

Module 1.3.1.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprololtartraat Accord 50 mg Tabletten
Metoprololtartraat Accord 100 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING


Metoprololtartraat Accord 50 mg Tabletten
Elke tablet bevat 50 mg metoprololtartraat


Metoprololtartraat Accord 100 mg Tabletten
Elke tablet bevat 100 mg metoprololtartraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

50 mg tabletten – witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tablet met de opdruk  op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

100 mg tabletten – witte tot vaalwitte, ronde, biconvexe tabletten met de opdruk  op de ene kant en een breukstreep op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Hypertensie
- Angina pectoris
- Verschillende hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachycardie
- Onderhoudsbehandeling na een myocardinfarct
- Hyperthyreoïdie
- Migraine profylaxe

4.2. Dosering en wijze van toediening

De tabletten op een lege maag innemen.

Dosering

Hypertensie

De gebruikelijke dosering is 100 of 200 mg, bij voorkeur éénmaal daags als een enkele dosis in de ochtend of in verdeelde giften ('s ochtends en 's avonds). Maximaal 400 mg per dag. Indien nodig in combinatie met andere antihypertensiva.

Angina pectoris

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg per dag in verdeelde giften ('s ochtends en 's avonds). Maximaal 400 mg per dag. Zo nodig kunnen andere antihypertensiva toegevoegd worden.

Hartritmestoornissen

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg per dag in verdeelde giften ('s ochtends en 's avonds). Zonodig mag deze dosering worden verhoogd. Indien nodig kunnen andere antihypertensiva toegevoegd worden.

Myocardinfarct

Onderhoudstherapie

De orale behandeling kan worden gestart wanneer de patiënt hemodynamisch is gestabiliseerd. De onderhoudsdosering is metoprolol 100 mg tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds).

Migraine profylaxe

De gebruikelijke dosering is 100-200 mg per dag verdeeld over 1 of 2 doses 's ochtends en 's avonds.

Hyperthyreoïdie

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

Verminderde nierfunctie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen.

Kinderen

De ervaring bij kinderen is beperkt.

4.3 Contra-indicaties

Metoprolol is contra-indiceerd in geval van:

- Overgevoeligheid voor metoprololtartraat, andere bètablokkers of voor een of meerdere hulpstoffen.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Onbehandeld hartfalen (longoedeem, verminderde doorbloeding of hypotensie) en continue of periodieke behandeling die de hartcontractiliteit verhoogt (bèta-receptor-agonisme).
- Manifeste en klinisch significante sinusbradycardie (hartfrequentie < 50/min).
- ‘Sick-sinus’ syndroom (tenzij een permanente pacemaker is geplaatst).
- Cardiogene shock.
- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornis.
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg).
- Metabole acidose.
- Ernstige bronchiale astma of chronische obstructieve pulmonale aandoening.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (met uitzondering van MAO-B-remmers).

Metoprolol mag niet worden toegediend aan patiënten met een vermoed acuut myocardinfarct en een hartslag < 45 slagen/ minuut, een PQ-interval > 0,24 seconden of een systolische bloeddruk < 100 mmHg.

Bovendien is metoprolol gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen en een systolische bloeddruk die herhaaldelijk daalt tot onder 100 mmHg (onderzoek is vereist voordat met de behandeling wordt begonnen).

Gelijktijdige intraveneuze toediening van calciumblokkers van het type verapamil of diltiazem of andere anti-aritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd (uitzondering: behandeling op de intensive care).

Onbehandeld feochromocytoom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij astmatische patiënten moeten bètablokkers met voorzichtigheid worden toegediend. Als een astmatische patiënt aan het begin van de behandeling met metoprolol bèta₂-agonisten gebruikt (als tablet of inhalatie), moet de dosis van de bèta₂-agonist stabiel zijn en zonodig worden verhoogd. Metoprololtabletten met verlengde afgifte hebben minder invloed op de bèta₂-receptoren dan de gewone tabletvormen met bèta₁-selectieve bètablokkers.

Metoprolol kan het effect van de behandeling van diabetes verminderen en de symptomen van hypoglykemie maskeren. De kans op een stoornis van de koolhydraatstofwisseling of het maskeren van de symptomen van hypoglykemie is lager bij gebruik van de

metoprololtabletten met verlengde afgifte dan bij gebruik van de gewone tabletvormen met bèta1-selectieve bètablokkers, en significant lager dan bij gebruik van niet-selectieve bètablokkers.

In samenhang met de behandeling met metoprolol kunnen AV-geleidingsstoornissen in zeldzame gevallen verergeren (mogelijk atrioventriculair blok).

Metoprolol kan de symptomen van perifere vasculaire aandoeningen verergeren vanwege zijn antihypertensieve werking.

Als metoprolol wordt voorgeschreven aan patiënten met feochromocytoom moet vóór en tijdens de behandeling een alfablokker worden gegeven.

Bij patiënten met Prinzmetal-angina moeten β 1-selectieve middelen met voorzichtigheid worden gebruikt.

De behandeling met metoprolol kan de symptomen van thyrotoxicose maskeren.

Voorafgaand aan een chirurgische ingreep moet de anesthesioloog op de hoogte worden gesteld van het feit dat de patiënt bètablokkers gebruikt. Staken van de behandeling met bètablokkers tijdens een chirurgische ingreep wordt niet aanbevolen.

De behandeling met bètablokkers mag niet plotseling gestaakt worden. Als de behandeling gestaakt moet worden dient dit, indien mogelijk, geleidelijk plaats te vinden gedurende ten minste twee weken, waarbij de dosis geleidelijk gehalveerd wordt totdat de laagste dosis is bereikt, nl. een halve tablet met verlengde afgifte in de laagste sterkte (11,875 mg metoprololsuccinaat (overeenkomend met 12,5 mg metoprololtartraat)). De uiteindelijke dosis dient minimaal vier dagen te worden gebruikt voordat de behandeling volledig wordt gestaakt. Als de patiënt symptomen vertoont moet de dosering nog langzamer worden verlaagd. Plotseling staken van de bètablokkers kan het hartfalen verergeren en de kans op een myocardinfarct en plotseling overlijden vergroten.

Zoals alle bètablokkers kan metoprolol zowel de gevoeligheid voor allergenen als de ernst van anafylactische reacties vergroten. Behandeling met adrenaline geeft niet altijd het gewenste therapeutische effect bij patiënten die bètablokkers krijgen (zie ook rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen psoriasis opwekken of verergeren.

Tot op heden zijn er onvoldoende gegevens over het gebruik van metoprolol bij patiënten met hartfalen en onderstaande bijkomende factoren:

- Instabiel hartfalen (NYHA IV).
- Acuut myocardinfarct of instabiele angina pectoris gedurende de voorafgaande 28 dagen.
- Verminderde nierfunctie.
- Verminderde leverfunctie.
- Patiënten ouder dan 80 jaar.
- Patiënten jonger dan 40 jaar.

- Hemodynamisch significante hartklepaandoeningen.
- Hypertrofe obstructieve cardiomyopathie.
- Tijdens of na een hartoperatie binnen vier maanden voorafgaand aan de behandeling met metoprololsuccinaat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties:

Als sympathische ganglionblokkers tegelijk met andere bètablokkers (bv. oogdruppels) of MAO-remmers worden toegediend moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden.

Als de gelijktijdige behandeling met clonidine gestaakt wordt moet de behandeling met de bètablokker een aantal dagen eerder worden gestaakt.

De patiënt moet gecontroleerd worden op elke vorm van negatieve inotrope en chronotrope effecten als metoprolol tegelijk met calciumblokkers van het type verapamil of diltiazem of met anti-aritmica wordt toegediend. Calciumblokkers van het type verapamil mogen niet intraveneus worden toegediend aan patiënten die bètablokkers krijgen.

Klasse I anti-aritmica: Klasse I anti-aritmica en bètareceptorblokkers hebben negatief inotrope effecten die ernstige hemodynamische bijwerkingen kunnen veroorzaken bij patiënten met een verminderde functie van de linker ventrikel. De combinatie moet ook vermeden worden bij sick-sinussyndroom en pathologische AV-geleidingsstoornissen. De interactie met disopyramide is het best gedocumenteerd.

Bij patiënten die bètablokkers krijgen kan inhalatie van anesthetica de bradycardie als gevolg van de bètablokkers versterken.

Metoprolol kan het effect van gelijktijdig toegediende bloeddrukverlagers versterken.

Als metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathomimetica tegelijk worden toegediend kan de bloeddruk significant stijgen.

Er kan een aanzienlijke daling van de hartslag en de hartgeleiding optreden bij gelijktijdige behandeling met metoprolol en reserpine, alfa-methyldopa, clonidine, guanfacine en hartglycosiden.

Patiënten die tegelijk met andere bèta-adrenerge antagonisten (bv. timolol oogdruppels) behandeld worden moeten onder zorgvuldig medisch toezicht gehouden worden.

Metoprolol kan de symptomen van hypoglykemie, vooral tachycardie verminderen. Bètareceptorblokkers kunnen de insulineafgifte bij type II diabetes remmen. De bloedsuikerspiegel dient regelmatig bepaald te worden en de behandeling met antidiabetica (insuline en orale antidiabetica) moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Gelijktijdig gebruik van indometacine of een andere remmer van de prostaglandinesynthese kan het antihypertensieve effect van bètablokkers verminderen.

Als een patiënt onder bepaalde omstandigheden adrenaline krijgt tijdens de behandeling met bètablokkers, hebben cardioselectieve bètablokkers een significant geringere invloed op de bloeddruk dan niet-selectieve bètablokkers.

Het effect van adrenaline bij de behandeling van anafylactische reacties kan verminderd zijn bij patiënten die bètablokkers krijgen (zie ook rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties:

Enzyminducerende of –remmende geneesmiddelen kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol beïnvloeden. Rifampicine verlaagt de plasmaconcentratie van metoprolol, terwijl cimetidine, alcohol en hydralazine de plasmaconcentratie kunnen verhogen. Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, gemetaboliseerd door het hepatisch enzym cytochroom (CYP) 2D6 (zie ook rubriek 5.2). Middelen met een remmend effect op CYP 2D6, bv. selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) zoals paroxetine, fluoxetine en sertraline, difenhydramine, hydroxychloroquine, celecoxib, terbinafine, neuroleptica (bv. chloorpromazine, triflupromazine, chloorprotixeen) en mogelijk ook propafenon, kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen.

Ook is een remmend effect op CYP 2D6 gemeld van amiodaron en kinidine (anti-aritmica).

De klaring van andere geneesmiddelen (zoals lidocaïne) kan door metoprolol verminderd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Aangezien er geen goed gecontroleerd onderzoek is gedaan naar het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen mag metoprolol alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor het embryo of de foetus.

Bètablokkers verminderen de placentaire perfusie en kunnen foetale sterfte en premature geboorte veroorzaken. Na langdurige behandeling van zwangere vrouwen met een lichte tot matige hypertensie is intra-uteriene groeivertraging waargenomen. Van bètablokkers is gemeld dat ze de baring kunnen verlengen en bradycardie bij de foetus en pasgeborene kunnen veroorzaken. Er is ook hypoglykemie, hypotensie, toegenomen bilirubinemie en een verminderde respons op anoxie bij pasgeborenen gemeld. De behandeling met metoprolol dient 48-72 uur vóór de uitgerekende geboortedatum gestaakt te worden. Als dit niet mogelijk is moet de pasgeborene gedurende 48-72 uur na de geboorte gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van bètablokkering (bv. hart- en longcomplicaties).

Bij dieren vertonen bètablokkers geen teratogene activiteit, maar er is wel een verminderde doorbloeding in de navelstreng, groeivertraging, verminderde ossificatie en een verhoogd aantal gevallen van foetale en postnatale sterfte waargenomen.

Borstvoeding:

De concentratie metoprolol in moedermelk is ongeveer driemaal zo hoog als die in het maternale plasma. Ook al lijkt de kans op bijwerkingen bij de zuigeling gering te zijn na

toediening van therapeutische doseringen van het geneesmiddel (behalve bij degenen met een verminderde metabole capaciteit), dan moeten zuigelingen toch gecontroleerd worden op symptomen van bètablokkering.

Vruchtbaarheid

Gegevens over de vruchtbaarheid duiden niet op bijzonderheden.

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

Metoprololtraat heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Voordat de patiënt gaat autorijden of machines bedienen moet hij/zij aandacht besteden aan de invloed die metoprolol op hem/haar heeft, aangezien tijdens de behandeling met metoprolol duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden. Deze effecten kunnen versterkt worden bij gelijktijdig gebruik van alcohol of na overschakelen naar een ander geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn meestal licht en van voorbijgaande aard. Onderstaande bijwerkingen traden op bij klinisch onderzoek of klinisch gebruik, vooral met metoprololtraattabletten. In veel gevallen kon geen causaal verband met metoprolol worden vastgesteld.

	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ en < 1/10)	Soms ($\geq 1/1000$ en < 1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$ en < 1/1000)	Ze er zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet beoordeeld worden uit de beschikbare gegevens)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen					Trombocytopenie , leukopenie
Endocriene aandoeningen				Verslechtering van latente diabetes mellitus	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Gewichts- toename		
Psychische stoornissen			Depressie, concentratie- problemen, slaperigheid of slapeloosheid, nachtmerries	Nervositeit , angst	Vergeetachtighei d of verminderd geheugen, verwardheid, hallucinaties, persoonlijkheids- veranderingen (bv. Stemmings- wisselingen)

Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn	Paresthesie		
Oogaandoeningen				Gezichtsstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis	
Evenwichtsorganen					Tinnitus, gehoorproblemen
Hartaandoeningen		Bradycardie, evenwichtsstoornissen (zeer zelden gepaard gaand met syncope), palpitaties	Tijdelijke verergering van symptomen van hartfalen, eerstegraads atrioventriculair blok precordiale pijn	Functionele hartsymptomen, hartaritmie, geleidingsstoornissen	
Bloedvataandoeningen	Uitgesproken bloeddruk-daling en orthostatische hypotensie, zeer zelden met syncope	Koude handen en voeten			Necrose bij patiënten met ernstige perifere vaatstoornissen voorafgaande aan de behandeling,

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 en < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 en < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 en < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet beoordeeld worden uit de beschikbare gegevens)
					verergering van claudicatio intermittens of het syndroom van Raynaud
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Functionele dyspnoe	Bronchospasmen	Rhinitis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie	Braken	Droge mond	Smaakstoornissen
Lever- en galenaandoeningen				Abnormale leverfunctietestwaarden	Hepatitis

Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash (op psoriasis lijkende urticaria en dystrofische cutane laesies), toegenomen zweten	Haaruitval	Milde overgevoeligheds- reacties, verergering van psoriasis, op psoriasis lijkende dermatologische veranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierkrampen		Artralgie, spierzwakte
Voortplantingsstelsel- en borstaandoening				Impotentie en andere seksuele stoornissen, induratio penis plastica (syndroom van Peyronie)	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid		Oedeem		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen:

Overdosering van metoprolol kan ernstige hypotensie veroorzaken, evenals sinusbradycardie, atrioventriculair blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasmen, bewustzijnsverlies (zelfs coma), misselijkheid, braken of cyanose.

De symptomen kunnen verergeren door gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten.

De eerste tekenen van overdosering ontstaan binnen 20 minuten tot 2 uur na inname van het geneesmiddel.

Behandeling:

Actieve kool, zonodig maagspoeling. Bij ernstige hypotensie, bradycardie of risico van hartfalen dient de patiënt intraveneus een bèta1-agonist (bv. prenalterol) te krijgen met tussenpozen van 2-5 minuten of als continue infusie, totdat het gewenste effect is verkregen. Als geen selectieve bèta1-agonist beschikbaar is kan dopamine gebruikt worden.

Ook kan atropinesulfaat toegediend worden (0,5-2,0 mg intraveneus) om de nervus vagus te blokkeren.

Als het gewenste effect niet wordt bereikt kan een ander sympathomimeticum worden gebruikt, bv. dobutamine of noradrenaline.

Ook kan 1-10 mg glucagon worden toegediend. Het kan nodig zijn een pacemaker te gebruiken. Ter voorkoming van bronchospasmen kan intraveneus een bèta2-agonist worden toegediend.

Let op! De doseringen die nodig zijn voor behandeling van overdosering zijn veel hoger dan de therapeutische doses die meestal worden gebruikt, aangezien de bètablokker de bètareceptoren heeft geblokkeerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: β_1 -selectieve β -blokker

ATC code: C07AB02

Metoprolol is een β_1 -selectieve β -blokker; het blokkeert β_1 -receptoren in doses die veel lager zijn dan doseringen die nodig zijn om β_2 -receptoren te blokkeren.

Door deze eigenschappen is metoprolol geschikt voor de behandeling van hypertensie, angina pectoris, hartritmestoornissen, hyperthyreoïdie, matige tot ernstige decompensatio cordis bij patiënten met een idiopatische 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 reïnfartering of plotselinge dood.

Metoprolol heeft een niet-significant membraan-stabiliserend effect en het vertoont geen partiëel agonistische activiteit.

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

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

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

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

Effect bij hypertensie

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.

Een kortdurende (een paar uur) en klinisch niet-significante toename van de perifere weerstand kan worden waargenomen na het instellen van de metoprololbehandeling. Bij langdurige behandeling kan de totale perifere weerstand verminderd worden als gevolg van een ommekeer in de hypertrofie van de arteriële vaatweerstand.

Het is aangetoond dat langdurige antihypertensieve behandeling met metoprolol een vermindering geeft van hypertrofie van het linkerventrikel en dat het de diastolische functie van het linkerventrikel verbetert.

Effect bij angina pectoris

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

Effect op het hartritme

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 geleidingsnelheid. 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 het de frequentie van ventriculaire extrasystolen.

Effect op myocardinfarct

Het is aangetoond dat lange termijnbehandeling met metoprolol in doses van 200 mg per dag, in verdeelde doses ('s ochtends en 's avonds) de kans op overlijden (inclusief sudden death) en de kans op een re-infarct (ook bij patiënten met diabetes mellitus) kan verminderen. Metoprolol verlaagt de mortaliteit bij patiënten met een vermoeden van of een vastgesteld myocardinfarct voornamelijk als gevolg van een vermindering van de kans op sudden death.

Dit effect wordt verondersteld gedeeltelijk het gevolg te zijn van het voorkomen van ventrikelfibrilleren.

Het wordt verondersteld dat het anti-fibrillerende effect het gevolg is van een tweevoudig mechanisme: een vagaal effect binnen de bloed-hersenbarrière dat een positieve invloed heeft op de elektrische stabiliteit van het hart, en een direct sympathisch anti-ischemisch effect op het hart met een positieve invloed op de contractiliteit, hartslag en bloeddruk. Bij zowel vroege als late interventie wordt vermindering van de mortaliteit bereikt bij patiënten met een hoog risico als voorafgaande cardiovasculaire aandoeningen of bij patiënten met diabetes mellitus.

Het is ook aangetoond dat metoprolol het risico op niet-fatale re-infarcten van het myocard kan verminderen.

Effect bij migraine

Metoprolol heeft een profylactisch effect bij de behandeling van migraine.

Effect bij hyperthyreoïdie

Voorts is metoprolol effectief bij het verminderen van de klinische verschijnselen bij hyperthyreoïdie.

In therapeutische doses oefent metoprolol minder invloed uit op de perifere circulatie en de bronchiale musculatuur dan de niet-cardioselectieve β -receptorblokkerende middelen. Metoprolol kan derhalve toegepast worden bij patiënten met astma bronchiale. Metoprolol kan soms de luchtwegweerstand bij deze patiënten doen toenemen.

In tegenstelling tot de behandeling met niet-cardioselectieve β -receptorblokkerende middelen kan een toename van de luchtwegweerstand worden opgeheven door aan de therapie bronchusverwijdende middelen toe te voegen die selectief de β_2 -receptoren stimuleren zoals b.v. terbutaline.

Metoprolol oefent minder invloed uit op de insulineafgifte en de koolhydraatstofwisseling dan de niet-selectieve β -blokkers. Het wijzigt de cardiovasculaire reactie op hypoglykemie nagenoeg niet en verlengt evenmin de herstelfase na een hypoglykemie. Metoprolol kan derhalve toegepast worden bij patiënten met diabetes mellitus.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Metoprolol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Binnen het therapeutische doseringsbereik nemen de plasmaconcentraties lineair toe in relatie tot de dosering. Piekplasmaspiegels worden na ongeveer 1,5-2 uur bereikt. Hoewel het plasmaprofiel een bredere inter-individuele variabiliteit vertoont, blijkt deze per individu goed reproduceerbaar te zijn. Ten gevolge van een uitgebreid 'first pass' effect is de biologische beschikbaarheid na een enkele orale dosis ongeveer 50%. Na herhaalde toediening neemt het systemisch beschikbare deel van de dosis toe tot ongeveer 70%. Bij inname met voedsel neemt de systemische beschikbaarheid van een orale dosis toe met ongeveer 30-40%. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ca 5-10%.

Metabolisme en eliminatie

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

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

In vergelijking tot jongeren vertoont de farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen geen significante verschillen. Nierfunctiestoornissen hebben nagenoeg geen invloed op de biologische beschikbaarheid van metoprolol.

Echter, de uitscheiding van metabolieten is verminderd. Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van minder dan 5 ml/min, werd een significante accumulatie van metabolieten waargenomen. Deze accumulatie van metabolieten geeft echter geen toename van de β -blokkade.

De farmacokinetiek van metoprolol wordt minimaal beïnvloed door verminderde leverfunctie. Echter, bij patiënten met ernstige levercirrose en een portacava-shunt kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol toenemen en de totale klaring verminderd zijn. Patiënten met een portacava anastomose hadden een totale klaring van ongeveer 0,3 liter/min en AUC-waarden die 6 keer hoger waren in vergelijking tot gezonde personen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere relevante preklinische gegevens dan degene die al in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken zijn genoemd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, gelatine, natriumzetmeelglycollaat, colloïdaal gehydrateerd siliciumdioxide, stearinezuur (plantaardig)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren

In de originele verpakking bewaren

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in PVC/Alu of PVC/PVdC-Alu blisters. Het doosje bevat 30, 60 of 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht

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

Metoprololtartraat Accord 50 mg Tabletten – RVG 57170
Metoprololtartraat Accord 100 mg Tabletten – RVG 57171

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 1990
Datum van laatste hernieuwing: 28 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 11 maart 2019