SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selokeen ZOC 25, tabletten met gereguleerde afgifte 23,75 mg
Selokeen ZOC 50, tabletten met gereguleerde afgifte 47,5 mg
Selokeen ZOC 100, tabletten met gereguleerde afgifte 95 mg
Selokeen ZOC 200, tabletten met gereguleerde afgifte 190 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Selokeen ZOC 25: per tablet met gereguleerde afgifte 23,75 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met metoprololtartraat 25 mg.

Selokeen ZOC 50: per tablet met gereguleerde afgifte 47,5 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met metoprololtartraat 50 mg.

Selokeen ZOC 100: per tablet met gereguleerde afgifte 95 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met metoprololtartraat 100 mg.

Selokeen ZOC 200: per tablet met gereguleerde afgifte 190 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met metoprololtartraat 200 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

Selokeen ZOC 25 is een ovale (5,5 mm x 10,5 mm), witte tablet met breukstreep op beide kanten en merkteken A/β op één kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Selokeen ZOC 50 is een ronde (diameter 9 mm), witte tablet met breukstreep op één kant en merkteken A/mO op de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Selokeen ZOC 100 is een ronde (diameter 10 mm), witte tablet met breukstreep op één kant en merkteken A/mS op de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Selokeen ZOC 200 is een ovale (8,5 mm x 17 mm), witte tablet met breukstreep op één kant en merkteken A/mY op dezelfde kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachycardie, verhoogde ventriculaire frequentie bij atriumfibrilleren en ventriculaire extrasystole.
- Onderhoudsbehandeling na een myocardinfarct. 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.

- Symptomatisch, mild tot ernstig chronisch hartfalen met verminderde systolische ventrikelfunctie (ejectiefractie ≤ 40%) als aanvulling ACE-remmers, diuretica en optioneel, hartglycosiden, zowel ter verlaging van de mortaliteit als ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnames.
- Hyperthyreoïdie.
- Migraine profylaxe.

Kinderen en adolescenten (6-18 jaar)
- Hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Selokeen ZOC is bestemd voor eenmaal daagse toediening en het kan met of zonder voedsel ingenomen worden.
Selokeen ZOC tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet worden stukgemaakt of gekauwd, maar moeten als hele of halve tabletten met ruim water worden ingenomen.

Dosering

Hypertensie
De startdosis is 1 tablet Selokeen ZOC 50, eenmaal daags. Bij onvoldoende resultaat te verhogen tot 1 tablet Selokeen ZOC 100 eenmaal daags, in sommige gevallen eventueel tot 1 tablet Selokeen ZOC 200 eenmaal daags. Indien nodig kunnen andere antihypertensiva toegevoegd worden.

Angina pectoris
De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte, 1 tablet Selokeen ZOC 100 of 1 tablet Selokeen ZOC 200 eenmaal daags. Maximaal 2 tabletten Selokeen ZOC 200 per dag. Indien nodig kunnen andere antihypertensiva toegevoegd worden.

Chronisch hartfalen
De dosering Selokeen ZOC dient individueel bepaald te worden wanneer de patiënt gestabiliseerd is met behulp van andere therapie tegen hartfalen. Als startdosis wordt éénmaal daags 25 mg gedurende de eerste 2 weken aanbevolen. Het wordt aanbevolen dat patiënten met NYHA klasses III-IV de eerste week met een halve 25 mg tablet beginnen. De dosis kan vervolgens om de week verdubbeld worden tot een maximum dosis van 200 mg Selokeen ZOC éénmaal daags (of tot de maximaal getolereerde dosis). De streefdosis bij langdurige behandeling is 200 mg Selokeen ZOC éénmaal daags, dan wel de maximaal getolereerde dosis.
Bij ieder dosis niveau dient de patiënt zorgvuldig geëvalueerd te worden met betrekking tot het verdragen van de medicatie. In geval van hypotensie kan een verlaging van de gelijktijdig gebruikte medicatie nodig zijn. Initiële hypotensie wil niet noodzakelijkerwijs zeggen dat de dosis niet verdragen zal worden bij chronische behandeling, maar totdat de patiënt gestabiliseerd is dient een lagere dosis gegeven te worden.

Hartritmestoornissen
De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 100-200 mg Selokeen ZOC. Zonodig mag deze dosering worden verhoogd.

Myocardinfarct
Onderhoudstherapie
De orale behandeling kan worden gestart, wanneer de patiënt hemodynamisch is gestabiliseerd.
De orale therapie wordt aangevangen met de conventionele metoprololtabletten, 2 à 4 maal daags 50 mg metoprolol - afhankelijk van de reactie van de patiënt - gedurende 2 à 3 dagen. Hierna wordt overgegaan op een onderhoudstherapie van eenmaal daags 1 tablet Selokeen ZOC 200.

Migraine profylaxe
De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 100-200 mg .

Hyperthyreoïdie
De gebruikelijke dosering is 1-2 tabletten Selokeen ZOC 100 verdeeld over de dag. Zonodig mag deze dosering worden verhoogd.

Verminderde nierfunctie
Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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

Ouderen
Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen.

Pediatrische patiënten (6-18 jaar)
De aanbevolen startdosering voor kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie is eenmaal daags 0,5 mg/kg Selokeen ZOC (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat). De uiteindelijk toegediende dosis in milligrammen dient de beste benadering te zijn van de berekende dosis in mg/kg. Voor patiënten die niet reageren op 0,5 mg/kg kan de dosering worden verhoogd tot 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinaat), met een maximum van 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinaat). 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 (1,9 mg metoprololsuccinaat). Doseringen boven 200 mg (190 mg metoprololsuccinaat) eenmaal daags zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

Werkzaamheid en veiligheid zijn niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar en Selokeen ZOC wordt daarom niet aangeraden voor gebruik in deze leeftijdscategorie.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere β-blokkers.
- 2e- en 3e graads AV blok.
- Patiënten met onstabiel of acuut gedecompenseerd hartfalen (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) waarbij i.v. inotrope therapie geïndiceerd is.
- Continue of intermitterende inotrope therapie d.m.v. β-receptor agonisten.
- Ernstige sinusbradycardie.
- 'Sick sinus' syndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Cardiogene shock.
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen.
- Gelijktijdig gebruik van intraveneus verapamil, vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelinsufficiëntie.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel metoprolol in de gebruikelijk doseringen een minder negatieve invloed op de bronchiale musculatuur heeft dan de niet-selectieve β-blokkers, blijft voorzichtigheid geboden.
Bij patiënten met astma bronchiale die met Selokeen ZOC worden behandeld, kunnen indien nodig, gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de β 2-receptoren stimuleren, zoals b.v.

terbutaline, worden voorgeschreven. Als de patiënt al een β 2-receptor stimulerend middel gebruikt, dan kan het soms nodig zijn de dosering ervan aan te passen.

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

Evenals voor andere β-blokkers geldt dat Selokeen ZOC niet mag worden toegediend bij patiënten met een onbehandelde decompensatio cordis. Eerst moet de decompensatie onder controle worden gebracht. Als er gelijktijdige behandeling met digitalis plaatsvindt, moet er rekening mee worden gehouden, dat beide geneesmiddelen de AV-geleiding vertragen en er dus kans is op AV-dissociatie. Ook kunnen lichte cardiovasculaire complicaties optreden met duizeligheid, bradycardie en neiging tot collaberen.

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

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

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

Abrupte beëindiging van β-blokkade kan gevaarlijk zijn, vooral bij patiënten met een hoog risico en dient derhalve vermeden te worden. Wanneer het nodig is de behandeling met Selokeen ZOC te beëindigen, dan dient dit als regel geleidelijk te gebeuren gedurende ten minste 2 weken, door de dosering stapsgewijs te halveren totdat tenslotte een halve 25 mg tablet ingenomen wordt. Deze laagste dosering dient tenminste 4 dagen genomen te worden alvorens de behandeling te stoppen. Wanneer zich symptomen voordoen, wordt een langzamer afbouwschema aanbevolen. Plotselinge beëindiging van β-blokkade kan chronisch hartfalen verergeren en het risico op een hartinfarct en plotselinge dood vergroten.

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

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

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

Bij de volgende groepen patiënten bestaat geen ervaring bij de behandeling met hartfalen:
- patiënten ouder dan 80 jaar;
- restrictieve en hypertrofische cardiomyopathie;
- hemodynamisch significante organische hartklepaandoening;
- sterk verminderde lever- en nierfunctie;
- myocard infarct binnen 3 maanden;
- patiënten met een aangeboren hartafwijking.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

Clonidine
Gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve β-blokker, en mogelijk ook met een selectieve β-blokker, vergroot het risico van 'rebound' hypertensie.
Als clonidine gelijktijdig wordt gegeven, moet bij het staken van de therapie, de clonidine medicatie nog enige tijd worden voortgezet.

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

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

Inhalatie-anesthetica

Een vergroting van het cardiodepressieve effect door het gelijktijdig toedienen van inhalatie-anesthetica is mogelijk. Echter, omdat β-blokkade overmatige schommelingen van de bloeddruk tijdens intubatie kan voorkomen, en snel worden geantagoneerd met β-sympathicomimetica, is gelijktijdig gebruik niet gecontraïndiceerd (zie rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Prostaglandinesynthetaseremmers
Gelijktijdig gebruik van β-blokkers met indometacine of andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de bloeddrukverlagende werking verminderen.

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

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

Digitalis glycosiden
Gelijktijdig gebruik van β-blokkers met digitalis glycosiden kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen en bradycardie veroorzaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Een beperkt aantal gegevens over het gebruik van metoprolol tijdens de zwangerschap bij de mens wijzen tot nu toe niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens. Dierproeven hebben geen schadelijke effecten op de reproductie aangetoond bij klinisch relevante doseringen. Op basis van de farmacologische werkzaamheid moet, bij gebruik later in de zwangerschap, rekening worden gehouden met mogelijke bijwerkingen bij de foetus en neonaat (met name hypoglycemie, hypotensie, bradycardie en ademhalingsproblemen). Bèta-blokkers kunnen de placentaire doorbloeding verlagen.
Metoprolol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico’s voor het embryo of de foetus. De pasgeborene dient gedurende 24-48 uur na de geboorte gecontroleerd te worden op symptomen van bètablokkering indien behandeling tot aan de bevalling is doorgezet.

Borstvoeding
Metoprolol dient niet gebruikt te worden in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, tenzij het gebruik noodzakelijk wordt geacht.
Metoprolol wordt via de moedermelk uitgescheiden. Hoewel de concentratie van metoprolol zeer gering is, moet bij zuigelingen die borstvoeding ontvangen van een patiënt die met metoprolol behandeld wordt, zorgvuldig worden gecontroleerd of er symptomen van bèta-blokkade optreden.

Vruchtbaarheid
Gegevens over de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende definities van frequenties worden gebruikt:
Zeer vaak (≥ 1/10), Vaak (≥ 1/100, < 1/10), Soms (≥ 1/1.000, < 1/100), Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en Zeer zelden (< 1/10.000), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

Hartaandoeningen
Vaak: Bradycardie en orthostatische afwijkingen (zeer zelden met syncope); koude handen en voeten, syndroom van Raynaud; palpitaties.
Soms: verslechtering van symptomen van hartfalen; cardiogene shock bij patiënten met acuut myocard infarct; eerstegraads hartblok; oedeem en precordiale pijn.
Zelden: hartgeleidingsstoornissen; hartaritmieën.
Zeer zelden: gangreen bij patiënten met een (reeds tevoren bestaande) ernstige perifere doorbloedingsstoornis.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: vermoeidheid.
Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.
Soms: paresthesieën, spierkrampen.

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: trombocytopenie.

Lever- en galaandoeningen
Zelden: leverfunctiestoornissen, afwijkende leverfunctietesten.
Zeer zelden: hepatitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: gewichtstoename.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer zelden: arthralgie.

Psychische stoornissen
Soms: depressie, verminderde alertheid, slaperigheid of slapeloosheid, nachtmerries.
Zelden: nervositeit, angst, impotentie/sexuele dysfunctie.
Zeer zelden: amnesie/ geheugenverlies, verwardheid, hallucinaties, depersonalisatie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: dyspnoe bij inspanning.
Soms: bronchospasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve longafwijkingen.
Zelden: rhinitis.

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Zeer zelden: tinnitus.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: vluchtige huiduitslag (urticaria, psoriasis-achtige of dystrofische huidlesies), toegenomen zweetproductie.
Zelden: haaruitval.
Zeer zelden: fotosensitiviteit, verergering van psoriasis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zeer zelden: libido- en potentiestoornissen.

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

4.9 Overdosering

Symptomen
Symptomen van overdosering kunnen o.a. zijn: bradycardie, hypotensie, acute cardiale insufficiëntie en bronchospasmen.

Behandeling
De behandeling dient plaats te vinden onder scherp toezicht op een intensive care.
Om verdere absorptie van het geneesmiddel uit het gastro-intestinale traject, te voorkomen, is absorptieverminderende therapie zinvol (maagspoelen, geactiveerde kool en een laxeermiddel). Hypotensie en shock kunnen behandeld worden door de toediening van plasma of plasma substituten.Ernstige bradycardie kan worden behandeld met atropine 1-2 mg intraveneus en/of een pacemaker. Indien nodig kan worden vervolgd met een bolus injectie glucagon 10 mg intraveneus. Afhankelijk van de respons van de patiënt kan deze worden herhaald, of worden opgevolgd door een intraveneuze infusie met glucagon 1-10 mg/uur. Wanneer glucagon geen respons geeft (of in afwezigheid van glucagon) kan een beta-adrenoceptor stimulans worden gegeven zoals dobutamine 2,5 tot 10 microgram / kg / min via intraveneuze infusie. Dobutamine kan vanwege het positieve inotropische effect ook worden gegeven tegen hypotensie en acute cardiale insufficiëntie. In geval van ernstige overdosering is het waarschijnlijk dat deze doseringen niet toereikend zullen zijn om de cardiale effecten van beta blokkade ongedaan te maken. De dosering dobutamine zal indien nodig verhoogd moeten worden, tot de benodigde respons afhankelijk van de klinische status van de patiënt.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: β_1-selectieve β-blokker, ATC-code: C07AB02

Metoprolol is een β_1-selectieve β-blokker; het blokkeert β_1-receptoren in doses die veel lager zijn dan doseringen die nodig zijn om β_2-receptoren te blokkeren. Door deze eigenschappen is metoprolol geschikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris, hartritmestoornissen, hyperthyreoïdie, matige tot ernstige decompensatio cordis bij patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie en voor de preventie van een recidief infarct en mortaliteit bij patiënten met een doorgemaakt hartinfarct, bij wie een aanzienlijk risico aanwezig is op reïnfarcering of plotselinge dood.

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

Metoprolol heeft een niet-significant membraan-stabiliserend effect en het vertoont geen partiëel agonistische activiteit.
Metoprolol vermindert of remt het agonistische effect van catecholaminen op het hart. Catecholaminen worden vrijgezet bij fysieke en mentale stress. Dit betekent dat de gewoonlijke toename van de hartslag, het hartminuutvolume, de contractiliteit van het hart en de bloeddruk veroorzaakt door de acute toename van catecholaminen, worden verminderd door metoprolol. Bij hoge endogene adrenalinespiegels interfereert metoprolol veel minder met de controle van de bloeddruk dan de niet-selectieve β-blokkers.

Selokeen ZOC geeft dezelfde plasmaconcentratie-tijd-curve gedurende 24 uur in vergelijking tot de conventionele tabletformuleringen van selectieve β_1-blokkers met inbegrip van metoprololtartraatformuleringen. Ook de werkzaamheid (β_1-blokkade) is vergelijkbaar gedurende 24 uur.

Als gevolg van het uitblijven van uitgesproken pieken in de plasmaconcentratie, wordt de klinische β_1-selectiviteit verbeterd met Selokeen ZOC, in vergelijking tot de conventionele tabletten met selectieve β_1-blokkers.

Metoprolol heeft minder invloed op de insulineafgifte en het koolhydraatmetabolisme dan de niet-selectieve β-blokkers.
Metoprolol heeft veel minder invloed op de cardiovasculaire reactie op hypoglycemie dan niet-selectieve β-blokkers.

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

Effect bij hypertensie
Selokeen ZOC geeft een duidelijke bloeddrukdaling bij patiënten met hypertensie, in zowel staande als in liggende houding. Orthostatische reacties of verstoring van de elektrolytenbalans treden niet op.
Een kortdurende (een paar uur) en klinisch niet-significante toename van de perifere weerstand kan worden waargenomen na het instellen van de metoprololbehandeling. Bij langdurige behandeling kan de totale perifere weerstand verminderd worden als gevolg van een ommekeer in de hypertrofie van de arteriële vaatweerstand.
Het is aangetoond dat langdurige antihypertensieve behandeling met metoprolol een vermindering geeft van de linker ventrikelhypertrofie en dat het de diastolische functie van het linker ventrikel en de linker ventrikelvulling verbetert.

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

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

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

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

- De totale mortaliteit van 11% naar 7,2% (relatieve vermindering 34%, p = 0,0062 (aangepast; p = 0,00009 (nominaal)). Dit berustte zowel op een vermindering van plotselinge dood als van sterfte als gevolg van verergerd hartfalen;

- Het aantal patiënten dat in het ziekenhuis werd opgenomen in verband met hartfalen nam af van 14,7% naar 10,0% (relatieve vermindering 32%). Er trad een significante verbetering van de symptomen van hartfalen (NYHA) op;

- met 38% (p = 0,00003), cardiovasculaire dood;

- met 41% (p = 0,0002), sudden death;

- met 49% (p = 0,0023), dood door verergering van hartfalen;

Effect op het hartritme
Selokeen ZOC 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. Selokeen ZOC is derhalve effectief bij het onder controle brengen van de hartfrequentie bij supraventriculaire tachycardie. Bij Patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderen verlaagt metoprolol de ventriculaire frequentie en vermindert de frequentie van ventriculaire extrasystolen.
De gemiddelde afname van de hartslagfrequentie varieert van 5 tot 7 slagen per minuut, echter in enkele individuele gevallen werd een aanzienlijk grotere afname waargenomen.

Effect op myocardinfarct
Metoprolol verlaagt de mortaliteit bij patiënten met een vermoeden van of een vastgesteld myocardinfarct voornamelijk als gevolg van een vermindering van de kans op sudden death. Dit effect wordt verondersteld gedeeltelijk het gevolg te zijn van het voorkomen van ventrikel fibrilleren.
Het wordt verondersteld dat het anti-fibrillerende effect het gevolg is van een tweevoudig mechanisme: een vagaal effect binnen de bloed-hersen-barrière dat een positieve invloed heeft op de electrische stabiliteit van het hart, en een direct sympathisch anti-ischemisch effect op het hart met een positieve invloed op de contractiliteit, hartslag en bloeddruk. Bij zowel vroege als late interventie, wordt vermindering van de mortaliteit bereikt bij patiënten met een hoog risico als voorafgaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten met diabetes mellitus.
Het is ook aangetoond dat metoprolol het risico op niet-fatale re-infarcten van het myocard kan verminderen.

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

Effect bij hyperthyreoïdie
Metoprolol is effectief bij het verminderen van de klinische verschijnselen bij hyperthyreoïdie.

In therapeutische doses oefent metoprolol minder invloed uit op de perifere circulatie en de bronchiale musculatuur dan de niet-cardioselectieve β-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 β-receptorblokkerende middelen kan een toename van de luchtwegweerstand worden opgeheven door aan de therapie bronchusverwijdende middelen toe te voegen die selectief de β_2-receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline.

Metoprolol oefent minder invloed uit op de insuline afgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve β-blokkers. Het wijzigt de cardiovasculaire reactie op hypoglykemie nagenoeg niet en verlengt evenmin de herstelfase na een hypoglykemie. Metoprolol kan derhalve worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus.
In een 4-weken durende klinische studie met 144 pediatrische patiënten (6 tot 16 jaar) met hoofdzakelijk essentiële hypertensie is aangetoond dat Selokeen ZOC de systolische bloeddruk verlaagt met 5,2 mmHg bij een dosering van 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg bij een dosering van 1,0 mg/kg (p=0,027) en 6,3 mmHg bij een dosering van 2,0 mg/kg (p=0,049) met een maximum van 200 mg/dag ten opzichte van 1,9 mmHg bij placebo. Voor de diastolische bloeddruk was deze verlaging respectievelijk 3,1 (p=0,655); 4,9 (p=0,280); 7,5 (p=0,017) en 2,1 mmHg. Er werden geen duidelijke verschillen in bloeddrukafname waargenomen op basis van leeftijd, Tanner stadium of ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie
In vergelijking tot de conventionele tablet is de biologische beschikbaarheid 20-30% minder bij de tablet met gereguleerde afgifte. Dit verschil is echter niet klinisch relevant.

De tablet met gereguleerde afgifte bestaat uit enkele honderden microgranules metoprololsuccinaat. Elke microgranule is omhuld met een membraan van polymeer, die de afgifte van metoprolol regelt.

Na inname valt de tablet snel uiteen waardoor de bolletjes in het maagdarmkanaal worden gedispergeerd en metoprolol wordt afgegeven gedurende ongeveer 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (zie metabolisme en eliminatie). Aldus wordt een gelijke metoprololplasmaconcentratie bereikt gedurende een doseringsinterval van 24 uur. De afgiftesnelheid is onafhankelijk van fysiologische factoren als pH, voedsel en peristaltiek.

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

In de regel wordt 95% van een orale dosis in de urine teruggevonden. Slechts 5% van de dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. In geïsoleerde gevallen kan dit zelfs oplopen tot 30%. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (uitersten: 1-9 uur). Vanwege de vertraagde afgifte van Selokeen ZOC is de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd 1 uur (of 8 uur langer). De totale klaring bedraagt ongeveer 1 liter/minuut.

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

De farmacokinetiek van metoprolol wordt minimaal beïnvloed door verminderde leverfunctie. Echter, bij patiënten met ernstige levercirrose en een portacava-shunt kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol toenemen en de totale klaring kan verminderd zijn. Patiënten met

een portacava anastomose hadden een totale klaring van ongeveer 0,3 liter/min en AUC-waarden die 6 keer hoger waren in vergelijking tot gezonde personen.

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 vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethylcellulose,
Hydroxypropylcellulose (E463),
Hydroxypropylmethylcellulose (E464),
Microkristallijne cellulose,
Paraffine (E905),
Polyethyleenglycol,
Siliciumdioxide (E551),
Natriumstearylfumaraat,
Titaandioxide (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

AI/PVC en PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen van 30, 50 (EAV) en 60 tabletten en HDPE flacons met een PP schroefdop met droogmiddel van 30 en 60 tabletten.
NB: Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

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

Selokeen ZOC is in het register ingeschreven onder:
RVG 25209 (Selokeen ZOC 25),
RVG 13197 (Selokeen ZOC 50),
RVG 12149 (Selokeen ZOC 100),
RVG 12150 (Selokeen ZOC 200).

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

Selokeen ZOC 25
Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 2005
Datum van laatste verlenging: 2 februari 2015

Selokeen ZOC 50
Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 juli 1988
Datum van laatste verlenging: 11 juli 2013

Selokeen ZOC 100 en 200
Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 1988
Datum van laatste verlenging: 17 maart 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.2, 4.4 en 4.8: 16 augustus 2023.