculaire reactie op hypoglykemie nagenoeg niet en verlengt evenmin de herstelfase na een hypoglykemie.

Metoprolol tartraat kan derhalve worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus.

#### *Pediatrische patiënten*

In een 4 weken durende klinische studie met 144 kinderen (van 6 tot 16 jaar) met overwegend essentiële hypertensie is aangetoond dat metoprolol de systolische bloeddruk verlaagde met 5,2 mmHg bij een dosering van 0,2 mg/kg (p=0,145), met 7,7 mmHg bij 1,0 mg/kg (p=0,027) en met 6,3 mmHg bij 2,0 mg/kg (p=0,049) met een maximale dosis van 200 mg per dag, tegenover 1,9 mmHg bij placebo. De daling van de diastolische bloeddruk was respectievelijk 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) en

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	RVG 16553	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		<b>1.3.1.1 / 9 van 10</b>
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		

2,1 mmHg. Er waren geen duidelijke verschillen in bloeddrukdaling vast te stellen op basis van leeftijd, Tanner-stadium of ras.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Metoprololtartraat wordt na orale toediening nagenoeg volledig (95%) uit het maagdkanaal geabsorbeerd. Op grond van een geprononceerd first-pass metabolisme ligt de systematische beschikbaarheid slechts bij ca. 50%. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3-5 uur. Metoprololtartraat wordt hoofdzakelijk in de lever omgezet in vrijwel onwerkzame bestanddelen. Slechts 5% van de dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

De proteïnebinding bedraagt 10%, het verdelingsvolume 5,5 l/kg. Metoprololtartraat wordt nagenoeg volledig in de lever omgezet. Twee van de drie hoofdmetabolieten vertonen een zwakke bètareceptorblokkerende werking.

De eliminatie van metabolieten geschiedt overwegend renaal (95%).

Onveranderd metoprololtartraat vormt ca. 10% van de totale excretie. De eliminatiehalfwaardetijd ligt bij ongeveer 3,5 uur.

### *Pediatrie patiënten*

Het farmacokinetische profiel van metoprolol bij kinderen van 6 tot 17 jaar met hypertensie is vergelijkbaar met het reeds bekende farmacokinetische profiel bij volwassenen. De schijnbare klaring na orale toediening (CL/F) nam lineair toe met het lichaamsgewicht.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose  
maïszetmeel  
ammonium methacrylaat copolymeer type B  
magnesiumstearaat (E470b)  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)  
methylhydroxypropylcellulose  
talk  
titaandioxide (E171)  
polyethyleenglycol 4000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Metoprololtartraat retard CF 200 mg, tabletten met gereguleerde afgifte</b>	<b>RVG 16553</b>	
Metoprololtartraat 200 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 10 van 10</b>

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC blisterverpakking, 30, 50 of 100 tabletten met gereguleerde afgifte per verpakking.

PP/PP of PP/PE tablettencontainer, 250 of 500 tabletten met gereguleerde afgifte per verpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 16553

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 1995.

Datum van laatste verlenging: 27 november 2015.

### 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 8 juni 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-06	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/014308	<b>Rev.</b> 10.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	------------------	---------------------