

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprolol Retard Teva 95 mg tabletten met verlengde afgifte
Metoprolol Retard Teva 190 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metoprolol Retard Teva 95 mg tabletten met verlengde afgifte:
Een tablet met verlengde afgifte bevat 95 mg metoprololsuccinaat (Ph. Eur.) overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Een tablet met verlengde afgifte bevat D-glucose en maximaal 7,36 mg sucrose.

Metoprolol Retard Teva 190 mg tabletten met verlengde afgifte
Een tablet met verlengde afgifte bevat 190 mg metoprololsuccinaat (Ph. Eur.) overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat.
Hulpstoffen met bekend effect: Een tablet met verlengde afgifte bevat D-glucose en maximaal 14,72 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.
Witte, langwerpige, biconvexe tablet met een breukstreep aan beide zijden.

Metoprolol Retard Teva 95 mg tabletten met verlengde afgifte
Ca. 15 x 7 mm (lengte x breedte)

Metoprolol Retard Teva 190 mg tabletten met verlengde afgifte
Ca. 19 x 9 mm (lengte x breedte)

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Stabiel, chronisch, mild tot matig hartfalen met verminderde linker ventrikelfunctie (ejectiefractie $\leq 40\%$) - als aanvulling op gebruikelijke standaard therapie van ACE-remmers en diuretica en, zo nodig, hartglycosiden (zie voor verdere gegevens, rubriek 5.1).

Aanvullende therapeutische indicaties voor Metoprolol Retard Teva 95 mg/- 190 mg tabletten met verlengde afgifte:

- Hypertensie
- Angina pectoris.
- Tachycardiale hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachycardie
- Onderhoudsbehandeling na een myocardinfarct
- Hyperkinetisch hartsyndroom
- Migraineprofylaxe.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Metoprolol Retard Teva is bestemd voor eenmaal daagse toediening, bij voorkeur bij het ontbijt. De tabletten dienen heel te worden ingenomen of gedeeld, maar er mag niet op gekauwd worden en ze mogen ook niet fijngemalen worden. De tabletten dienen met water te worden ingenomen (ten minste ½ glas).

De dosis dient te worden aangepast in overeenstemming met de volgende richtlijnen:

Stabiel, chronisch, mild tot matig hartfalen met verminderde linker ventrikelfunctie

De dosering metoprololsuccinaat dient individueel bepaald te worden bij patiënten met stabiel, symptomatisch hartfalen die andere therapie tegen hartfalen krijgen. De aanbevolen startdosering bij patiënten met hartfalen NYHA klasse III is 11,88 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags in de eerste week. De dosis kan verhoogd worden naar dagelijks 23,75 mg metoprololsuccinaat tijdens de tweede behandelweek.

Als startdosis voor patiënten met hartfalen NYHA klasse II wordt 23,75 mg metoprololsuccinaat eenmaal daags gedurende de eerste twee weken aanbevolen. Het wordt aanbevolen om de dosis na de eerste twee weken te verdubbelen. De dosis kan vervolgens om de week verdubbeld worden tot een maximum van 190 mg metoprololsuccinaat per dag of tot de hoogste dosis die nog door de patiënt getolereerd wordt. De behandelende arts dient ervaring te hebben in de behandeling van stabiel, symptomatisch hartfalen. Na iedere dosisverhoging dient de conditie van de patiënt nauwgezet gevolgd te worden. In het geval van hypotensie kan een verlaging van de gelijktijdig gebruikte medicatie nodig zijn. Een daling in de bloeddruk wil niet noodzakelijkerwijs betekenen dat een lange termijn behandeling met metoprolol in gedrang komt maar, totdat de patiënt gestabiliseerd is, dient een lagere dosis gegeven te worden.

Aanvullende therapeutische indicaties voor Metoprolol Retard Teva 95 mg/- 190 mg tabletten met verlengde afgifte:

Hypertensie

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

Angina pectoris

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag. Indien nodig kunnen andere geneesmiddelen voor de behandeling van coronaire hartaandoeningen toegevoegd worden.

Tachycardiale hartritmestoornissen

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag.

Onderhoudstherapie bij myocardinfarct

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag.

Hyperkinetisch hartsyndroom

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag.

Migraineprofylaxe

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag. In het algemeen, is toediening van 95 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag voldoende. Afhankelijk van de individuele respons kan de dosering variëren binnen het bovengenoemde bereik.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstig leverfalen, bijv. bij de behandeling van patiënten met portocava shunt, dient dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik bij patiënten ouder dan 80 jaar. Daarom is speciale voorzichtigheid geboden bij het verhogen van de dosis bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen startdosering bij hypertensieve patiënten ≥ 6 jaar is 0,48 mg/kg metoprololsuccinaat eenmaal per dag. De finale dosis die toegediend wordt in milligram, moet deze zijn die de berekende dosis in mg/kg het dichtst benadert. Bij patiënten die niet reageren op 0,48 mg/kg, mag de dosis verhoogd worden tot 0,95 mg/kg metoprololsuccinaat, maar 47,5 mg metoprololsuccinaat mag niet overschreden worden. Bij patiënten die niet reageren op 0,95 mg/kg, mag de dosis verhoogd worden tot een maximale dagelijkse dosis van 1,9 mg/kg metoprololsuccinaat. Dosissen hoger dan 190 mg metoprololsuccinaat eenmaal per dag werden niet bestudeerd bij kinderen en adolescenten. De werkzaamheid en veiligheid van het gebruik bij kinderen < 6 jaar werden niet onderzocht. Bijgevolg wordt Metoprolol Retard Teva niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Dosisaanpassing of onderbreking van de behandeling

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

Als de behandeling met metoprolol onderbroken moet worden of gestopt moet worden (in het bijzonder bij patiënten met hartfalen, coronaire hartziekten of myocardinfarct), dient dit altijd langzaam en geleidelijk te gebeuren over een periode van ten minste twee weken, waarbij de dosis in stappen gehalveerd wordt totdat de laagste dosis van een halve 23,75 mg metoprololsuccinaat tablet is bereikt. De laatste dosis dient gedurende ten minste 4 dagen worden ingenomen voordat het geneesmiddel wordt gestaakt. Als symptomen optreden, dient het proces trager te geschieden. Elke abrupte

onthouding kan verdere achteruitgang van hartfalen van de patiënt veroorzaken met een verhoogd risico op plotselinge hartdood of cardiale ischemie met verergering van angina pectoris of myocardinfarct of de terugkeer van hypertensie.

4.3 Contra-indicaties

Metoprololsuccinaat is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, overgevoeligheid voor andere bètablokkers
- 2^e- of 3^e-graads AV-blok.
- Hoge graad sinoatriaal blok
- Manifeste en klinisch relevante sinusbradycardie (hartslag < 50 slagen/minuut)
- 'Sick sinus' syndroom, tenzij er een permanente pacemaker gebruikt wordt)

Cardiogene shock.

- Ernstige perifere arteriële doorbloedingsstoornissen.
- Hypotensie (systolisch <90 mmHg)
- Onbehandeld feochromocytoom
- Metabole acidose
- Ernstige vorm van bronchiaal astma of chronisch obstructieve longziekte
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (uitgezonderd MAO-B-remmers).

Bovendien mag metoprololsuccinaat niet worden toegediend aan patiënten met chronische hartinsufficiëntie met:

- instabiele, gedecompenseerde hartinsufficiëntie (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie)
- doorlopende of intermitterende behandeling met positieve inotrope bètasympaticomimetica.
- een hartslag van < 68 slagen/min. in rust vóór de behandeling.
- herhaalde lage bloeddruk < 100 mmHg (opnieuw onderzoek vereist voor de start van de behandeling).

Metoprolol is niet geïndiceerd voor patiënten met een acuut myocardinfarct of een hartfrequentie < 45 slagen/min, een PQ-interval > 0,24 seconden of een systolische bloeddruk < 100 mmHg.

Gelijktijdig intraveneus gebruik van verapamil- en diltiazem-achtige calciumantagonisten of andere anti-aritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd (met uitzondering van intensive care geneeskunde).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bètablokkers moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met astma. Als een astmapatiënt een bèta-2-agonist gebruikt (in de vorm van tabletten of per inhalatie) bij het starten van een behandeling met metoprolol, dient de dosis van de bèta-2-agonist opnieuw te worden beoordeeld en, indien nodig, worden verhoogd. Het effect van Metoprolol Retard Teva tabletten met verlengde afgifte op bèta-2-receptoren is echter lager dan dat van conventionele tabletten van selectieve bèta-1-blokkers vanwege de constante plasmaspiegels.

Metoprolol kan de behandeling van diabetes mellitus beïnvloeden en de symptomen van hypoglykemie maskeren. De kans op beïnvloeding van het glucosemetabolisme of het maskerend effect op de verschijnselen van hypoglykemie is bij behandeling met Metoprolol Retard Teva tabletten met verlengde afgifte kleiner dan bij behandeling met conventionele tabletformuleringen van selectieve

bèta-1-blokkers en aanzienlijk lager dan met niet-selectieve receptor-blokkers.

Tijdens behandeling met metoprolol kan in sporadische gevallen verergering van een reeds bestaande AV-geleidingsstoornis optreden (een atrioventriculair blok is mogelijk).

Als een patiënt een toenemende mate van bradycardie vertoont, moet de dosis Metoprolol Retard Teva verlaagd worden of moet de behandeling geleidelijk stopgezet worden.

Bij patiënten met Prinzmetal angina pectoris dienen selectieve bèta-1-middelen met voorzichtigheid gebruikt te worden.

Metoprolol kan de symptomen van een perifere circulatiestoornis versterken als gevolg van zijn antihypertensieve werking.

Indien metoprolol wordt voorgeschreven aan patiënten met feochromocytoom dient een alfa-receptorblokker voor en tijdens de therapie te worden gebruikt.

Therapie met metoprolol kan de symptomen van hyperthyreoïdie maskeren.

Voorafgaand aan een operatie dient de anesthesist op de hoogte te worden gebracht dat de patiënt een bètablokker gebruikt. Het staken van de bètablokker voor de duur van de operatie wordt niet aanbevolen.

Acute start van een hoge dosering metoprolol moet vermeden worden bij patiënten die een chirurgische ingreep, anders dan aan het hart, ondergaan, aangezien dit geassocieerd is met bradycardie, hypotensie en een beroerte met fatale afloop bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Behandeling met bèta-receptorblokkers mag niet abrupt beëindigd worden. Wanneer het nodig is de behandeling te beëindigen, dan dient dit bij voorkeur geleidelijk te gebeuren gedurende een periode van ten minste 2 weken, door de dosering te halveren totdat de laagste dosis van een halve tablet met verlengde afgifte van 23,75 mg is bereikt. Deze laagste dosering dient ten minste 4 dagen genomen te worden alvorens de behandeling volledig te stoppen. Wanneer er bij de patiënt symptomen optreden, dient de dosering langzamer afgebouwd te worden. Plotselinge beëindiging van bètablokkers kan chronisch hartfalen verergeren en het risico op een hartinfarct en plotselinge dood vergroten.

Metoprolol kan de gevoeligheid voor allergenen en de ernst van allergische reacties verhogen. Therapie met adrenaline geeft niet altijd het gewenste therapeutisch effect bij individuele patiënten die met bètablokkers behandeld worden (zie ook rubriek 4.5).

Bètablokkers kunnen bestaande psoriasis verergeren of het ontstaan hiervan veroorzaken.

Er zijn momenteel geen geschikte aanbevelingen met betrekking tot het gebruik van metoprololsuccinaat bij patiënten met hartfalen en een van de volgende bijkomende aandoeningen:

- Onstabiel hartfalen (NYHA klasse IV)
- Acuut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris in de afgelopen 28 dagen
- Nierinsufficiëntie
- Leverinsufficiëntie

- Patiënten ouder dan 80 jaar
- Patiënten jonger dan 40 jaar
- Hemodynamisch significante hartklepaandoening
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie;
- Na of tijdens electieve hartoperatie binnen 4 maanden voor de start van de behandeling met metoprololsuccinaat.

Dit geneesmiddel 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 dient zorgvuldig gecontroleerd te worden op negatieve inotropie en chronotropische effecten als metoprolol samen met verapamil- of diltiazem-achtige calciumantagonisten of met anti-aritmica wordt gebruikt, aangezien dit kan leiden tot hypotensie, bradycardie of andere cardiale aritmieën. Verapamil-achtige calciumantagonisten dienen niet intraveneus te worden toegediend aan patiënten die bètablokkers gebruiken.

Klasse I anti-aritmica: Klasse I anti-aritmica en bètablokkers hebben een additief negatief inotrope werking die kan leiden tot ernstige hemodynamische bijwerkingen bij patiënten met verminderde linker ventrikelfunctie. De combinatie van deze middelen moet vermeden worden bij patiënten met sick sinus syndroom en patiënten met 2^e en 3^e graad AV-geleidingsstoornissen. De interactie werd met name waargenomen met disopyramide.

NSAID's

Gelijktijdig gebruik van indometacine of een andere prostaglandinesynthetaseremmer kan de bloeddrukverlagende werking van bètablokkers verminderen

Adrenaline

Als, onder bepaalde omstandigheden, adrenaline wordt toegediend aan patiënten die bètablokkers innemen, hebben cardioselectieve bètablokkers een aanzienlijk lagere impact op de bloeddrukcontrole 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).

Inhalatie-anesthetica

Inhalatie-anesthetica vergroten het cardiodepressieve effect bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met bèta-receptorblokkers.

Indien de behandeling met metoprolol niet kan onderbroken worden voorafgaand een operatieve ingreep onder volledige narcose, dient de anesthesist van de behandeling met metoprolol op de hoogte te worden gebracht.

Monoaminoxidase-remmers

MAO-remmers (uitgezonderd MAO-B-remmers) dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met metoprolol (zie rubriek 4.3). Indien een patiënt sympathische ganglionblokkers in combinatie met andere bètablokkers (bijv. in oogdruppels) of MAO-B-remmers krijgt, moet zijn klinische toestand zorgvuldig gecontroleerd worden.

Clonidine

Indien gelijktijdige behandeling met clonidine gestopt moet worden, dient de bètablokker enkele dagen eerder dan clonidine gestopt te worden.

Cardiovasculaire geneesmiddelen (antihypertensiva)

Metoprolol kan de werking van tegelijkertijd gebruikte bloeddrukverlagende middelen versterken.

Hartglycosiden

Gelijktijdige toediening van metoprolol en hartglycosiden kan leiden tot een significante verlaging van de hartslag of vertraging van de geleiding in het hart.

Sympathicomimetica

Gelijktijdig gebruik van metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathicomimetica kan een aanzienlijke stijging van de bloeddruk veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van metoprolol en reserpine, alfa-methyldopa, clonidine en guanfacine kan een aanzienlijke afname van de hartslag geven en de hartgeleiding vertragen.

Andere bètablokkers

Patiënten die gelijktijdig met andere bètablokkers behandeld worden (bijv. timolol-bevattende oogdruppels), dienen nauwgezet medisch geobserveerd te worden.

Antidiabetica

Metoprololsuccinaat kan de symptomen van hypoglykemie verminderen, met name tachycardie. Bètablokkers kunnen de vrijgave van insuline bij type 2 diabetespatiënten remmen. Bloedsuikerspiegels dienen regelmatig gecontroleerd te worden en de bloedsuikerverlagende therapie (insuline en orale antidiabetica) dient overeenkomstig te worden aangepast.

Farmacokinetische interacties

CYP2D6-substraten

Metoprolol is een substraat voor CYP2D6, een cytochroom-P450 iso-enzym.

Geneesmiddelen die een enzyminducerende en enzymremmende werking hebben, kunnen een invloed hebben op de plasmaspiegel van metoprolol. Rifampicine verlaagt de plasmaspiegel van metoprolol. Cimetidine, alcohol en hydralazine kunnen de plasmaspiegel van metoprolol verhogen. Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, via het leverenzymcytochroom CYP 2D6 gemetaboliseerd (zie ook rubriek 5.2). Middelen met een remmend effect op CYP 2D6, zoals bijv. selectieve serotonineheropnameremmers zoals paroxetine, fluoxetine en sertraline als ook difenhydramine, hydroxychloroquine, celecoxib, terbinafine, neuroleptica (bijv. chloorpromazine, triflupromazine, chloorprothixen), antihistaminen en mogelijk propafenon kunnen de metoprololplasmaconcentratie verhogen.

Een remmende werking op CYP 2D6 is eveneens gerapporteerd voor amiodaron en kinidine (anti-aritmica).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Omdat goed-gecontroleerde studies naar het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen ontbreken, mag metoprolol alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het risico voor het embryo / de foetus.

Bètablokkers veroorzaken verlaagde perfusie van de placenta en kunnen foetale dood, miskraam en voortijdige bevalling veroorzaken.

Intra-uteriene groeivertraging is waargenomen na chronische toediening aan zwangere vrouwen met lichte tot matige hypertensie. Er zijn meldingen dat bètablokkers de baring vertragen en bradycardie bij de foetus, neonat en de zuigeling veroorzaken. Hypoglykemie, hypotensie, verhoogd bilirubinemie en verstoorde reactie op anoxie bij de neonat zijn ook gerapporteerd. Metoprolol dient 48 - 72 uur voor de uitgerekende bevallingsdatum gestaakt worden. Indien dit niet mogelijk is, dient de neonat gedurende 48 - 72 uur na de geboorte te worden geobserveerd voor tekenen en symptomen van bèta-blokkade (zoals hart- en longcomplicaties).

Het is niet aangetoond dat bètablokkers teratogene potentie hebben bij dieren, maar wel afname in de bloeddorstroom van de navelstreng, groeivertraging, vertraagde ossificatie en verhoogde incidentie van foetale- en postnataal overlijden kunnen veroorzaken.

Borstvoeding:

Metoprolol mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding, tenzij dit noodzakelijk wordt geacht. Metoprolol wordt in de moedermelk uitgescheiden in hoeveelheden van ongeveer driemaal de plasmawaarden bij de moeder. Hoewel het risico op bijwerkingen bij de zuigeling laag lijkt te zijn na therapeutische doses van de werkzame stof (behalve bij trage metaboliseerders), dient het met borstvoeding gevoede kind geobserveerd worden op tekenen van bèta-blokkade.

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

Metoprolol heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moeten patiënten rekening houden met bijwerkingen als duizeligheid en moeheid die kunnen optreden tijdens de behandeling met metoprolol. Dit is vooral van belang in combinatie met alcohol of als de dosis van metoprolol wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Trombocytopenie, leukopenie

Endocriene aandoeningen

Zelden: Verergering van latente diabetes mellitus

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Gewichtstoename

Psychische stoornissen

Soms: Depressie, concentratiestoornissen, sufheid of slapeloosheid, nachtmerries

Zelden: Zenuwachtigheid, angst

Zeer zelden: Vergeetachtigheid of verstoord geheugen, verwardheid, hallucinaties, karakterveranderingen (bv. stemmingswisselingen).

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn

Soms: Paresthesie

Oogaandoeningen

Zelden: Visusstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: Oorsuizen, gehoorstoornissen

Hartaandoeningen

Vaak: Bradycardie, evenwichtsafwijkingen (zeer zelden met syncope), palpities

Soms: Voorbijgaande verslechtering van de symptomen van hartfalen, eerstegraads hartblok, (cardiogene shock bij patiënten met acuut myocardinfarct, precordiale pijn.

Zelden: Functionele hartstoornissen, aritmieën, hartgeleidingsstoornissen

Bloedvataandoeningen

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

Vaak: Koude handen en voeten

Zeer zelden: Necrose bij patiënten met ernstige perifere circulatiestoornissen vóór de behandeling

Niet bekend: Verergering van claudicatio intermittens of syndroom van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspneu bij inspanning

Soms: Bronchospasmen

Zelden: Rhinitis

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, buikpijn, diarree, obstipatie

Soms: Braken

Zelden: Droge mond
Zeer zelden: Smaakstoornissen

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Leverfunctietestafwijkingen (verhoogde transaminasen)
Zeer zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huiduitslag (psoriasiforme urticaria en dystrofische huidlesies), toename zweten
Zelden: Alopecia
Zeer zelden: Fotosensitiviteit, verergering van psoriasis, optreden van nieuwe psoriasis, psoriasiforme huidveranderingen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

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: Moeheid
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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie – Postbus 97 - 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Het klinische beeld van een overdosering wordt voornamelijk gekenmerkt door symptomen die het centrale zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem betreffen, afhankelijk van de mate van intoxicatie. Symptomen van overdosering kunnen zijn: hypotensie, bradycardie tot hartstilstand, bradyaritmie, hartgeleidingsstoornissen, hartfalen, bronchospasmen, en cardiogene shock. Bovendien kunnen ademhalingsmoeilijkheden, braken, verminderd bewustzijn en soms gegeneraliseerde aanvallen optreden.

Behandeling

De patiënt moet behandeld worden in een instelling waar de vereiste ondersteunende behandeling, observatie en controle uitgevoerd kunnen worden.

Geactiveerde kool en, zo nodig, maagspoeling kort na de inname. Bij ernstige hypotensie, bradycardie

of dreigend hartfalen moet de patiënt een bèta-1-agonist per intraveneus infuus toegediend krijgen (bijv. prenalterol of dobutamine) in intervallen van 2-5 minuten of als continu infuus totdat het gewenste resultaat is verkregen. Als een bèta-1-agonist niet beschikbaar is, kan ook dopamine gebruikt worden. Atropinesulfaat (0,5 tot 2 mg intraveneus) kan eveneens toegediend worden om de nervus vagus te blokkeren.

Als het gewenste effect uitblijft kunnen andere sympathicomimetica, zoals adrenaline of noradrenaline, gebruikt worden.

De patiënt kan ook 1-10 mg glucagon gegeven worden. Pacemakerbehandeling kan nodig zijn. Om bronchospasmen te voorkomen mag de patiënt intraveneus een bèta-2-agonist krijgen.

Opmerking

De doseringen voor de behandeling van een overdosis zijn veel hoger dan de gebruikelijke therapeutische doses omdat de bètablokker de bètareceptoren geblokkeerd heeft.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bètablokker, ATC-code: C07AB02

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

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

Metoprolol vermindert of remt het stimulerende effect van catecholaminen op het hart. (Catecholaminen worden vrijgezet bij fysieke en mentale stress.) Metoprolol verlaagt tachycardie, het hartminuutvolume en de contractiliteit van het hart dat gewoonlijk veroorzaakt wordt door de acute toename van catecholaminen en het verlaagt de bloeddruk. De plasmaconcentratie en werkzaamheid (bèta-1-blokkade) van Metoprolol Retard Teva tabletten met verlengde afgifte, zijn gedurende 24 uur stabiel in vergelijking tot die welke met conventionele tabletformuleringen van selectieve bèta-1-blokkers bereikt worden.

Als gevolg van het uitblijven van uitgesproken pieken in de plasmaconcentratie, wordt de klinische β_1 -selectiviteit verbeterd met Metoprolol Retard Teva tabletten met verlengde afgifte in vergelijking tot de conventionele tabletten met selectieve β_1 -blokkers. Voorts is het risico op bijwerkingen die met pieken in de plasmaconcentraties gepaard gaan (zoals bradycardie en zwakke ledematen) minimaal. Indien nodig, kan metoprolol samen met een bèta-2-agonist toegepast worden bij patiënten met symptomen van obstructieve longaandoeningen.

Effect bij hartfalen

In de MERIT-HF studie (3991 patiënten met chronisch hartfalen, NYHA klasse II-IV en een ejectiefraction $\leq 40\%$) werd metoprolol gecombineerd met een standaard therapie voor hartfalen, dat wil zeggen een diureticum, een ACE-remmer of hydralazine, of als een ACE-remmer niet werd getolereerd, een langwerkend nitraat of een angiotensine-II-antagonist en, indien nodig, een

hartglycoside. Naast andere resultaten toonde de studie een reductie van de totale mortaliteit in vergelijking tot placebo met 34% [$p=0,0062$ (gecorrigeerd); $p=0,00009$ (nominaal)]. 145 patiënten uit de metoprololgroep overleden (mortaliteit 7,2% per patiëntjaar in de follow-up periode) in vergelijking tot 217 (11,0%) in de placebogroep met een relatief risico van 0,66 [95 % BI 0,53-0,81].

In een Chinees onderzoek bij 45852 patiënten met acuut myocardinfarct (COMMIT studie) trad cardiogene shock significant vaker op (5,0%) met metoprolol dan met placebo (3,9%). Dit effect was vooral duidelijk bij de volgende patiëntengroepen:

Relatieve frequentie van cardiogene shock in specifieke patiëntengroepen in de COMMIT-studie:

Patiëntkenmerken	Behandelingsgroep	
	Metoprolol	Placebo
Leeftijd \geq 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

Bij 144 pediatrie patiënten (6 tot 16 jaar) met voornamelijk essentiële hypertensie bleek metoprolol in een 4 weken durende studie de systolische bloeddruk te verlagen met 5,2 mmHg voor de dosis van 0,2 mg/kg ($p=0,145$), met 7,7 mmHg voor de dosis van 1,0 mg/kg ($p=0,027$) en met 6,3mmHg voor de dosis van 2,0 mg/kg ($p=0,049$) met een maximum van 200mg/dag in vergelijking met 1,9 mmHg onder placebo. Voor de diastolische bloeddruk was deze verlaging 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) en 2,1 mmHg, respectievelijk. Er werden geen manifeste verschillen in bloeddrukverlaging waargenomen op basis van leeftijd, Tanner-stadium of ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Metoprolol wordt na orale toediening volledig geabsorbeerd. Vanwege een aanzienlijk first-pass metabolisme loopt de beschikbaarheid na een enkele orale dosis op tot ongeveer 50%. In vergelijking tot de conventionele tablet is de biologische beschikbaarheid 20-30% minder bij de tablet met gereguleerde afgifte. Dit verschil is echter niet klinisch relevant omdat de AUC-waarden (pols) hetzelfde zijn als bij de conventionele tabletten. Slechts een kleine fractie metoprolol, ongeveer 5-10%, wordt aan plasmaproteïnen gebonden.

Elke Metoprolol Retard Teva tablet met gereguleerde afgifte bestaat uit een grote hoeveelheid microgranules met verlengde afgifte. Elke microgranule is omhuld met een membraan van polymeer, die de afgifte van metoprolol regelt.

Na inname valt de tablet snel uiteen waardoor de granules in het maagdarmkanaal worden gedispergeerd en metoprolol constant wordt afgegeven gedurende 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (zie 'Metabolisme en eliminatie'). Na eenmaal daagse toediening wordt een maximale metoprololplasmaconcentratie bereikt die ongeveer tweemaal zo hoog is als de minimale plasmapijgel.

Biotransformatie en eliminatie

Metoprolol wordt door middel van oxidatie in de lever gemetaboliseerd. De drie, bekende, voornaamste metabolieten vertoonden geen klinisch relevant bètablokkerend effect.

Metoprolol wordt in de lever voornamelijk, maar niet uitsluitend via het hepatisch enzymcytochroom CYP2D6 gemetaboliseerd. Vanwege de polymorfie van het CYP 2D6-gen zijn er interindividuele fluctuaties in de metaboliseringssnelheden, waarbij trage metaboliseerders (ongeveer 7-8%) hogere plasmaconcentraties en een langzamere eliminatie laten zien dan snelle metaboliseerders. Bij 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 individuele gevallen tot 30%, wordt onveranderd uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (uitersten: 1-9 uur). De totale klaring bedraagt 1 l/min.

In vergelijking tot jongeren vertoont de farmacokinetiek van metoprolol bij ouderen geen significante verschillen. Bij patiënten met nierfalen is de biologische beschikbaarheid en de eliminatie van metoprolol normaal. Echter, de uitscheiding van metabolieten is trager. Bij patiënten met een glomerulaire filtratie snelheid (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.

Bij patiënten met levercirrose kan de biologische beschikbaarheid van metoprolol toenemen en de totale klaring kan afnemen. De toename van de biologische beschikbaarheid wordt echter alleen als klinisch relevant beschouwd bij patiënten met ernstige levercirrose of een portacava-shunt. Patiënten met een portacava-shunt hadden een totale klaring van ongeveer 0,3 liter/min en AUC-waarden die ongeveer 6 keer hoger waren in vergelijking tot gezonde personen.

Pediatrische patiënten

Het farmacokinetisch profiel van metoprolol bij pediatriese hypertensieve patiënten van 6-17 jaar is vergelijkbaar met de farmacokinetiek die voordien werd beschreven bij volwassenen. De apparente klaring van metoprolol (CL/F) 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. Zoals ander β -blokkers veroorzaakte metoprolol in hoge doses toxiciteit bij de zwangere (verminderde voedselinname en afname van het lichaamsgewicht) en embryo/foetale toxiciteit (verhoogde incidentie van resorptie, afname in het geboortegewicht van de nakomelingen, vertraagde fysieke ontwikkeling) maar was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Sucrose
Maïszetmeel

Macrogol 6000
Polyacrylaat dispersie 30%Talk
Povidon K90
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat (Ph. Eur.)
Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat
D-glucose.

Tabletomhulsel:
Hypromellose
Talk
Macrogol 6000
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
HDPE fles: Gebruiken binnen de 6 maanden na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking.
95 mg / 190 mg - Verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 en 100 tabletten met verlengde afgifte.
95 mg / 190 mg - Kalenderverpakkingen met 14, 28 en 98 tabletten met verlengde afgifte.

HDPE-flessen met PP draaidoppen.
95 mg / 190 mg - Verpakkingen met 30, 60, 100, 250 en 500 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd .

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

95 mg: BE443554 (fles) - BE443545 (blisterverpakking)
190 mg: BE443572 (fles) - BE443563 (blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/10/2013.
Datum van verlenging: 25/10/2016.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 03/2022.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 03/2022.