

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprolol Sandoz 95 mg tabletten met verlengde afgifte
Metoprolol Sandoz 190 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprolol Sandoz 95 mg tabletten met verlengde afgifte:
elke tablet bevat 95 mg metoprololsuccinaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 7,11 mg lactose (als monohydraat), tot 37,25 mg sucrose en tot 2,04 mg glucose.

Metoprolol Sandoz 190 mg tabletten met verlengde afgifte:
elke tablet bevat 190 mg metoprololsuccinaat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 10,26 mg lactose (als monohydraat), tot 74,51 mg sucrose en tot 4,07 mg glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Metoprolol Sandoz 95 mg tabletten met verlengde afgifte: langwerpige, lichtgele tabletten met een breukstreep aan beide kanten.

Metoprolol Sandoz 190 mg tabletten met verlengde afgifte: langwerpige, witte tabletten met een breukstreep aan beide kanten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Arteriële hypertensie: in die indicatie werd een daling van de sterfte aan hart- en vaatandoeningen en coronairlijden (met inbegrip van plotselinge dood) waargenomen.
- Angina pectoris: basisbehandeling.
- Hartritme stoornissen (vooral bij patiënten zonder organische hartaandoeningen):
 - Supraventriculaire tachycardie;
 - Atriale fibrillatie: om het ventrikelritme te vertragen;

- Ventriculaire extrasystolen.
- Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct (als er geen tekenen van ventrikelsufficiëntie zijn).
- Hyperthyreoïdie (symptomatische medicatie).
- Hyperkinetisch hart (functionele hartstoornissen met hartkloppingen van sympathische oorsprong).
- Profylactische behandeling van migraine.

Kinderen en adolescenten van 6-18 jaar

Behandeling van hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De tabletten Metoprolol Sandoz zijn bestemd voor dagelijkse toediening eenmaal per dag, bij voorkeur 's ochtends, bij de maaltijd. Ze mogen worden gedeeld, maar ze mogen niet worden gekauwd of geplet; ze moeten worden ingeslikt met een glas water. De dosering wordt bij elke patiënt afzonderlijk aangepast naargelang van de respons. Om na te gaan of de bètareceptoren voldoende geblokkeerd zijn, mag men zich niet baseren op de hartfrequentie in rust, maar alleen op de hartfrequentie bij inspanning. Plotselinge stopzetting van de behandeling kan leiden tot ernstige angor, infarct en ventrikelfibrillatie, vooral in geval van ischemisch hartlijden. Doorgaans worden de volgende doseringen aanbevolen:

Hypertensie

Volwassenen

De startdosering is ½ of 1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg eenmaal per dag 's ochtends. Als de patiënt niet op die dosering reageert, mag de dosering worden verhoogd tot 2 tabletten Metoprolol Sandoz 95 mg (of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg) eenmaal per dag en/of kan Metoprolol Sandoz worden gecombineerd met een diureticum en/of een perifere vasodilatator.

Het is bewezen dat een langdurige bloeddrukverlagende behandeling met 100-200 mg metoprolol per dag de totale sterfte (met inbegrip van de incidentie van plotselinge dood) en de incidentie van coronaire accidenten verlaagt bij patiënten met hypertensie.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen startdosering bij patiënten ≥ 6 jaar met hypertensie is Metoprolol Sandoz 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat) eenmaal per dag. De uiteindelijk toegediende dosering in milligram moet de berekende dosering in mg/kg zo dicht mogelijk benaderen. Bij patiënten die niet reageren op 0,5 mg/kg, kan de dosering worden verhoogd tot 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinaat), maar niet meer dan 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinaat). Bij patiënten die niet reageren op 1,0 mg/kg, mag de dosering worden verhoogd tot een maximale dagdosering van 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinaat). Doseringen hoger dan 200 mg (190 mg metoprololsuccinaat) eenmaal per dag zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

De veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen < 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Daarom wordt Metoprolol Sandoz niet aanbevolen in die leeftijdsgroep.

Angina pectoris

1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg eenmaal per dag 's ochtends. In ernstige gevallen wordt de dosering verhoogd. Zoals met alle bètablokkers moet de dosering geleidelijk worden verlaagd over een periode van 2 weken voor de behandeling wordt

stopgezet (zie ook rubriek 4.4). Daarbij worden halve tabletten van Metoprolol Sandoz 95 mg gebruikt. Een plotselinge stopzetting van de medicatie kan leiden tot een verslechtering van de toestand van de patiënt, vooral in geval van myocardischemie.

Hartritmestoornissen

Naargelang van de ernst van de symptomen 1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg eenmaal per dag 's morgens. In ernstige gevallen kan de dosering zo nodig worden verhoogd.

Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct

Tijdens de acute fase van een myocardinfarct kan de behandeling worden gestart met intraveneuze toediening van metoprolol. In de studies tot nog toe werd aangetoond dat een onderhoudsbehandeling met 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg per dag 's morgens efficiënt is gedurende minstens 1 jaar. Men moet bedacht blijven op bijwerkingen (bradycardie, hypotensie, eerstegraads AV blok, hartdecompensatie), die bij sommige patiënten kunnen optreden.

Hyperthyreoïdie (symptomatische medicatie)

Naargelang van de ernst van de symptomen 1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg per dag 's morgens. Zo nodig mag de dosering worden verhoogd tot 4 tabletten Metoprolol Sandoz 95 mg (of 2 tabletten Metoprolol Sandoz 190 mg) per dag 's morgens.

Hyperkinetisch hart

Naargelang van de ernst van de symptomen 1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg per dag 's morgens.

Profylactische behandeling van migraine

1 tablet Metoprolol Sandoz 95 mg of 1 tablet Metoprolol Sandoz 190 mg per dag 's morgens. Ergotamine en de pijnstillers, die worden gebruikt om de migraineaanvallen te verlichten, mogen worden gebruikt tijdens een profylactische behandeling met Metoprolol Sandoz.

Opmerking in verband met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie, vooral in geval van cirrose, moet de behandeling worden gestart met de helft van de aangeduide dosering en moet de dosering daarna progressief worden verhoogd tot het gewenste effect wordt verkregen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor metoprolol en verwante derivaten of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen; overgevoeligheid voor andere bètablokkers (er kan kruisgevoeligheid tussen bètablokkers optreden).
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok
- Uitgesproken sinusbradycardie
- Sinusknoopziekte (tenzij een permanente pacemaker werd aangebracht)
- Cardiogene shock
- Ernstige perifere vaataandoeningen
- Patiënten met instabiele gedecompenseerde hartinsufficiëntie (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) en patiënten met continue of intermitterende behandeling met inotropische agonisten van de bèta-receptoren
- Op basis van de huidige klinische ervaring is Metoprolol Sandoz niet aangewezen bij patiënten met een myocardinfarct als de hartfrequentie lager is dan

- 45 slagen/min, het PQ interval groter dan 0,24 sec, de systolische druk lager dan 100 mm Hg en/of in geval van een ernstige hartinsufficiëntie.
- Bronchospastische aandoeningen zijn een relatieve contra-indicatie, zoals voor andere selectieve bètablokkers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de behandeling van patiënten met hypertensie en met obstructieve longaandoeningen of bronchospastische aandoeningen, moet doorgaans een gelijktijdige behandeling met een bèta-2-mimeticum worden toegediend. Wegens de cardioselectiviteit mag Metoprolol Sandoz aan deze patiënten worden toegediend, waarbij evenwel de laagste dosis moet worden voorgeschreven die nog werkzaam is. Beta-2-mimetische bronchodilatoren behouden hun werkzaamheid bij behandeling met Metoprolol Sandoz en de posologie kan zo nodig worden aangepast. Voorzichtigheid blijft evenwel noodzakelijk hoewel het gevaar voor interferentie van Metoprolol Sandoz met bèta-2-receptoren minder is dan met cardioselectieve bètablokkers in de vorm van conventionele tabletten. Ook het gevaar voor interferentie met het koolhydraatmetabolisme of voor het maskeren van hypoglykemie lijkt geringer dan bij een behandeling met cardioselectieve bètablokkers in de vorm van conventionele tabletten en veel geringer dan bij een behandeling met niet-cardioselectieve bètablokkers.

Deze voordelen maken evenwel een zekere voorzichtigheid niet overbodig: bij insulinedependente diabetici moet de behandeling met een lage dosis worden gestart (½ tablet met verlengde afgifte Metoprolol Sandoz 95 mg per dag, 's ochtends) waarna de dosis verhoogd mag worden in functie van de toestand van de patiënt.

Metoprolol Sandoz mag niet worden toegediend aan patiënten met hartinsufficiëntie behalve als deze met digitalis en/of diuretica worden behandeld. De toename van de contractiliteit van het myocard door digitalisering wordt niet beïnvloed door Metoprolol Sandoz.

In zeer zeldzame gevallen kan een verergering van een bestaande matige stoornis van de atrioventriculaire geleiding (met mogelijke evolutie naar een AV-blok) optreden.

In geval een bradycardie erger wordt, moet de posologie van Metoprolol Sandoz verminderd worden of moet de behandeling geleidelijk onderbroken worden.

Metoprolol kan de symptomen verergeren die gepaard gaan met stoornissen van de perifere arteriële circulatie vooral door zijn bloeddrukverlagende werking.

Als Metoprolol Sandoz voorgeschreven wordt aan een patiënt met een feochromocytoom, moet een gelijktijdige behandeling met een alfablokker worden voorgeschreven.

In geval van levercirrose kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol toegenomen zijn.

Bij patiënten behandeld met bètablokkers kan een anafylactische shock ernstigere vormen aannemen. Hoewel met Metoprolol Sandoz geen enkel geval van een oculomucocutaan syndroom van het type practolol werd waargenomen, blijft voorzichtigheid noodzakelijk wegens het feit dat met vrijwel alle bètablokkers reacties van immunologische aard werden waargenomen.

Het plotse stopzetten van een behandeling met bètablokkers is gevaarlijk, vooral bij patiënten met een hoog risico, en moet dan ook vermeden worden. Als het stopzetten van de behandeling met Metoprolol Sandoz evenwel noodzakelijk is, moet dit zoals voor elke bètablokker geleidelijk gebeuren, d.w.z. over een periode van ten minste 2 weken en onder medisch toezicht. Daartoe moet de dosis bij elke stap geleidelijk met de helft verminderd worden. In geval van symptomen wordt aanbevolen de behandeling langzamer stop te zetten. Een plots stopzetten van de behandeling, vooral in aanwezigheid van ischemische cardiopathie, kan tot een plotse verergering

van het klinische beeld leiden. Het plotse stopzetten van een behandeling met bètablokkers kan de chronische hartinsufficiëntie verergeren en het risico voor myocardinfarct en plotse dood vergroten.

In geval van een chirurgische ingreep bij patiënten die met Metoprolol Sandoz worden behandeld, moet een anaestheticum met zo gering mogelijke negatieve inotrope eigenschappen worden gebruikt. Als om dwingende redenen de behandeling met Metoprolol Sandoz in het vooruitzicht van een operatie moet worden gestopt, moet de derving geleidelijk gebeuren en zo mogelijk ten minste 48 uur vóór de narcose beëindigd zijn.

Het moet eveneens voorkomen worden om patiënten die een niet-cardiale operatie moeten ondergaan acuut op een hoge dosis metoprolol in te stellen aangezien dit in verband is gebracht met bradycardie, hypotensie en beroerte inclusief fatale uitkomsten bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

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

Metoprolol Sandoz bevat sucrose en glucose. 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

Gewenste interacties

- Arteriële hypertensie: diuretica en/of perifere vasodilatoren.
- Angina pectoris: nitraten. Nitroglycerine kan het antihypertensieve effect van Metoprolol Sandoz versterken.
- Hyperthyroïdie: specifieke antithyroïdale medicatie.
- Migraine: ergotamine en analgetica gebruikt voor de verlichting van migraine-aanvallen.
- In geval van hartinsufficiëntie is een voorafgaandelijke behandeling met digitalis en/of diuretica noodzakelijk. Metoprolol Sandoz heeft geen invloed op de werking van digitalis op de contractie van het myocard. Toch moet rekening worden gehouden met het feit dat deze beide geneesmiddelen de AV-geleiding verminderen en dat de mogelijkheid van AV-dissociatie dus bestaat. Lichte cardiovasculaire complicaties kunnen zich eveneens voordoen, met sufheid, syncopale neiging en bradycardie.

Ongewenste interacties

- Verapamil: gelijktijdig gebruik, vooral langs intraveneuze weg, is gecontra-indiceerd want dit kan tot hypotensie, bradycardie en zelfs asystolie leiden. Met diltiazem bestaat een gevaar voor bradycardie. De interacties tussen Metoprolol Sandoz en de andere calciumantagonisten stellen minder grote problemen. Toch moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een bijkomend antihypertensief effect.
- Geneesmiddelen die de adrenerge tonus verhogen (bv. MAO-inhibitoren): deze combinatie is te vermijden gezien de invloed van deze geneesmiddelen op het metabolisme van de catecholaminen.
- Orale antidiabetica: de posologie moet eventueel worden aangepast bij behandeling met bètablokkers (zie ook rubriek 4.4).

- Bij het stopzetten van een combinatietherapie van Metoprolol Sandoz en clonidine moet men er voor zorgen Metoprolol Sandoz enkele dagen vroeger te stoppen dan clonidine, wegens het gevaar voor potentiëring van het rebound-effect op de bloeddruk bij het stopzetten van clonidine.
- Inhalatie-anaesthetica zoals ether, halothaan, trichloorethyleen of chloroform: gevaar voor bloeddrukval, bradycardie en versterking van het cardiodepressieve effect. In geval van een chirurgische interventie, dient de anesthesist te worden gewaarschuwd (zie ook rubriek 4.4).
- Anti-arrhythmica van het type kinidine of amiodaron: bètablokkers kunnen de negatieve inotrope en dromotrope effecten versterken. Andere anti-arrhythmica: waakzaamheid is vereist ten aanzien van de mogelijke negatieve inotrope en chronotrope effecten.
- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen kunnen het anti-hypertensieve effect verminderen door water- en zoutretentie.
- Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met andere geneesmiddelen die het hartritme doen dalen zoals sphingosine-1-fosfaatreceptor modulators (waaronder fingolimod), kan additief verlagend effect veroorzaken op het hartritme.
- Gelijktijdig gebruik van bètablokkers met andere geneesmiddelen die de bloeddruk doen dalen zoals aldesleukine, kan leiden tot een verhoogd hypotensief effect.
- Patiënten die tegelijk met een blokker van de sympathische ganglia of met andere bètablokkers worden behandeld (bv. in oogdruppels), moeten nauwgezet worden gevolgd.
- Metoprolol is een metabool substraat voor het cytochroom P450 isoënzyme CYP2D6. Enzyminducerende en enzyminhiberende geneesmiddelen kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol beïnvloeden. De plasmaconcentratie van metoprolol kan verhoogd zijn wanneer men gelijktijdig substanties inneemt die gemetaboliseerd of geïnhibeerd worden door CYP2D6, bv. antiaritmica (bv. amiodaron, flecaïnide, propafenon), antihistaminica (bv. defenhydramine), histamine 2-receptorantagonisten (bv. cimetidine), antidepressiva (clomipramine, selectieve serotonine re-uptake inhibitoren), antipsychotica (haloperidol) en COX 2-inhibitoren (celecoxib). De plasmaconcentratie van metoprolol wordt verlaagd door rifampicine en kan verhoogd worden door alcohol en hydralazine.
- Als in bepaalde omstandigheden adrenaline wordt toegediend aan patiënten behandeld met bètablokkers, interfereren cardioselectieve bètablokkers veel minder met de regulatie van de bloeddruk dan niet-cardioselectieve bètablokkers.
- Metoprolol kan de klaring van andere geneesmiddelen (bv. lidocaine) verminderen.
- Gelijktijdige toediening van digitale glycosiden met bèta-blokkers, kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen en bradycardie induceren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zodra de diagnose van zwangerschap bevestigd is, moeten vrouwen onmiddellijk de arts inlichten.

Zwangerschap

Metoprolol Sandoz mag alleen op formele indicatie tijdens de zwangerschap, de bevalling en de periode van borstvoeding worden toegediend. In voorkomend geval moet erover gewaakt worden dat de foetus, de pasgeborene of de zuigeling geen bijwerkingen van bètablokkers vertoont (bv. vertraging van het hartritme).

Borstvoeding

In geval van borstvoeding lijkt de hoeveelheid metoprolol die met de moedermelk wordt ingenomen verwaarloosbaar ten aanzien van het bèta-blokkerend effect als de moeder behandeld wordt met doses metoprolol binnen de normale therapeutische marge.

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

Bètablokkers kunnen een negatieve invloed hebben op de mogelijkheid om een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Metoprolol Sandoz (metoprololsuccinaat) wordt goed verdragen en de bijwerkingen zijn doorgaans licht en omkeerbaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies of tijdens normale behandelingen, meestal met metoprololtartraat. Doorgaans kon geen causaal effect met metoprolol worden vastgesteld. De frequenties aan bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie, palpities

Soms: verergering van de symptomen van hartinsufficiëntie, cardiogene shock bij patiënten met een acuut hartinfarct*, cardiaal blok van de eerste graad, precordiale pijn

Zelden: stoornissen van de hartgeleiding, hartritmestoornissen

*Toegenomen frequentie met 0,4% in vergelijking met placebo in een studie met 46 000 patiënten met acuut hartinfarct waar de frequentie aan cardiogene shock 2,3% bedroeg in de metoprolol groep en 1,9% in de placebo groep, bij de subgroep van patiënten met een lage "shock risk index". De "shock risk index" werd gebaseerd op het absolute risico van shock bij elke individuele patiënt afgeleid van leeftijd, geslacht, tijd, "Killip klasse", bloeddruk, hartritme, abnormaal ECG en verleden van hypertensie. De patiëntengroep met een lage "shock risk index" stemt overeen met patiënten bij wie metoprolol aangewezen is voor de behandeling van acuut hartinfarct.

Bloedvataandoeningen

Vaak: posturale stoornissen (zeer zelden gepaard gaand met syncope), koude handen en voeten

Soms: oedeem

Zeer zelden: gangreen bij patiënten met reeds ernstige perifere circulatiestoornissen

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: sufheid, hoofdpijn

Soms: paresthesie, spierkrampen

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: nausea, abdominale pijn, diarree, constipatie

Soms: braken

Zelden: droge mond

Zeer zelden: smaakstoornissen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie

Lever- en galaandoeningen

Zelden: afwijkingen van de levertests

Zeer zelden: hepatitis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: gewichtstoename

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: artralgie

Psychische stoornissen

Soms: depressie, concentratiestoornissen, somnolentie of slapeloosheid, nachtmerries

Zelden: zenuwachtigheid, angst, impotentie/seksuele stoornissen

Zeer zelden: amnesie/geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: inspanningsdyspnoe

Soms: bronchospasmen

Zelden: rhinitis

Oogaandoeningen

Zelden: gezichtstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash (in de vorm van psoriasiforme urticaria en dystrofische huidletsels), toegenomen transpiratie

Zelden: haaruitval

Zeer zelden: reacties van lichtgevoeligheid, verergering van psoriasis

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 OverdoseringSymptomen

Symptomen van overdosering kunnen zijn: hypotensie, hartinsufficiëntie, bradycardie en bradyaritmie, hartgeleidingsstoornissen en bronchospasme.

Management

Zorg moet worden verleend in een instelling die geschikte ondersteunende maatregelen, bewaking en toezicht kan leveren.

Indien verantwoord, kan maagspoeling plaatsvinden en/of geactiveerde kool worden toegediend.

Atropine, adrenostimulerende geneesmiddelen of een pacemaker dienen te worden gebruikt voor de behandeling van bradycardie en geleidingsstoornissen.

Hypotensie, acuut hartfalen en shock moeten worden behandeld met geschikte volume-expansie, injectie met glucagon (indien nodig, gevolgd door een intraveneuze infusie met glucagon), intraveneuze toediening van adrenostimulerende geneesmiddelen zoals dobutamine, waaraan α 1-receptor-agonistische geneesmiddelen worden toegevoegd als er sprake is van vasodilatatie. Intraveneus gebruik van Ca^{2+} kan ook worden overwogen.

Bronchospasmus kan over het algemeen behandeld worden met bronchodilatoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokkers, ATC-code: C07AB02

Metoprolol, de werkzame stof van Metoprolol Sandoz, is een cardioselectieve bètablokker, d.w.z. dat metoprolol inwerkt op de bèta 1-adrenerge receptoren, die zich hoofdzakelijk in het hart bevinden, in doseringen die lager zijn dan de doseringen die nodig zijn om invloed uit te oefenen op de bèta 2-adrenerge receptoren, die zich hoofdzakelijk in de perifere bloedvaten en bronchi bevinden. Metoprolol heeft geen membraanstabilerend effect en geen intrinsieke sympathicomimetische activiteit. Metoprolol vermindert of remt het stimulerende effect van catecholamines op het hart. Daardoor dalen de hartfrequentie, het hartdebiet, de contractiliteit van het hart en de bloeddruk.

Metoprolol verlaagt een te hoge bloeddruk zowel in staande als in liggende houding. Het verlaagt ook de bloeddrukstijging die plaatsvindt bij lichamelijke of mentale stress. Een behandeling met metoprolol kan in het begin een niet-significante toename van de perifere vaatweerstand veroorzaken, maar tijdens een langetermijnbehandeling wordt de perifere weerstand snel weer normaal of daalt hij zelfs. Het is bewezen dat de sterfte aan hart- en vaataandoeningen en coronairlijden lager is bij een initiële bloeddrukverlagende behandeling met metoprolol dan bij een initiële behandeling met een diureticum. Het gunstige effect van metoprolol moet te wijten zijn aan andere mechanismen dan een verlaging van de bloeddruk aangezien de bloeddruk met de twee geneesmiddelen even goed daalde. Bij angina pectoris verlaagt metoprolol de frequentie, de duur en de ernst van pijnlijke of stille aanvallen van ischemie en verhoogt het de inspanningstolerantie.

Bij supraventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie of ventriculaire extrasystolen normaliseert metoprolol het hartritme. Zijn antiaritmische werking stoelt hoofdzakelijk op remming van het automatisme van de pacemakercellen en op een verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd.

Bij een chronische behandeling gestart na een myocardinfarct zijn de volgende therapeutische effecten te verwachten: daling van de sterfte, de incidentie van ventrikelfibrillatie, de incidentie van laat infarct (van dag 4 tot dag 90), de duur van de pijn en de behoefte aan pijnstillers.

Metoprolol is ook geschikt voor de behandeling van functionele hartstoornissen met hartkloppingen en voor de profylactische behandeling van migraine. Metoprolol vermindert ook bepaalde klinische verschijnselen van hyperthyreoïdie.

Metoprolol interfereert minder met de afgifte van insuline en het koolhydraatmetabolisme dan niet-selectieve bètablokkers. In tegenstelling tot niet-selectieve bètablokkers maskeert metoprolol de symptomen van hypoglykemie maar gedeeltelijk.

In kortetermijnstudies werd aangetoond dat metoprolol invloed kan hebben op de serumlipiden met een stijging van de triglyceriden en een daling van de vrije vetzuren. Soms werd een lichte daling van de HDL-fractie waargenomen; die daling is echter minder uitgesproken dan met niet-cardioselectieve bètablokkers. In een langetermijnstudie werd echter een daling van de cholesterolconcentratie aangetoond.

Pediatrische patiënten

In een studie van 4 weken bij 144 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 tot 16 jaar) met vooral essentiële hypertensie verlaagde metoprolol de systolische bloeddruk met 5,2 mmHg met een dosering van 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), met 7,7 mmHg met 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) en met 6,3 mmHg met 2,0 mg/kg ($p = 0,049$) met een maximum van 200 mg/dag versus 1,9 mmHg met de placebo. De diastolische bloeddruk daalde met respectievelijk 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) en 2,1 mmHg. Er werden geen duidelijke verschillen in de bloeddrukverlagende werking waargenomen naargelang van de leeftijd, het tannerstadium of het ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt metoprolol volledig geabsorbeerd. Over het algemeen wordt meer dan 95% van de toedienende dosis in de urine teruggevonden in de vorm van metoprolol en zijn metabolieten.

Distributie

Als gevolg van een intens eerstepassagemetabolisme bereikt slechts ongeveer 50% van een eenmalige dosis de systemische bloedsomloop. De biologische beschikbaarheid van Metoprolol Sandoz is ongeveer 2-30% lager dan die van een gewone tablet metoprolol, maar dat heeft geen weerslag op de klinische werkzaamheid aangezien de oppervlakte onder de curve van werkzaamheid dezelfde is als met gewone tabletten.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol is ongeveer 3-5 uur.

Biotransformatie

De kenmerken van gecontroleerde afgifte van Metoprolol Sandoz met daardoor een continue absorptie over een periode van 20 uur resulteren in gelijkmatige en werkzame plasmaconcentraties van metoprolol gedurende 24 uur met één enkele toediening per dag.

Metoprolol wordt in de lever gemetaboliseerd: twee van de metabolieten die zo worden gevormd, hebben een bèta 1-blokkerende werking, die echter veel zwakker is dan die van metoprolol, en die metabolieten lijken geen klinisch significante invloed te hebben. In de urine wordt gemiddeld 5% van de dosis in onveranderde vorm teruggevonden. De totale klaring van metoprolol is ongeveer 1 l/min en de plasma-eiwitbinding bedraagt 5 tot 10%.

Het farmacokinetische profiel van metoprolol bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-17 jaar met hypertensie is vergelijkbaar met de farmacokinetiek die eerder werd beschreven bij

volwassenen. De ogenschijnlijke orale klaring (CL/F) van metoprolol steeg lineair met het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel.

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij muizen, ratten en konijnen heeft geen teratogeen potentieel aan het licht gebracht voor metoprololtartraat. Er werden toxische effecten op het embryo en/of de foetus aangetoond bij ratten en konijnen vanaf een dosis van 50 mg/kg bij ratten en 25 mg/kg bij konijnen, in afwezigheid van toxiciteit bij het moederdier.

De doses waarbij de effecten werden waargenomen, stemmen overeen met blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus.

Metoprololtartraat heeft bij therapeutische doses effecten aangetoond op de spermatogenese bij mannelijke ratten, maar heeft geen invloed gehad op het bevruchtingspercentage bij duidelijk hogere doses die werden toegediend in het kader van vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: suikerbolletjes (sucrose, maïszetmeel, vloeibare glucose), polyacrylaatdispersie, talk, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, crospovidon, watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Omhulling: Coating blend, white (lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 4000)

Metoprolol Sandoz 95 mg: geel ijzeroxide (E 172)

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

Verpakkingen met 28, 30, 60, 90, 100, 100x1 of 250x1 tabletten in PP-aluminium of in PVC/PE/PVDC/aluminium (enkel voor 95 mg)-blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

Niet van toepassing.

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

Sandoz nv/sa,
Telecom Gardens,
Medialaan 40,
B-1800 Vilvoorde

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

BE435924 (95 mg – PP/Alu blisterverpakking)
BE596711 (95 mg – PVC/PE/PVDC//Alu blisterverpakking)
BE435933 (190 mg – PP/Alu blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22/03/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2021