

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 25, tabletten met gereguleerde afgifte 23,75 mg
Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 50, tabletten met gereguleerde afgifte 47,50 mg
Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100, tabletten met gereguleerde afgifte 95 mg
Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 200, tabletten met gereguleerde afgifte 190 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 25:

Elke tablet bevat 23,75 mg metoprololsuccinaat per tablet, overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat maximaal 9,31 mg sucrose, maximaal 0,51 mg glucose en 4,68 mg lactose (als monohydraat).

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 50:

Elke tablet bevat 47,5 mg metoprololsuccinaat per tablet, overeenkomend met 50 mg metoprololtartraat per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat maximaal 18,63 mg sucrose, maximaal 1,02 mg glucose en 7,56 mg lactose (als monohydraat).

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100:

Elke tablet bevat 95 mg metoprololsuccinaat per tablet, overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat maximaal 37,25 mg sucrose, maximaal 2,04 mg glucose en 7,48 mg lactose (als monohydraat).

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 200:

Elke tablet bevat 190 mg metoprololsuccinaat per tablet, overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat maximaal 74,51 mg sucrose, maximaal 4,07 mg glucose en 10,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 25, 50 en 200:

witte, langwerpige tablet met breukstreep aan beide zijden.

De tablet met breukstreep kan in twee gelijke doses worden verdeeld.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100:

lichtgele, langwerpige tablet met breukstreep aan beide zijden.

De tablet met breukstreep kan in twee gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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.

Kinderen en adolescenten van 6-18 jaar

Behandeling van hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Hypertensie

De startdosis is 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 50, eenmaal daags. Bij onvoldoende resultaat de dosis verhogen tot 100-200 mg per dag (overeenkomend met 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 of 200). Voor patiënten met een verminderde leverfunctie kan het nodig zijn de dosering te verlagen (bijvoorbeeld tot 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 25).

Angina pectoris

De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte, 100-200 mg eenmaal daags (overeenkomend met 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 of 200). Maximaal 2 tabletten Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 200 per dag.

Hartritmestoornissen

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg verdeeld over de dag (overeenkomend met 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 of 200). (Zo nodig mag deze dosering worden verhoogd.

Hyperthyreoïdie

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg verdeeld over de dag (overeenkomend met 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 of 200). Zo nodig mag deze dosering worden verhoogd.

Migraine profylaxe

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg eenmaal daags (overeenkomend met 1 tablet Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 of 200).

Myocardinfarct

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 Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 200.

Kinderen en adolescenten

De aanbevolen startdosering voor kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie is eenmaal daags 0,5 mg/kg Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat). 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 (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 (1,0 mg/kg 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 Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard wordt daarom niet aangeraden voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

Wijze van toediening

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard tabletten met gereguleerde afgifte mogen niet worden stukgemaakt of gekauwd, maar moeten als hele of halve tabletten met ruim water worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de 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 (hartslagen lager dan 45-50 slagen per minuut).
- 'Sick sinus' syndroom.
- Cardiogene shock.
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen.
- Gelijkijdig gebruik van intraveneus verapamil, vanwege het risico op hypotensie, AV-geleidingsstoornissen en linkerventrikelsufficiëntie.
- Onbehandelde feochromocytoom (zie rubriek 4.4).
- Hypotensie
- Ernstig bronchiaal astma of een voorgeschiedenis van ernstige bronchospasmen

Gezien de nog beperkte ervaring is behandeling met metoprolol niet geïndiceerd bij patiënten met een myocardinfarct én een hartfrequentie < 45-50/min, een PQ-tijd > 0,24 sec, een systolische bloeddruk < 100 mm Hg en/of ernstige decompensatio cordis.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 metoprolol 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 ten minste 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.

Daar β -blokkers de glucosestofwisseling kunnen beïnvloeden, is waakzaamheid geboden bij patiënten met diabetes mellitus, met name bij patiënten die insuline of orale antidiabetica gebruiken (zie rubriek 4.5). De beïnvloeding van het glucosemetabolisme en het maskerend effect op de verschijnselen van hypoglykemie (zoals tachycardie) is bij behandeling met metoprolol kleiner dan bij behandeling met niet-selectieve β -blokkers. Andere verschijnselen van hypoglycemie, zoals duizeligheid en zweten hoeven niet significant onderdrukt te zijn en het zweten kan zelfs toegenomen zijn.

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 tevoren de toediening van Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard worden beëindigd. Het kan gewenst zijn als premedicatie een bèta-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 bètablokkerende stof een overmatige sympathische stimulatie en hierdoor stoornissen als aritmieën of acute coronairinsufficiëntie voorkomen. Bij patiënten die bètablokkers gebruiken, moet voor de anesthesie het anestheticum worden gebruikt, dat het kleinste negatief inotrop effect heeft.

Bij het gebruik van een bèta-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 bèta-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.

Vanwege de negatieve effecten op de AV geleiding, moeten bètablokkers, inclusief metoprolol, moeten voorzichtig zijn met het toedienen aan patiënten met eerste graads AV blok (zie rubriek 4.3).

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 een toenemende bradycardie (hartslag minder dan 50 tot 55 slagen per minuut) dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.

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

Evenals voor andere bètablokkers geldt dat Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard niet mag worden toegediend bij patiënten met een onbehandelde decompensatio cordis. Eerst moet de decompensatie onder controle worden gebracht.

Hoewel metoprolol in de gebruikelijke doseringen een minder negatieve invloed op de bronchiale musculatuur heeft dan de niet-selectieve bètablokkers, blijft voorzichtigheid geboden.

Bij patiënten met astma bronchiale die met Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard worden behandeld kunnen, indien nodig, gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de bèta 2-receptoren stimuleren, zoals bv. terbutaline, worden voorgeschreven. Als de patiënt al een bèta 2 -receptor stimulerend middel gebruikt, dan kan het soms nodig zijn de dosering ervan aan te passen.

Oudere patiënten dienen voorzichtig behandeld te worden. Een bovenmatige daling in de bloeddruk of de polsslag kan de bloedvoorziening naar de vitale organen tot een inadequate niveau verlagen.

De dosering van Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard bij de oudere patiënt (met verminderde nierfunctie) hoeft niet te worden aangepast, omdat metoprolol niet via de nieren wordt uitgescheiden.

Als Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard wordt voorgeschreven aan een patiënt met een feochromocytoom dan moet tevens een alfa-blokker erbij worden gegeven.

Bij patiënten die een bètablokker gebruiken zal het optreden van een anafylactische shock ernstiger kunnen zijn. Zij kunnen resistent zijn tegen normale dosis adrenaline. Indien mogelijk moeten betablokkers, inclusief metoprolol, vermeden worden bij patiënten die een verhoogde kans op anafylaxie hebben.

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.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma bevat lactose.

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

Metoprololsuccinaat 1A Pharma bevat glucose

Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma bevat sucrose.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

CYP2D6

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 metoprololplasma spiegels 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

Evenals met andere bètablokkers is met Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard een grote mate van voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met calciumantagonisten van het verapamil en diltiazem type, die de bloeddruk, hartfrequentie, contractiliteit en de AV-geleiding negatief beïnvloeden. Dit geldt vooral voor verapamil en in mindere mate voor diltiazem. Bij patiënten met gestoorde hartfunctie is de combinatie gecontra-indiceerd. Bij gelijktijdig gebruik met dihydropyridine derivaten, zoals nifedipine, hoeft men hier minder op bedacht te zijn. Wel kan het bloeddrukverlagend effect worden versterkt. 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 bèta-blokkers

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

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

Clonidine

Gelijktijdig gebruik van clonidine met een niet-selectieve bètablokker, en mogelijk ook met 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.

Anti-aritmica

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van sommige antiarritmica, zoals die van het kinidine of het amiodaron-type, omdat hierbij een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en een negatief inotrop effect mogelijk is.

Enzym-inducerende en -inhiberende middelen

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

Prostaglandinesynthetaseremmers

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met indometacine of andere prostaglandinesynthetaseremmers kan

de bloeddruk verlagende werking verminderen.

Insuline en orale anti-diabetica

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

Bij diabetici die metoprolol gebruiken moet de suikerspiegel goed gecontroleerd worden.

Inhalatie-anesthetica

Een vergroting van het cardiodepressieve effect door het gelijktijdig toedienen van inhalatieanesthetica is mogelijk. Echter, omdat beta-blokkade overmatige schommelingen van de bloeddruk tijdens intubatie kan voorkomen, en snel worden geantagoniseerd met betasympathicomimetica, is gelijktijdig gebruik niet gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

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.

Nitroglycerine

Nitroglycerine kan hypotensieve effect van metoprolol versterken.

Prazosine

Als patiënten de eerste dosis prazosine innemen, kan orthostatische hypotensie optreden. Deze kan versterkt worden bij patiënten die al betablokkers gebruiken.

Andere medicijnen die de hartslag verlagen

Gelijktijdige toediening van bètablokkers met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de hartslag verlagen, zoals sfigosine-1-fosfaatreceptormodulatoren (bijv. Fingolimod), kan resulteren in bijkomende hartfrequentie verlagende effecten.

Andere medicijnen die een verlaging van de bloeddruk veroorzaken

Gelijktijdige toediening van bètablokkers met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de bloeddruk verlagen, zoals aldesleukine, kan resulteren in een versterkt hypotensief effect.

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 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. De concentratie van metoprolol in moedermelk is

echter zeer gering (0,1% van de dosis, aangepast aan het gewicht van de moeder). Metoprolol kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt. Zuigelingen die borstvoeding ontvangen van een patiënt die met metoprolol behandeld wordt, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op symptomen van bèta-blokkade.

Vruchtbaarheid

Gegevens over de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

Er zijn geen gegevens bekend over een ongunstige invloed op de rijvaardigheid en de bekwaamheid om machines te gebruiken. 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

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, palpitaties

Soms: cardiogene shock bij patiënten met acuut myocard infarct, eerste graads hartblock, precordiale pijn.

Zelden: decompensatio cordis, hartaritmieën.

Zeer zelden: hartgeleidingsstoornissen

Bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische hypotensie (soms met syncope).

Zelden: oedeem, syndroom van Raynaud

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken en buikpijn.

Zelden: diarree of obstipatie.

Zeer zelden: droge mond, retroperitoneale fibrose, smaakstoornissen.

Bloed-en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie.

Psychische stoornissen

Zelden: depressie, verminderde alertheid, slaperigheid of slapeloosheid, nachtmerries, nervositeit, angst.

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: vermoeidheid.

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Zelden: verminderde alertheid, paresthesieën.

Oogaandoeningen

Zeer zelden: visusstoornissen (bijvoorbeeld wazig zien), droge en/of geïrriteerde ogen, conjunctivitis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus en hoorproblemen (bijvoorbeeld hypoacusie of doofheid).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspnoe bij inspanning.

Zelden bronchospasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve longafwijkingen.

Zeer zelden rhinitis.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: leverfunctiestoornissen, afwijkende leverfunctietesten.

Zeer zelden: hepatitis

Huid- of onderhuidaandoeningen

Zelden: huiduitslag (urticaria, psoriasis-achtige en dystrofische huidlesies).

Zeer zelden: fotosensitiviteit, toegenomen zweetproductie, haaruitval, verergering van psoriasis, gangreen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: spierkrampen

Zeer zelden: arthritis, arthralgie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: libido- en potentiestoornissen, ziekte van La Peyronie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: moeheid.

Onderzoeken

Zeer zelden: gewichtstoename.

Post marketing ervaring

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van metoprolol na het in de handel brengen: een toename van de bloedtriglyceriden en een afname van het HDL (High Density Lipoprotein). Omdat deze meldingen afkomstig zijn van een populatie waarvan niet bekend is hoe groot die is, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie te maken.

4.9 Overdosering

Verschijnselen en symptomen

Overdosering van metoprolol kan leiden tot ernstige hypotensie, sinusbradycardie, atrioventriculair blok, decompensatio cordis, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasmen, bewustzijnsstoornissen (of zelfs coma), misselijkheid, braken en cyanose. Gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine, of barbituraten verergerd de symptomen.

20 Minuten tot 2 uur na het innemen doen zich de eerste verschijnselen van de overdosering voor.

De effecten van een grote overdosering kunnen meerdere dagen aanhouden, ondanks de afnemende plasmaconcentraties.

Behandeling

Na inname van een overdosis of bij overgevoeligheid dient de patiënt te worden geobserveerd en behandeld op een intensive-care-afdeling. Indien nodig moeten spoedeisende, ondersteunende maatregelen zoals kunstmatige beademing en elektrische stimulatie van het hart worden ingezet. Zelfs patiënten die een kleine overdosis hebben ingenomen en die geen klachten hebben moeten zorgvuldig geobserveerd worden op tekenen van een vergiftiging gedurende ten minste 4 uur.

Bij een mogelijk levensbedreigende orale overdosering, kan men maagspoeling toepassen (bij voorkeur binnen 1 uur na inname van de metoprolol) en/of geactiveerde kool geven om de absorptie te

verminderen. Hemodialyse heeft geen toegevoegde waarde om de metoprolol te elimineren.

Bij bradycardie atropine intraveneus.

Hypotensie en shock behandelen met plasma/plasma-vervangingsmiddelen.

In refractaire gevallen kan isoprenaline worden gecombineerd met dopamine, dobutamine, metaraminol of noradrenaline om de bloeddruk te handhaven.

Glucagon heeft positieve inotrope en chronotrope effecten op het hart, die onafhankelijk zijn van de bètareceptoren. Dit is effectief gebleken bij de behandeling van resistente hypotensie en hartfalen die in verband gebracht worden met een bètablokker overdosering.

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

Aansluitend kan toediening van insuline/glucose worden overwogen. Ook kan toediening van calciumionen, alsmede het gebruik van een pacemaker worden overwogen.

In geval van therapieresistente ernstige hypotensie/ritmestoornissen, kan de intraveneuze toediening van vetemulsies worden overwogen. In de praktijk is ervaring met Intralipid 20%. Een bèta 2 -receptor stimulerend middel i.v., bv. terbutaline, kan eventueel worden toegediend om de bronchospasmen tegen te gaan.

Diazepam is het geneesmiddel van eerste keus bij de behandeling van de toevallen. Een bèta-agonist of aminofylline kan gebruikt worden om bronchospasmen te behandelen. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op het optreden van cardiale aritmieën gedurende en na toediening van de bronchodilator.

Het bètablokker onttrekkings fenomeen (zie rubriek 4.4) kan ook optreden na een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Metoprolol is een bèta 1-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 elektrolytenbalans 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.

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 atriumfladderden 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 de 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.

Metoprolol heeft een profylactisch effect bij de behandeling van migraine.

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 bij 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 2-receptoren stimuleren zoals bv. terbutaline. Metoprolol oefent minder invloed uit op de insuline afgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve bèta-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.

Pediatrische patiënten

In een 4 weken durende klinische studie met 144 kinderen (van 6 tot 16 jaar) met overwegend essentiële hypertensie is aangetoond dat Metoprolsuccinaat 1A Pharma retard 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 1,0 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 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

Absorptie en verdeling

Metoprolol wordt totaal geabsorbeerd na een orale dosis. Vanwege het extensieve first-pass metabolisme van metoprolol is de bio-beschikbaarheid na een enkelvoudige orale dosis ongeveer 50%. De bio-beschikbaarheid van tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 20-30% lager dan die van een conventionele tablet, wat desondanks geen significant klinisch effect heeft aangezien de AUC waarden (puls) hetzelfde blijven als bij gebruik van een conventionele tablet. Slechts een klein deel van metoprolol (ongeveer 5-10%) wordt gebonden aan plasma-eiwitten.

Elke metoprololsuccinaat tablet met verlengde afgifte bevat een groot aantal pellets metoprolol succinaat met gecontroleerde vrijgifte. Elke pellet is omhuld met een polymeer film die de vrijgave snelheid van metoprolol controleert.

Een tablet met verlengde afgifte lost snel op en de granules met verlengde afgifte worden verspreid in het maagdarmkanaal en geven metoprolol vrij met een gelijke snelheid over een periode van 20 uur. De eliminatie halfwaarde tijd van metoprolol is gemiddeld 3,5 uur (zie Metabolisme en eliminatie). Daarom geeft een eenmaal daagse toediening een gelijke concentratie metoprolol in het plasma. Fysiologische factoren (zoals pH en peristaltiek) hebben geen effect op de vrijgave snelheid van metoprolol.

Metabolisme en eliminatie

Metoprolol wordt gemetaboliseerd door oxidatie in de lever. De 3 bekende belangrijkste metabolieten hebben aangetoond geen significant bèta-blokkerend effect bezitten.

Meer dan 95% van een orale dosis wordt uitgescheiden in de urine. Ongeveer 5% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden, in geïsoleerde gevallen tot 30%. De plasma eliminatie halfwaarde tijd van metoprolol is gemiddeld 3,5 uur (uiteenlopend van 1-9 uur). De totale klaring is ongeveer 1 l/min.

De farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen is niet significant verschillend van de farmacokinetiek die

waargenomen is bij een jongere populatie. De systemische bio-beschikbaarheid en de eliminatie van metoprolol zijn normaal bij patiënten met nierinsufficiëntie. De eliminatie van de metabolieten is echter wel langzamer dan normaal. Duidelijke opeenhoping van metabolieten is waargenomen bij patiënten met een glomerulaire filtratie snelheid (GFR) lager dan 5 ml/min. De opeenhoping van metabolieten versterkt echter niet het bèta-blokkerende effect van metoprolol.

Een verminderde leverfunctie heeft geen duidelijk effect op de farmacokinetiek van metoprolol omdat slechts een klein deel van metoprolol wordt gebonden aan eiwitten. Echter, als de patiënt ernstige levercirrose heeft en een portocavale shunt is de totale klaring ongeveer 0,3 l/min en de AUC waarde ongeveer 6 keer groter dan die bij gezonde personen.

Pediatrische 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 vermeldenswaardige bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

sucrose,
maïszetmeel,
glucose (vloeibaar),
polyacrylaat,
talk (E553B),
magnesiumstearaat (E470b),
microkristallijne cellulose (E460),
crospovidon,
colloïdaal siliciumoxide (E551),
lactose,
hypromellose (E464),
titaandioxide (E171) en
macrogol 4000.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 100 bevat tevens geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na openen van de flacon is de houdbaarheid van de tabletten 6 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in polypropyleen/aluminium of PVC-aclar/aluminium blisterverpakking in een kartonnen doosje of in HDPE flacons.

Metoprololsuccinaat 1A Pharma retard 25, 50, 100 en 200: 10, 20, 28, 30, 50, 90 en 50x1 tabletten met gereguleerde afgifte in doordrukstrips en 30, 100, 250 en 500 tabletten met gereguleerde afgifte in flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Duitsland

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

In het register ingeschreven onder:

RVG 30129 (25 mg),
RVG 30130 (50 mg),
RVG 30131 (100 mg),
RVG 30133 (200 mg).

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 7 december 2004.

Datum van laatste verlenging: 7 december 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 10 januari 2022