

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprolol EG 95 mg tabletten met verlengde afgifte

Metoprolol EG 190 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprolol EG 95 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 95 mg metoprololsuccinaat (Eur. Ph.), overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat.

Metoprolol EG 190 mg tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 190 mg metoprololsuccinaat (Eur. Ph.), overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat maximum 7,36 mg sucrose.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat maximum 14,72 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Metoprolol EG 95 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met breukstrepen aan beide zijden. De tablet is tussen 15,0 en 15,4 mm lang en tussen 7,0 en 7,4 mm breed.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Metoprolol EG 190 mg tabletten met verlengde afgifte:

Witte tot gebroken witte, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met breukstrepen aan beide zijden. De tablet is tussen 19,0 en 19,4 mm lang en tussen 9,0 en 9,4 mm breed.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Volwassenen:*

Metoprolol EG is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van

- Hypertensie
- Angina pectoris
- Tachycardie, in het bijzonder supraventriculaire tachycardie
- Onderhoudstherapie na een myocardinfarct
- Hyperkinetisch hartsyndroom
- Profylaxe van migraine
- Stabiel chronisch licht tot matig hartfalen met een verstoorde functie van het linker ventrikel (ejectiefractie  $\leq 40\%$ ) — naast de gebruikelijke standaardtherapie met ACE-remmers en diuretica en zo nodig hartglycosiden (voor verdere details, zie rubriek 5.1).

*Kinderen en adolescenten:*

Metoprolol EG is geïndiceerd bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar voor de behandeling van

- Hypertensie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosering moet aangepast worden overeenkomstig de volgende richtlijnen:

*Stabiel chronisch licht tot matig hartfalen met een verstoorde functie van het linker ventrikel*

De dosering van metoprololsuccinaat moet individueel aangepast worden voor patiënten met stabiel symptomatisch hartfalen die al een andere therapie krijgen voor hartfalen. De aanbevolen aanvangsdosis voor patiënten met hartfalen NYHA-klasse III is 11,88 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags tijdens de eerste week. De dosis kan verhoogd worden tot 23,75 mg metoprololsuccinaat daags tijdens de tweede week van de therapie.

De aanbevolen begindosis voor patiënten met hartfalen NYHA-klasse III is 23,75 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags tijdens de eerste twee weken. Een verdubbeling van de dosis is aanbevolen na de eerste twee weken. De dosis wordt om de andere week verdubbeld tot 190 mg metoprololsuccinaat per dag of tot de hoogste dosis die de patiënt kan verdragen.

Voor een langdurige therapie moet er gestreefd worden naar een dagelijkse dosis van 190 mg metoprololsuccinaat of de hoogste dosis die de patiënt kan verdragen. De behandelende arts moet ervaring hebben in de behandeling van stabiel symptomatisch hartfalen. Na elke dosisverhoging moet de toestand van de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Bij een bloeddrukdaling kan het nodig zijn de doses van gelijktijdige medicatie te verlagen. Een bloeddrukdaling is niet noodzakelijk een hindernis voor een langdurige therapie met metoprolol, maar de dosis moet verlaagd worden tot de toestand van de patiënt stabiel is.

*Hypertensie*

47,5 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Indien nodig kan de dosis tot 95 tot 190 mg per dag of kan er een ander antihypertensivum toegevoegd worden aan de therapie.

*Angina pectoris*

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags. Indien nodig kan een ander geneesmiddel voor de behandeling van coronaire hartziekte als aanvulling ingenomen worden.

*Tachycardie*

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

*Onderhoudstherapie na een myocardinfarct*

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

*Hyperkinetisch hartsyndroom*

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags.

*Profylaxe van migraine*

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags. Over het algemeen volstaat de toediening van 95 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosis variëren binnen het bovenvermelde interval.

### Bijzondere patiënten

*Verstoorde nierfunctie*

Er is geen dosisaanpassing nodig.

### *Gestoorde leverfunctie*

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, bijv. bij de behandeling van patiënten met een portocavale shunt, dient een dosisverlaging overwogen te worden (zie rubriek 5.2).

### *Bejaarde patiënten*

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 80 jaar. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden wanneer de dosis wordt verhoogd bij deze patiënten.

### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen aanvangsdosis bij patiënten met hypertensie van 6 jaar en ouder is 0,48 mg/kg metoprololsuccinaat eenmaal daags. De finaal toegediende dosis in milligram dient zo dicht mogelijk aan te sluiten bij de berekende dosis in mg/kg. Bij patiënten die niet reageren op 0,48 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot 0,95 mg/kg metoprololsuccinaat, waarbij 47,5 mg metoprololsuccinaat niet wordt overschreden. Bij patiënten die niet reageren op 0,95 mg/kg, kan de dosis verhoogd worden tot een maximale dagelijkse dosis van 1,9 mg/kg metoprololsuccinaat. Doses van meer dan 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 6 jaar werden niet vastgesteld. Daarom wordt Metoprolol EG niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

### *Dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling*

Elke stopzetting van de behandeling of dosisaanpassing mag enkel plaatsvinden op advies van een arts. De duur van de behandeling wordt bepaald door de behandelende arts.

Als een behandeling met metoprolol wordt onderbroken of stopgezet (vooral bij patiënten met hartfalen, een coronaire hartziekte of een myocardinfarct), moet dit altijd traag en geleidelijk gebeuren over een periode van ten minste twee weken, waarbij de dosis stapsgewijs gehalveerd wordt tot de kleinste dosis van een halve tablet van 23,75 mg metoprololsuccinaat wordt bereikt. De laatste dosis moet gedurende ten minste vier dagen worden ingenomen, voordat het product wordt stopgezet. Als er zich symptomen ontwikkelen, moet het proces vertraagd worden. Elke plotse stopzetting kan leiden tot een verslechtering van het hartfalen bij de patiënt met een hoger risico op plotse hartstilstand of hartischemie met exacerbatie van angina pectoris of een myocardinfarct of een recidief van hypertensie.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Metoprolol EG dient eenmaal per dag te worden ingenomen, bij voorkeur bij het ontbijt. De tabletten dienen in hun geheel of verdeeld te worden ingeslikt, zonder echter erop te kauwen of ze te pletten. De tabletten moeten worden ingenomen met water (ten minste een ½ glas).

## **4.3 Contra-indicaties**

Metoprolol is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere bètablokkers of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- 2<sup>de</sup> of 3<sup>de</sup> graads AV-blok
- Hoge graad sinoatriaal blok
- Onbehandeld hartfalen (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) en continue of intermittente behandeling die de contractiliteit van de hartspeer verhoogt (met agonisten van de bètareceptoren)
- Manifeste en klinisch significante sinusbradycardie (hartfrequentie < 50/min.)
- Sicksinussyndroom
- Cardiogene shock
- Ernstige perifere arteriële circulatiestoornissen
- Hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mmHg)
- Onbehandeld feochromocytoom
- Metabole acidose
- Ernstige vorm van bronchiaal astma of chronisch obstructieve longziekte
- Concomitant gebruik van MAO-remmers (behalve MAO-B-remmers).

Metoprolol mag niet gebruikt worden bij patiënten met vermoeden van een acuut myocardinfarct en een hartslag < 45 slagen/min, een PQ-interval > 0,24 seconden of een systolische bloeddruk < 100 mmHg.

Metoprolol mag ook niet gebruikt worden bij patiënten met hartfalen en herhaalde systolische bloeddrukwaarden < 100 mmHg (hernieuwd onderzoek nodig vóór de start van de behandeling).

Gelijktijdig intraveneus gebruik van verapamil- en diltiazemachtige calciumantagonisten of andere antiaritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd (uitzondering: in de intensieve zorg).

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

Bètablokkers moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met astma. Als een astmatische patiënt een bèta-2-agonist gebruikt (in de vorm van tabletten of door inhalatie) bij het begin van de behandeling met metoprolol, moet de dosis van de bèta-2-agonist herzien worden en zo nodig verhoogd. Door de constante plasmaconcentraties is het effect van metoprolol tabletten met verlengde afgifte op bèta-2-receptoren echter zwakker dan dat van een conventionele tablet van selectieve bèta-1-blokkers.

Metoprolol kan de gecontroleerde behandeling van diabetes mellitus beïnvloeden en kan de symptomen van hypoglykemie maskeren. Het risico van een impact op het glucosemetabolisme of de maskering van hypoglykemische symptomen is lager met metoprolol tabletten met verlengde afgifte dan met een conventionele tablet van selectieve bèta-1-blokkers en veel lager dan met niet-selectieve receptorblokkers.

AV-geleidingsstoornissen kunnen soms verergeren tijdens de behandeling met metoprolol (atrioventriculair blok is mogelijk).

Bij patiënten met Prinzmetalangina moeten bèta-1-selectieve stoffen voorzichtig gebruikt worden.

Metoprolol kan de symptomen van een perifere circulatiestoornis versterken door het antihypertensieve effect.

Als metoprolol wordt voorgeschreven aan patiënten met een feochromocytoom, moet een alfablokker gebruikt worden vóór en tijdens de therapie met metoprolol.

Metoprololtherapie kan de symptomen van hyperthyroidie maskeren.

Vóór de operatie moet de anesthesist geïnformeerd worden dat de patiënt een bètablokker gebruikt. Stopzetting van de bètablokker voor de duur van de operatie is niet aanbevolen.

De behandeling met bètablokkers mag niet plotseling stopgezet worden. Als de behandeling beëindigd moet worden, kan dat het beste geleidelijk worden gedaan over een periode van ten minste twee weken door de dosis te halveren tot de kleinste dosis van een halve tablet met verlengde afgifte van 23,75 mg metoprololsuccinaat is bereikt. De laatste dosis moet gedurende ten minste vier dagen worden gebruikt vooraleer de behandeling volledig wordt stopgezet. Als de patiënt symptomen ontwikkelt, dient de dosis trager afgebouwd te worden. Plotse stopzetting van bètablokkers kan leiden tot een verergering van hartfalen en kan het risico op een myocardinfarct en plotse hartstilstand verhogen.

Metoprolol kan de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van allergische reacties versterken. Een therapie met adrenaline heeft niet altijd het gewenste therapeutische effect bij individuele patiënten behandeld met bètablokkers (zie ook rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen psoriasis verergeren of veroorzaken.

Er zijn tot op heden geen geschikte aanbevelingen beschikbaar over het gebruik van metoprololsuccinaat bij patiënten met hartfalen en een van de volgende gelijktijdige aandoeningen:

- Onstabiel hartfalen (NYHA klasse IV)

- Acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris in de voorafgaande 28 dagen
- Verstoorde nierfunctie
- Verstoorde leverfunctie
- Patiënten ouder dan 80 jaar
- Patiënten jonger dan 40 jaar
- Hemodynamisch relevante hartklepaandoeningen
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie
- Na of tijdens electieve hartchirurgie binnen 4 maanden vóór het begin van de behandeling met metoprololsuccinaat.

#### Metoprolol EG 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**

#### Farmacodynamische interacties

##### *Calciumantagonisten (verapamil, diltiazem), antiaritmica*

De patiënt moet zorgvuldig gevolgd worden op negatieve inotrope en chronotrope effecten wanneer metoprolol samen gebruikt wordt met verapamil- of diltiazemachtige calciumantagonisten of met antiaritmica, aangezien hypotensie, bradycardie of andere hartaritmieën kunnen ontstaan. Verapamilachtige calciumantagonisten mogen niet intraveneus toegediend worden aan patiënten die bètablokkers krijgen.

Klasse I-antiaritmica: Klasse I-antiaritmica en bètablokkers hebben een additief negatief inotroop effect dat kan leiden tot ernstige hemodynamische bijwerkingen bij patiënten met een verzwakte werking van het linker ventrikel. De combinatie van deze stoffen moet vermeden worden bij patiënten met het sick sinus syndroom en 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> graads AV-geleidingsstoornissen. De interactie werd vooral waargenomen voor disopyramide.

##### *NSAID's*

Gelijktijdig gebruik van indometacine of een andere prostaglandinesynthetaseremmer kan het bloeddrukverlagende effect van bètablokkers verzwakken.

##### *Adrenaline*

Als adrenaline onder bepaalde omstandigheden wordt toegediend aan patiënten die bètablokkers krijgen, hebben cardioselectieve bètablokkers een veel zwakker effect op de controle over de bloeddruk dan niet-selectieve bètablokkers.

Bij patiënten die bètablokkers gebruiken kan het effect van adrenaline in de behandeling van anafylactische reacties verstoord zijn (zie ook rubriek 4.4).

##### *Anesthetica*

Inhalatieanesthetica versterken de cardiodepressieve effecten bij patiënten die behandeld worden met bètablokkers.

Indien metoprolol niet kan worden stopgezet voor een operatie onder algemene anesthesie, dient de anesthesist geïnformeerd te worden over de behandeling met metoprolol.

### *Monoamineoxidaseremmers*

MAO-remmers (behalve MAO-B-remmers) mogen niet tegelijk met metoprolol toegediend worden (zie rubriek 4.3). Als een patiënt sympathische ganglionblokkers krijgt in combinatie met andere bètablokkers (bv. oogdruppels) of MAO-B-remmers, moet de klinische toestand van de patiënt nauwlettend worden gevolgd.

### *Clonidine*

Als een gelijktijdige behandeling met clonidine moet worden stopgezet, moet de bètablokker een aantal dagen eerder dan clonidine worden beëindigd.

### *Cardiovasculaire geneesmiddelen (antihypertensiva)*

Metoprolol kan het effect versterken van gelijktijdig gebruikte bloeddrukverlagende middelen.

### *Hartglycosiden*

Gelijktijdige toediening van metoprolol en hartglycosiden kan de hartslag of de hartgeleiding sterk vertragen.

### *Sympathicomimetica*

Gelijktijdig gebruik van metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathicomimetica kan een sterke stijging van de bloeddruk induceren. Gelijktijdig gebruik van metoprolol en reserpine, alfamethyldopa, clonidine, guanfacine kan de hartslag en de hartgeleiding sterk vertragen.

### *Andere bètablokkers*

Nauwlettend medisch toezicht is vereist bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere bètablokkers (bijv. oogdruppels met timolol).

### *Behandeling met antidiabetica*

Metoprololsuccinaat kan de symptomen van hypoglykemie, vooral tachycardie, verlichten. Bètablokkers kunnen de afgifte van insuline remmen bij patiënten met type 2-diabetes. De bloedsuikerspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden en de bloedsuikerverlagende therapie (insuline en orale antidiabetica) zo nodig aangepast worden.

### Farmacokinetische interacties

#### *CYP2D6-substraten*

Metoprolol dient als een substraat voor CYP2D6, een iso-enzym van cytochroom P 450.

Enzyminducerende en enzyminhiberende stoffen kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol beïnvloeden. Rifampicine verlaagt de plasmaconcentratie van metoprolol. Cimetidine, alcohol en hydralazine kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen. Metoprolol wordt voornamelijk maar niet uitsluitend gemetaboliseerd door het leverenzym cytochroom CYP2D6 (zie ook rubriek 5.2). Stoffen die een inhiberend effect hebben op CYP2D6, zoals bijv. selectieve serotonineheropnameremmers als paroxetine, fluoxetine en sertraline, alsook difenhydramine, hydroxychloroquine, celecoxib, terbinafine, neuroleptica (bijv. chloorpromazine, triflupromazine, chloorprothixeen), antihistaminen en mogelijk propafenon kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen.

Een inhiberend effect op CYP2D6 werd ook gerapporteerd voor amiodaron en kinidine (antiaritmica).

Metoprolol kan de eliminatie van andere geneesmiddelen vertragen (bijv. lidocaïne).

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

### Zwangerschap

Bij gebrek aan degelijk gecontroleerd onderzoek over het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen mag metoprolol alleen gebruikt worden tijdens de zwangerschap als de voordelen voor de moeder opwegen tegen het risico voor het embryo/de foetus.

Bètablokkers verminderen de perfusie in de placenta en kunnen foetale dood en vroeggeboorte

veroorzaken. Intra-uteriene groeiachterstand werd waargenomen na langdurige toediening aan zwangere vrouwen met lichte en matige hypertensie. Van bètablokkers werd gemeld dat ze langdurige bevallingen en bradycardie bij de foetus en de pasgeborene veroorzaken. Ook hypoglykemie, hypotensie, verhoogde bilirubinemie en uitblijven van de respons op anoxie bij de pasgeborene werden gerapporteerd. Metoprolol dient 4872 uur vóór de berekende geboortedatum te worden stopgezet. Als dat niet mogelijk is, moet de pasgeborene gedurende 4872 uur na de geboorte bewaakt worden op tekenen en symptomen van bètablokkade (bijv. hart- en longcomplicaties).

Bètablokkers hebben geen teratogeen vermogen vertoond in dieren, maar wel een verminderde doorbloeding van de navelstreng, groeiachterstand, verminderde ossificatie en een hogere incidentie van foetale en postnatale sterfte.

#### Borstvoeding

Metoprolol wordt geconcentreerd in de moedermelk in hoeveelheden die ongeveer driemaal hoger zijn dan die die in het plasma van de moeder worden gevonden. Hoewel het risico op bijwerkingen voor de zuigeling laag lijkt te zijn na therapeutische doses van de werkzame stof (behalve bij trage metaboliseerders), moet de zuigeling onder toezicht gehouden worden voor tekenen van een bètablokkade.

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

Metoprolol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voordat patiënten een auto besturen of machines gebruiken, moeten ze weten dat duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden tijdens de behandeling met metoprolol. Dit geldt vooral bij combinatie met alcohol, of wanneer de dosis metoprolol verhoogd wordt.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

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	(frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Zeer zelden: Trombocytopenie, leukopenie

##### *Endocriene stoornissen*

Zelden: Verergering van latente diabetes mellitus

##### *Voedings- en stofwisselingsstoornissen*

Soms: Gewichtstoename

##### *Psychische stoornissen*

Soms: Depressie, concentratiestoornissen, sufheid of slapeloosheid, nachtmerries

Zelden: Nervositeit, angst

Zeer zelden: Vergeetachtigheid of verstoord geheugen, verwardheid, hallucinaties, persoonlijkheidsstoornissen (bijv. stemmingswisselingen).

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn

Soms: Paresthesie

### *Oogaandoeningen*

Zelden: Gezichtsstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis

### *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*

Zeer zelden: Tinnitus, gehoorstoornissen

### *Hartaandoeningen*

Vaak: Bradycardie, evenwichtsstoornis (zeer zelden geassocieerd met syncope), palpitaties

Soms: Voorbijgaande verergering van de symptomen van hartfalen, 1<sup>e</sup> graads AV-blok, precordiale pijn

Zelden: Hartfunctiestoornissen, aritmieën, geleidingsstoornissen

### *Bloedvataandoeningen*

Zeer vaak: Sterke daling in bloeddruk en orthostatische hypotensie, zeer zelden gepaard gaand met syncope

Vaak: Koude handen en voeten

Zeer zelden: Necrose bij patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen vóór de behandeling, verergering van claudicatio intermittens of syndroom van Raynaud

### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Vaak: Dyspneu bij inspanning

Soms: Bronchospasmen

Zelden: Rinitis

### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Vaak: Misselijkheid, buikpijn, diarree, constipatie

Soms: Braken

Zelden: Droge mond

Zeer zelden: Smaakstoornissen

### *Lever- en galaandoeningen*

Zelden: Leverfunctietestafwijkingen (toename van de transaminasen)

Zeer zelden: Hepatitis

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Soms: Rash (psoriasiforme urticaria en dystrofische huidletsels), toegenomen transpiratie

Zelden: Alopecia

Zeer zelden: Gevoeligheid voor licht, verergering van psoriasis, ontstaan van psoriasis, psoriasiforme huidveranderingen

### *Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen*

Soms: Spierkrampen

Zeer zelden: Artralgie, spierzwakte

### *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen*

Zelden: Impotentie en andere seksuele stoornissen, induratio penis plastica (ziekte van Peyronie)

### *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*

Zeer vaak: Vermoeidheid

Soms: 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:

**België:**



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

**Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Overdosering van metoprolol kan leiden tot ernstige hypotensie, sinusbradycardie, AV-blok, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasmen, bewustzijnsverlies (zelfs coma), misselijkheid, braken en cyanose. Gelijktijdig gebruik van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten kan deze symptomen verergeren.

De eerste tekenen van een overdosis treden 20 minuten tot 2 uur na inname van het geneesmiddel op.

### Behandeling

Actieve kool en zo nodig een maagspoeling als de toediening van het geneesmiddel recent was. In geval van ernstige hypotensie, bradycardie of dreigend hartfalen moet de patiënt een bèta-1-agonist (bijv. prenalterol of dobutamine) toegediend krijgen, intraveneus met tussenpozen van 25 minuten of als continu infuus tot het gewenste effect bereikt wordt. Als er geen bèta-1-agonist beschikbaar is, kan ook dopamine gebruikt worden. Atropinesulfaat (0,5 tot 2 mg intraveneus) kan ook toegediend worden om de nervus vagus te blokkeren. Als het gewenste effect uitblijft, kan een ander sympathicomimeticum, bijv. adrenaline of noradrenaline, gebruikt worden.

De patiënt kan ook 110 mg glucagon toegediend krijgen. Een behandeling met pacemaker kan nodig zijn. Om bronchospasmen te voorkomen, kan de patiënt intraveneus een bèta-2-agonist krijgen.

### Opmerking

De doseringen voor de behandeling van een overdosering liggen veel hoger dan de gebruikelijke therapeutische doses omdat de bètablokker de bètareceptoren blokkeert.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve bètablokkers  
ATC-code: C07AB02

Metoprolol is een selectieve bèta-1-blokker, d.w.z. dat het de bèta-1-receptoren in het hart blokkeert bij doseringen die aanzienlijk lager liggen dan die vereist voor blokkade van de bèta-2-receptoren.

Metoprolol heeft slechts een gering membraanstabilerend effect en vertoont geen enkel agonistisch effect.

Metoprolol vermindert of blokkeert het stimulerende effect van catecholamines (die vooral vrijkomen bij lichamelijke of geestelijke stress) op het hart. Metoprolol vermindert tachycardie, het toegenomen hartminuutvolume en de toegenomen hartcontractiliteit die gewoonlijk optreden door de acute stijging in catecholamines, en het verlaagt de bloeddruk. De plasmaconcentratie en werkzaamheid (bèta-1-blokkade) van metoprolol in de tabletten met verlengde afgifte zijn stabiel over 24 uur dan die bereikt met de conventionele tabletten van selectieve bèta-1-blokkers.

Aangezien de plasmaconcentraties stabiel zijn, is de klinische bèta-1-selectiviteit beter dan die bereikt met de conventionele tablet van selectieve bèta-1-blokkers. Bovendien is het risico op bijwerkingen die gepaard gaan met concentratiepieken (bijv. bradycardie en zwakke ledematen) minimaal. Indien nodig kan metoprolol gebruikt worden samen met een bèta-2-agonist bij patiënten met symptomen van

obstructieve longaandoening.

Effect op hartfalen:

In het MERIT-HF-onderzoek (3.991 patiënten met chronisch hartfalen, NYHA-klasse IIIV en een ejectiefraction ≤ 40 %) werd metoprolol gecombineerd met een standaardtherapie voor hartfalen d.w.z. een diureticum, een ACE-remmer of hydralazine, als een ACE-remmer niet werd verdragen, een langwerkend nitraat of een angiotensine-II-antagonist en, indien nodig, een hartglycoside. Naast andere resultaten toonde het onderzoek een daling aan van de totale mortaliteit met 34 % [p=0,0062 (gecorrigeerd); p= 0,00009 (nominaal)] vergeleken met placebo. 145 patiënten van de metoprololgroep overleden (mortaliteitscijfer 7,2 % per patiëntjaar in de follow-upperiode) vergeleken met 217 (11,0 %) in de placebogroep met een relatief risico van 0,66 [95 % CI 0,530,81].

In een Chinees onderzoek met 45.852 patiënten met een acuut myocardinfarct (COMMIT-onderzoek) trad cardiogene shock significant vaker op (5,0 %) met metoprololtherapie dan met placebo (3,9 %). Dit effect was vooral duidelijk voor de volgende patiëntgroepen:

Relatieve frequentie van cardiogene shock in de bijzondere patiëntgroepen in het COMMIT-onderzoek:

Patiëntkenmerken	Therapeutische groep	
	Metoprolol	Placebo
Leeftijd ≥ 70 jaar	8,4 %	6,1 %
Bloeddruk < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hartslag ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-klasse III	15,6 %	9,9 %

Pediatrie patiënten

In een 4 weken durende studie werd aangetoond dat metoprolol bij 144 pediatrie patiënten (van 6 tot 16 jaar) met voornamelijk essentiële hypertensie de systolische bloeddruk verlaagt met 5,2 mmHg voor een dosis van 0,2 mg/kg (p=0,145), met 7,7 mmHg voor een dosis van 1,0 mg/kg (p=0,027) en met 6,3 mmHg voor een dosis van 2,0 mg/kg (p=0,049) met een maximum van 200 mg/dag in vergelijking met 1,9 mmHg bij placebo. Voor de diastolische bloeddruk bedroeg deze daling 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) en 2,1 mmHg respectievelijk. Er werden geen duidelijke verschillen waargenomen in bloeddrukdaling op basis van leeftijd, tannerstadium of ras.

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie en distributie

Metoprolol wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening. Door het sterke firstpassmetabolisme bedraagt de beschikbaarheid na een eenmalige orale dosis ongeveer 50 %. De biobeschikbaarheid van de tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 2030 % lager dan die van conventionele tabletten. Dit heeft echter geen klinisch significant effect omdat de AUC-waarden (puls) dezelfde zijn als bij de conventionele tabletten Slechts een kleine fractie van metoprolol, ongeveer 510 %, bindt aan plasmaproteïnen.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat een groot aantal korrels met gecontroleerde afgifte. Elke korrel is omhuld met een polymere membraan dat de snelheid van de afgifte van metoprolol regelt.

De tablet met verlengde afgifte desintegreert snel en het granulaat verspreidt zich in het maagdarmlkanaal waar metoprolol continu wordt vrijgegeven gedurende 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (zie “Metabolisme en eliminatie”). Na eenmaal daagse toediening is de bereikte piekplasmaconcentratie van metoprolol ongeveer tweemaal hoger dan het plasmadalniveau.

Metabolisme en eliminatie

Metoprolol wordt gemetaboliseerd door oxidatie in de lever. De drie bekende voornaamste metabolieten vertoonden geen klinisch significant bètablokkerend effect.

Metoprolol wordt voornamelijk maar niet uitsluitend gemetaboliseerd door het leverenzym cytochroom CYP2D6. Vanwege het polymorfisme van het CYP2D6-gen zijn er interindividuele fluctuaties in de snelheid van het metabolisme, waarbij trage metaboliseerders (ongeveer 78 %) hogere plasmaconcentraties hebben en een tragere eliminatie dan snelle metaboliseerders. Bij de individuele patiënten zijn de plasmaconcentraties echter stabiel en reproduceerbaar.

Meer dan 95 % van een orale dosis wordt in de urine uitgescheiden. Ongeveer 5 % van de dosis, in geïsoleerde gevallen tot 30 %, wordt in onveranderde vorm uitgescheiden. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (spreiding: 19 uur). De totale klaring is 1 l/min.

De farmacokinetiek van metoprolol bij bejaarde patiënten verschilt niet significant van die van jongere patiënten. De systemische beschikbaarheid en de eliminatie van metoprolol zijn normaal bij patiënten met nierfalen. De eliminatie van de metabolieten is echter trager. Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) lager dan 5 ml/min werd een significante accumulatie van de metabolieten waargenomen. Dit leidt echter niet tot een sterker bètablokkerend effect van metoprolol.

Bij patiënten met levercirrose kan de biobeschikbaarheid van metoprolol stijgen en de totale klaring afnemen. De hogere biobeschikbaarheid wordt echter alleen beschouwd als klinisch relevant bij patiënten met een ernstig verstoorde leverfunctie of een portocavale shunt. Bij patiënten met een portocavale shunt bedraagt de totale klaring ongeveer 0,3 l/min en de AUC-waarden zijn ongeveer zes keer hoger dan bij gezonde personen.

#### Pediatrische patiënten

Het farmacokinetische profiel van metoprolol bij pediatrische patiënten met hypertensie van 617 jaar is vergelijkbaar met het reeds eerder beschreven farmacokinetische profiel bij volwassenen. De schijnbare orale klaring van metoprolol (CL/F) nam lineair toe 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 of carcinogeen potentieel. Zoals andere  $\beta$ -blokkers veroorzaakte metoprolol maternale (verminderde voedselopname en verlaagd lichaamsgewicht) en embryo/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorpties, verlaagd geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde lichamelijke ontwikkeling) bij hoge doses, maar was het niet teratogeen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Sucrose  
Macrogol 6000  
Polyacrylaat dispersie 30 %  
Talk  
Povidon K  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat (Eur. Ph.)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

#### *Tabletomhulling*

Hypromellose  
Talk  
Macrogol 6000

Samenvatting van de productkenmerken

Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

HDPE-fles: Gebruik binnen 6 maanden na opening.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

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

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blisterverpakking  
Verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.  
Kalenderverpakkingen met 14, 28 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE-flessen met PP-draaidoppen  
Verpakkingen met 30, 60, 100, 250 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

EG (Eurogenerics) NV – Heizel Esplanade b22 – B-1020 Brussel

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

Metoprolol EG 95 mg tabletten met verlengde afgifte: BE537635 (blister)  
Metoprolol EG 95 mg tabletten met verlengde afgifte: BE537644 (fles)  
Metoprolol EG 190 mg tabletten met verlengde afgifte: BE537653 (blister)  
Metoprolol EG 190 mg tabletten met verlengde afgifte: BE537662 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/01/2019

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2023.  
Datum van herziening van de tekst: 01/2019.