

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5, tabletten met gereguleerde afgifte 95/12,5 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 bevat: 95 mg metoprololsuccinaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

### Hulpstof met bekend effect

Lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Licht gele, ronde tablet met breukstreep aan één zijde en een diameter van 11 mm.

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

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie. Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 wordt voorgeschreven aan patiënten bij wie door behandeling met bètablokkers alleen of diuretica alleen onvoldoende resultaten worden behaald.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Dosering*

Eenmaal daags 1 tablet Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 bij voorkeur tijdens de maaltijd, 's ochtends in te nemen.

Bij onvoldoende resultaat kan het noodzakelijk zijn om de dosis te verhogen naar 2 tabletten Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5.

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 mag niet worden gegeven aan patiënten waarbij ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 30 ml/min) aanwezig is of ernstige nierinsufficiëntie tijdens de behandeling optreedt (zie rubrieken 4.3 'Contra-indicaties' en 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

##### *Patiënten met leverfunctiestoornissen*

Verlaging van de dosering kan nodig zijn bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 mag niet worden gegeven aan patiënten met

ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 ‘Contra-indicaties’ en 4.4 ‘Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

#### *Ouderen*

Een dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over gebruik van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 bij kinderen.

#### Wijze van toediening

De tablet in zijn geheel zonder kauwen of fijnmalen doorslikken. De tablet moet ingenomen worden met wat water (ten minste een half glas).

Patiënten die moeilijkheden hebben om de tablet door te slikken, mogen de tablet breken en de tablethelften met een vloeistof innemen (tenminste een half glas).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### Metoprolol

- 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup>-graads AV-block
- Instabiel hartfalen met decompensatio cordis (pulmonair oedeem, hypoperfusie of hypotensie), dat niet reageert op digitalis
- Continue of intermitterende inotrope therapie door middel van betareceptoragonisme
- Cardiogene shock
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen
- Ernstige sinusbradycardie
- 'Sick sinus' syndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst)

#### Hydrochloorthiazide

- Ernstige nier- of leverinsufficiëntie
- Anurie
- Therapieresistente hypokaliëmie en hyponatriëmie
- Hypercalciëmie
- Symptomatische hyperurikemie
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Zoals voor alle bètareceptor-blokkerende middelen geldt, dient de therapie met metoprolol geleidelijk te worden opgebouwd, bijvoorbeeld over een periode van 14 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 hypotensie en aritmieën ontstaan en is het risico van myocardinfarct en plotselinge dood verhoogd.

Ten allen tijde moet de anesthesist van tevoren worden geïnformeerd over het gebruik van bètablokkerende middelen door patiënten die een chirurgische ingreep moeten ondergaan. Het wordt niet aanbevolen de behandeling met bètablokkers te stoppen bij patiënten die chirurgie ondergaan. 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 coronairinsufficiëntie voorkomen. Bij patiënten die bètablokkers gebruiken, moet voor de anesthesie het anestheticum worden gebruikt dat het kleinste negatief inotroop effect heeft.

Bij het gebruik van 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 steun. Dit komt niet zozeer vanwege een overmatig bètablokkerend effect, maar doordat patiënten met een marginale hartfunctie een, zelfs geringe, vermindering van 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. In sporadische gevallen kan verergering optreden van een reeds bestaande AV-geleidingsstoornis, hetgeen mogelijk kan leiden tot een AV-block.

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/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 niet mag worden toegediend bij patiënten met onbehandeld hartfalen. 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. In zeldzame gevallen kan een reeds bestaande AV-geleidingsstoornis worden versterkt, waardoor een totaal AV-block kan optreden. Bij een toenemende bradycardie dient de dosering te worden verlaagd of geleidelijk te worden gestopt.

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/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 worden behandeld kunnen, indien nodig, gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de bèta<sub>2</sub>-receptoren stimuleren, zoals b.v. terbutaline, worden voorgeschreven. Als de patiënt al een bèta<sub>2</sub>-receptor stimulerend middel gebruikt, dan kan het soms nodig zijn de dosering ervan aan te passen (te verhogen).

Bij patiënten met leverfunctiestoornissen kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol zijn toegenomen en kan het nodig zijn om de dosering van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 te verlagen. Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mogen niet met Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 worden behandeld.

Als Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 wordt voorgeschreven aan een patiënt met een feochromocytoom dan moet tevens een alfablokker erbij worden gegeven.

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

Daar bètablokkers 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 kleiner dan bij behandeling met niet-selectieve bètablokkers. Latente diabetes mellitus kan manifest worden tijdens behandeling met thiazidediuretica.

Het is aangetoond dat de combinatie van 100 mg metoprolol en 12,5 mg hydrochloorthiazide goed wordt verdragen en de K<sup>+</sup>-huishouding niet beïnvloedt. Echter bij patiënten die hogere doses thiaziden krijgen kunnen wel stoornissen van de water- en elektrolytenhuishouding optreden, vooral hypokaliëmie. Het effect van digitalis kan worden versterkt door hypokaliëmie.

Bij hogere doses thiaziden kan een hyperurikemie ontstaan en bij gepredisponeerde patiënten kan dan een jichtaanval ontstaan.

De dosering van metoprolol bij de oudere patiënt (met verminderde nierfunctie) hoeft niet te worden aangepast, omdat metoprolol niet via de nieren wordt uitgescheiden. Echter bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan een cumulatie van thiaziden optreden en kan de uremie worden versterkt. Bij een ernstige nierinsufficiëntie moet de therapie van metoprolol en hydrochloorthiazide worden gestaakt.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen; galactose-intolerantie, totaal lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom  
Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom.

#### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van

biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

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

### Metoprolol

#### *Calciumantagonisten*

Evenals met andere bètablokkers is met metoprolol een grote mate van voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met calciumantagonisten, in het bijzonder 'calcium entry blokkers', die de 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, behoeft men hier minder op bedacht te zijn. Wel kan het bloeddrukverlagend effect worden versterkt.

#### *Sympathische ganglionblokkers, MAO-remmers of andere bètablokkers*

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 anti-aritmica, zoals die van het kinidine- of het amiodarontype, omdat hierbij een potentiërend effect op de AV-geleidingstijd en een negatief inotroop effect mogelijk is.

#### *Enzyminducerende en -inhiberende middelen*

Metoprolol is een metabool substraat voor het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6. De plasmaspiegel van metoprolol kan worden beïnvloed door enzyminducerende en enzyminhiberende stoffen. De plasmaspiegel kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van stoffen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, bijvoorbeeld anti-aritmica, antihistaminica, antidepressiva, antipsychotica, bupropion, anti-retrovirale geneesmiddelen, antimalariamiddelen, antimycotica,

geneesmiddelen tegen maagzweren en COX-2 remmers. De plasmaspiegel wordt verlaagd door rifampicine en kan verhoogd worden door alcohol en hydralazine.

#### *Prostaglandinesynthetaseremmers*

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met indometacine of andere prostaglandinesynthetaseremmers kan de bloeddrukverlagende werking verminderen.

#### *Insuline en orale antidiabetica*

Daar beide componenten van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 de bloedsuikerspiegel kunnen beïnvloeden, dient bij diabetici de dosis van het bloedsuikerverlagend middel zo nodig te worden aangepast.

#### *Inhalatie-anesthetica*

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

#### *Lidocaïne*

Metoprolol kan de klaring van andere geneesmiddelen, zoals lidocaïne, doen verminderen. Bij toediening van de gebruikelijke dosering lidocaïne dienen plasmaspiegels te worden gecontroleerd, aangezien toxische spiegels kunnen voorkomen.

#### Hydrochloorthiazide

De mogelijke interacties van hydrochloorthiazide zijn veelal relevant bij hogere doses dan de dosis toegepast in Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5. Thiazides verminderen de renale klaring van lithium. Hierdoor neemt bij patiënten die met lithium worden behandeld de kans op een lithiumintoxicatie toe.

De werking van tubocurarine kan door thiazides worden versterkt.

Tijdens gelijktijdig gebruik van corticosteroiden of ACTH kan hypokaliëmie ontstaan. Hypokaliëmie vergroot de gevoeligheid van het hart voor de toxische effecten van digitalis (bijv. toegenomen ventriculaire prikkelbaarheid). Het arteriole effect van noradrenaline kan door thiazides worden verminderd, echter onvoldoende om het gebruik van noradrenaline als bloeddrukverhogend middel uit te sluiten.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 mag alleen tijdens zwangerschap of lactatie worden gebruikt als de te verwachten voordelen opwegen tegen de potentiële nadelige gevolgen voor de foetus.

#### *Metoprolol*

Over het gebruik van metoprolol tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Tot nu toe zijn er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de mens. Dierproeven hebben geen schadelijke effecten op de reproductie aangetoond. Over het algemeen

verminderen bèta-blokkers de perfusie van de placenta, hetgeen in verband is gebracht met groeivertraging. Er wordt dan ook voorgesteld om bij zwangere vrouwen die met metoprolol worden behandeld passend materno-foetale controles uit te voeren. Op basis van farmacologische werkzaamheid moet, bij gebruik later in de zwangerschap, rekening worden gehouden met mogelijke bijwerkingen bij de foetus en neonat (hypoglykemie, hypotensie en bradycardie).

#### *Hydrochloorthiazide*

Gegevens afkomstig uit 300-1000 zwangerschappen tonen geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

#### Borstvoeding

##### *Metoprolol*

Metoprolol wordt via de moedermelk uitgescheiden. Bij therapeutische doses krijgt een kind dat per dag 1 liter moedermelk consumeert een dosis van minder dan 1 mg metoprolol. Hoewel de concentratie van metoprolol in de moedermelk zeer gering is, moet bij zuigelingen die borstvoeding ontvangen van een patiënt die met metoprolol behandeld wordt, zorgvuldig worden gecontroleerd of er symptomen van  $\beta$ -blokkade optreden. Indien moeder en/of zuigeling behoren tot de groep die metoprolol langzaam metaboliseert, kunnen gehalten in melk en/of de blootstelling bij de zuigeling hoger uitvallen.

##### *Hydrochloorthiazide*

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk. Thiazides in hoge doseringen, die een hoge diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie verlagen. Het gebruik van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 wordt gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden.

#### Vruchtbaarheid

##### *Metoprolol*

Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten van metoprolol op de vruchtbaarheid bij de mens. In dierstudies werden geen effecten op de vruchtbaarheid gevonden.

##### *Hydrochloorthiazide*

In preklinische studies is geen effect van hydrochloorthiazide op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid gezien. Er zijn geen gegevens over mogelijke effecten op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Omdat soms duizeligheid of vermoeidheid optreden als gevolg van het gebruik van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5, moet worden uitgesloten dat deze bijwerkingen optreden alvorens men gaat rijden of machines gaat bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Hieronder volgen de bijwerkingen die gemeld zijn in klinische studies of bij routinegebruik. In veel gevallen is een verband met behandeling met metoprolol, hydrochloorthiazide of de combinatie van deze twee stoffen niet aangetoond. Voor de bijwerkingen wordt de volgende frequentieclassificatie 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 ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### Metoprolol

Gewoonlijk wordt metoprolol goed verdragen en bijwerkingen treden niet frequent op. In deze gevallen waren de bijwerkingen van voorbijgaande aard of verdwenen bij vermindering van de dosering.

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer zelden: trombocytopenie.

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: gewichtstoename.

##### *Psychische stoornissen*

Soms: depressie, verminderde concentratie, slaperigheid of slapeloosheid, nachtmerries

Zelden: nervositeit, angst, impotentie/seksuele dysfunctie

Zeer zelden: geheugenstoornis, verwarring, hallucinaties.

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: paresthesie, spierkramp

##### *Oogaandoeningen*

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

Niet bekend: choroïdale effusie



*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Zeer zelden: tinnitus.

*Hartaandoeningen*

Vaak: bradycardie, palpitaties

Soms: verergering van symptomen van hartfalen, eerstegraads hartblock, pericordiale pijn

Zelden: cardiale geleidingsstoornissen, cardiale aritmieën

*Bloedvataandoeningen*

Vaak: orthostatische hypotensie (zeer zelden met syncope), koude handen en voeten

Soms: oedeem

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

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: dyspnoe bij inspanning

Soms: bronchospasmen, ook bij patiënten zonder obstructieve longafwijkingen

Zelden: rhinitis.

*Maagdarmsstelselaandoeningen*

Vaak: misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie

Soms: braken

Zelden: droge mond.

*Lever- en galaandoeningen*

Zelden: leverfunctiestoornissen

Zeer zelden: hepatitis.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: huiduitslag (urticaria, psoriasiforme of dystrofische huidlesies), toegenomen transpiratie

Zelden: haaruitval

Zeer zelden: fotosensibiliteitsreacties, verergerde psoriasis.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen*

Zeer zelden: arthralgie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer zelden: Smaakstoornissen

Hydrochloorthiazide

De bijwerkingen treden meestal bij hogere doses op dan de dosis gebruikt in Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5. Volledigheidshalve volgen hieronder de bijwerkingen die dan eventueel zouden kunnen optreden.

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zelden: trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, aplastische anemie.

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Vaak: hyperurikemie, hyperglykemie, glucosurie, hypokaliëmie.

*Psychische stoornissen*

Zelden: slaapstoornissen, impotentie, depressies.

*Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: paresthesie.

*Oogaandoeningen*

Niet bekend: Acute myopie, acuut nauwe kamerhoek-glaucoom.

*Bloedvataandoeningen*

Soms: orthostatische hypotensie (kan worden versterkt door alcohol).

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Zeer zelden: Acute respiratory distress-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Soms: gebrek aan eetlust, maagirritatie, misselijkheid, braken, maagkrampen, diarree, obstipatie

Zelden: pancreatitis.

*Lever- en galaandoeningen*

Zelden: intrahepatische cholestase of geelzucht.

*Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: urticaria, exantheem, fotosensibiliteit

Zelden: necrotiserende vasculitis.

Niet bekend:

- systemische lupus erythematosus

- cutane lupus erythematosus

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zelden: idiosyncrasie.

*Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

\*Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

**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

#### *Metoprolol*

De meest voorkomende effecten in geval van een ernstige overdosering zijn: hypotensie, hartritme- en geleidingsstoornissen (bradycardie, AV-block, verbreed QRS-complex), daling van de cardiac output, bewustzijnsdaling tot coma en respiratoire insufficiëntie.

Als gevolg van een overdosering van een retardpreparaat dient men bedacht te zijn op het feit dat ernstige symptomatologie pas na langere tijd duidelijk kan worden.

#### *Hydrochloorthiazide*

Op de voorgrond staat het acute verlies van vloeistof en elektrolyten wat kan leiden tot duizeligheid, sufheid/bewustzijnsstoornissen, hypotensie en spierkrampen.

### Behandeling

Zorg moet worden verleend in een instelling die de juiste ondersteunende maatregelen, bewaking en toezicht kan bieden.

Indien gerechtvaardigd (bij verdenking op een ernstige intoxicatie en binnen 1 uur na inname), kan een maagspoeling worden uitgevoerd en/of geactiveerde kool worden toegediend. Bij verdenking op een ernstige intoxicatie na inname van een grote hoeveelheid van een retardpreparaat kan een totale darmlavage worden overwogen.

De initiële behandeling van bradycardie en hypotensie bestaat uit atropine en volumevergroting, zo nodig gevolgd door injectie van glucagon (gevolgd door intraveneuze infusie van glucagon) en intraveneuze toediening van catecholaminen (zoals dobutamine, norepinephrine). Bij onvoldoende effect kunnen fosfodiesterase III remmers worden toegevoegd. Intraveneus gebruik van  $\text{Ca}^{2+}$  kan ook worden overwogen, evenals hyperinsulinaemie/euglycaemie therapie.

Bij patiënten met een falende pompwerking, een intra-aortale ballonpomp of extracorporele circulatie overwegen.

Bronchospasme kan meestal worden hersteld met bronchusverwijders.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve beta-blokkers; ATC-code: C07B B02

#### Metoprolol

Metoprolol is een bèta1-selectieve (cardioselectieve) receptorblokkerende stof, zonder stimulerende werking op de bètareceptoren. Door deze eigenschappen is metoprolol geschikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris, hartritmestoornissen 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 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 pacemaker cellen, alsmede tot een verlaging van de supraventriculaire geleidingssnelheid. Metoprolol is derhalve effectief bij het onder controle brengen van de hartfrequentie bij supraventriculaire tachycardie. Bij patiënten met atriumfibrilleren of atriumfladderen verlaagt metoprolol de ventriculaire frequentie en vermindert de frequentie van ventriculaire extrasystolen. 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 bètareceptorblokkerende 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 bètareceptorblokkerende middelen kan een toename van de luchtwegweerstand worden opgeheven door aan de therapie bronchusverwijdende middelen toe te voegen die selectief de bèta2-receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline. Metoprolol 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 kan derhalve worden toegepast bij patiënten met diabetes mellitus.

#### Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide remt de actieve terugresorptie van Na<sup>+</sup>, vooral in het distale deel van de niertubulus en veroorzaakt daardoor een vermeerderde uitscheiding van Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> en water.

De renale uitscheiding van K<sup>+</sup> en Mg<sup>++</sup> neemt afhankelijk van de dosis toe; Ca<sup>+</sup> wordt daarentegen in sterkere mate opnieuw geresorbeerd. Na inname van de dosis begint de diuretische werking na ongeveer 2 uren en bereikt het maximum na ongeveer 6 uren. De diuretische werking kan 12 uren aanhouden. Een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide is reeds voldoende voor een diurese.

Hydrochloorthiazide verlaagt de bloeddruk bij patiënten met hypertensie. Het hartminuutvolume, het extracellulair volume en het plasmavolume nemen af. Bij een langdurige therapie vermindert de perifere vaatweerstand.

#### Metoprolol + hydrochloorthiazide

Een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide geeft een versterking van de bloeddrukdaling van 100 mg metoprolol als beide tegelijkertijd worden toegediend. Bij monotherapie met diuretica neemt het renine toe, metoprolol remt deze toename. Daarnaast daalt bij monotherapie met diuretica het serum K<sup>+</sup>, metoprolol remt deze afname.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50 000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een

aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Algemeen

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 is een vast combinatiepreparaat van twee stoffen met bloeddrukverlagende eigenschappen, namelijk metoprololsuccinaat en hydrochloorthiazide.

Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 is een tablet die bestaat uit een systeem met microgranules die metoprololsuccinaat bevatten en een hydrochloorthiazide laag. Elke microgranule is omhulde met een membraan die de vrijgifte van het metoprololsuccinaat regelt.

Na inname van Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 valt de tablet snel uiteen. Het hydrochloorthiazide wordt meteen en snel geabsorbeerd. De microgranules worden over een groot oppervlak van het maagdarmkanaal verdeeld. Metoprolol wordt in het gehele maagdarmkanaal goed geabsorbeerd, waardoor over een periode van 24 uur gelijkmatige serumconcentraties worden verkregen. Metoprololsuccinaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 95/12,5 mag niet worden stukgemaakt of gekauwd, maar moet als een heel of gehalveerd tablet met wat water worden ingenomen.

### Metoprolol

#### *Absorptie*

Metoprolol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd.

#### *Distributie*

Ten gevolge van het zogenaamde 'first pass' effect komt ongeveer 50% van een de dosis in de algemene circulatie.

#### *Eliminatie en biotransformatie*

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3-5 uur. Metoprolol wordt hoofdzakelijk in de lever omgezet in vrijwel onwerkzame bestanddelen. Slechts 5% van de dosis wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden.

### Hydrochloorthiazide

#### *Absorptie*

Hydrochloorthiazide wordt na orale toediening snel vanuit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid bedraagt 60-80%. De maximale plasmaspiegel wordt na ongeveer twee uur bereikt.

#### *Distributie en eliminatie*

Het verloop van de plasmaconcentratiecurve is gelijk aan andere hydrochloorthiazidepreparaten met snelle vrijgifte en kan derhalve individueel verschillen. De plasmaconcentratiecurve verloopt in twee stadia met een snelle daling tot ongeveer 10-12 uren na inname van de dosis, gevolgd door een terminale fase met een eliminatie halfwaardetijd van 8-10 uren.

### Metoprolol met verlengde afgifte + Hydrochloorthiazide

#### *Farmacokinetische/farmacodynamische relatie*

Er bestaat geen farmacokinetische interactie tussen metoprolol en hydrochloorthiazide, noch gegeven als vaste combinatie, noch gegeven in separate doseringen.

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

Geen vermeldenswaardige bijzonderheden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose (E460), crospovidone, hypromellose (E464), lactose monohydraat, macrogol 4000, magnesium stearaat (E470b), maïs zetmeel, polyacrylaat dispersie, colloïdaal siliciumdioxide (watervrij) (E551), sucrose, talk (E553b), titanium dioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

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

Bewaren beneden 25°C.

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

#### *PVC/PVDC-Al blisters*

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50, 90 en 100 tabletten met gereguleerde afgifte.

#### *Aclar-Al blisters*

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50, 90 en 100 tabletten met gereguleerde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29

1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 30620

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2005

Datum van laatste verlenging: 14 april 2015

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024