

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololsuccinaat Sandoz retard 25, tabletten met gereguleerde afgifte 23,75 mg
Metoprololsuccinaat Sandoz retard 50, tabletten met gereguleerde afgifte 47,5 mg
Metoprololsuccinaat Sandoz retard 100, tabletten met gereguleerde afgifte 95 mg
Metoprololsuccinaat Sandoz retard 200, tabletten met gereguleerde afgifte 190 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprololsuccinaat Sandoz retard 25:

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Metoprololsuccinaat Sandoz retard 50:

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Metoprololsuccinaat Sandoz retard 100:

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Metoprololsuccinaat Sandoz retard 200:

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

Hulpstoffen met bekend effect:

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

Hulpstoffen

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met gereguleerde afgifte.

Metoprololsuccinaat Sandoz 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 Sandoz 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

Volwassenen

- 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 tot 18 jaar

- Behandeling van hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hypertensie

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

Angina pectoris

De dosering is afhankelijk van de individuele behoefte, 100-200 mg eenmaal daags. Maximaal 2 tabletten Metoprololsuccinaat Sandoz retard 200 per dag.

Hartritmestoornissen

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg eenmaal daags. Zo nodig mag deze dosering worden verhoogd.

Hyperthyreoïdie

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg eenmaal daags. Zo nodig mag deze dosering worden verhoogd.

Migraine profylaxe

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg eenmaal daags .

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 Sandoz retard 200.

Kinderen en adolescenten

De aanbevolen startdosering voor kinderen ouder dan 6 jaar met hypertensie is eenmaal daags 0,5 mg/kg Metoprololsuccinaat Sandoz 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 (1,9 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 Sandoz retard wordt daarom niet aangeraden voor gebruik in deze leeftijdsgroep.

Wijze van toediening

Metoprololsuccinaat Sandoz 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 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 en 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 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel metoprolol in de gebruikelijke 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 Metoprololsuccinaat Sandoz retard worden behandeld kunnen, indien nodig, gelijktijdig bronchusverwijdende middelen, die selectief de β 2-receptoren stimuleren, zoals bv. 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 retard kleiner dan bij behandeling met niet-selectieve β -blokkers.

Evenals voor andere β -blokkers geldt dat Metoprololsuccinaat Sandoz retard 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 -Blokkeers dienen met grote voorzichtigheid te worden toegepast indien verergering van het ziektebeeld optreedt.

Als Metoprololsuccinaat Sandoz retard 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 Metoprololsuccinaat Sandoz retard 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.

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 tevoren de toediening van metoprolol worden beëindigd. Het kan gewenst zijn als premedicatie 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 β -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 inotropie 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.

Metoprololsuccinaat Sandoz bevat lactose.

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

Metoprololsuccinaat Sandoz bevat glucose

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

Metoprololsuccinaat Sandoz 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 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 linkerventrikelsufficiëntie (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 inhalatieanesthetica 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 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik").

Prostaglandinesynthetaseremmers

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

Insuline en orale anti-diabetica

Het bloedsuiker verlagende effect van insuline en orale bloedsuikerverlagende middelen kan door β -blokkers, met name niet-selectieve β -blokkers, worden versterkt. In zo'n geval moet de dosis van het orale bloedsuikerverlagende 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 neonat (met name hypoglykemie, 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 in 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 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 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

Metoprololsuccinaat Sandoz 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, palpities

Soms: verslechtering van symptomen van hartfalen, cardiogene shock bij patiënten met acuut myocard infarct, eerstegraads hartblock, 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.

Zelden: 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/seksuele disfunctie.

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- of 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.

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

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 laxerend middel).

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 stimulant 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

Metoprolol is een bèta₁-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 atriumfladderen verlaagt metoprolol de ventriculaire frequentie en vermindert de frequentie van ventriculaire extrasystolen. Voorts is metoprolol effectief bij het verminderen van de klinische verschijnselen bij hyperthyreoïdie.

Metoprolol verbetert de hartfunctie en voorkomt in sommige gevallen de noodzaak van harttransplantaties bij lichte tot matige decompensatio cordis (NYHA klasse II en III) bij patiënten met een idiopathische gedilateerde cardiomyopathie die reeds zijn ingesteld op de gebruikelijke behandeling. Bij deze patiënten verbeterde behandeling met metoprolol de kwaliteit van 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 bèta₂-receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline. Metoprolol oefent minder invloed uit op de insuline afgifte en de koolhydraatstofwisseling dan niet-selectieve. 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 kinderen (van 6 tot 16 jaar) met overwegend essentiële hypertensie is aangetoond dat Metoprololsuccinaat Sandoz 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 1,9 mmHg bij placebo. De daling van de diastolische bloeddruk was respectievelijk 3,1 ($p=0,655$), 4,9

($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) en 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 halfwaardetijd van metoprolol is gemiddeld 3,5 uur (zie Metabolisme en eliminatie). Daarom geeft een eenmaal daagse toediening en 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 halfwaardetijd 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.

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 Sandoz 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

Bewaren beneden 25°C.

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 Sandoz retard 25, 50, 100 en 200: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1 en 90 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

Geen bijzondere vereisten

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

RVG 32376 (25 mg),
RVG 32377 (50 mg),

RVG 32378 (100 mg),
RVG 32380 (200 mg).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 mei 2005

Datum van laatste verlenging: 12 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3 t/m 4.9: 8 januari 2025.