

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprolol Retard Viatris 23,75 mg tabletten met verlengde afgifte
Metoprolol Retard Viatris 95 mg tabletten met verlengde afgifte
Metoprolol Retard Viatris 190 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 23,75 mg metoprololsuccinaat equivalent aan 25 mg metoprololtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet met verlengde afgifte bevat het maximum van 0,1 mg D-glucose en maximaal 1,84 mg sucrose.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 95 mg metoprololsuccinaat equivalent aan 100 mg metoprololtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet met verlengde afgifte bevat het maximum van 0,4 mg D-glucose en maximaal 7,36 mg sucrose.

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 190 mg metoprololsuccinaat equivalent aan 200 mg metoprololtartraat.

Hulpstoffen met bekend effect: Eén tablet met verlengde afgifte bevat het maximum van 0,8 mg 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.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar oud

- 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 begindosis voor patiënten met hartfalen NYHA-klasse III is 11,88 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 12,5 mg metoprololtartraat) eenmaal daags in de eerste week. De dosis kan verhoogd worden tot 23,75 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 25 mg metoprololtartraat) per dag in de tweede week van de therapie.

De aanbevolen begindosis voor patiënten met hartfalen NYHA-klasse II is 23,75 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 25 mg metoprololtartraat) eenmaal daags in de eerste twee weken.

Verdubbeling van de dosis is aanbevolen na de eerste twee weken. De dosis wordt om de andere week verdubbeld tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 200 mg metoprololtartraat) 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 (equivalent aan 200 mg metoprololtartraat) of de hoogste dosis die de patiënt kan verdragen.

De behandelende arts moet ervaring hebben met de therapie van stabiel symptomatisch hartfalen. Na elke dosisverhoging moet de toestand van de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Bij een bloeddrukdaling kan het nodig zijn om 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 (equivalent aan 50 mg metoprololtartraat) eenmaal daags bij patiënten met lichte tot matige hypertensie. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 95 tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 100 tot 200 mg metoprololtartraat) per dag of kan er een ander antihypertensivum toegevoegd worden aan de therapie.

Kinderen en adolescenten

De aanbevolen startdosis bij patiënten met hypertensie ≥ 6 jaar is **0,48 mg/kg Metoprolol Retard Viatris (0,48 mg/kg metoprololsuccinaat)** eenmaal per dag. De uiteindelijk toegediende dosis in milligram moet de berekende dosis in mg/kg zo dicht mogelijk benaderen. Bij patiënten die niet reageren op 0,48 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot **0,95 mg/kg Metoprolol Retard Viatris (0,95 mg/kg metoprololsuccinaat)**, met een maximale dosis van **47,5 mg Metoprolol Retard Viatris (47,5 mg metoprololsuccinaat)**. Bij patiënten die niet reageren op 0,95 mg/kg, kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dosis van **1,9 mg/kg Metoprolol Retard Viatris** per dag (**1,9 mg/kg metoprololsuccinaat**). Doses hoger dan **190 mg Metoprolol Retard Viatris (190 mg metoprololsuccinaat)** eenmaal per dag zijn niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen < 6 jaar zijn niet onderzocht. Daarom wordt Metoprolol Retard Viatris niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Angina pectoris

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 50 tot 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags. Zo nodig kan er een ander geneesmiddel voor de behandeling van coronaire hartziekte als aanvulling ingenomen worden.

Tachycardie

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 50 tot 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

Onderhoudstherapie na myocardinfarct

95 tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 100 tot 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

Hyperkinetisch hartsyndroom

47,5 tot 190 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 50 tot 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

Profylaxe van migraine

95 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 100 tot 200 mg metoprololtartraat) eenmaal daags. Over het algemeen volstaat toediening van 95 mg metoprololsuccinaat (equivalent aan 100 mg metoprololtartraat) eenmaal daags.

Verstoorde nierfunctie

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk.

Verstoorde leverfunctie

Bij patiënten met ernstig leverfalen, bv. bij de behandeling van patiënten met een portocavale shunt, moet een dosisverlaging overwogen worden (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 80 jaar. Daarom is speciale aandacht vereist wanneer de dosis wordt verhoogd bij deze patiënten.

Dosisaanpassing of beëindiging van de behandeling

Elke stopzetting van de behandeling of aanpassing van de dosering mag enkel plaats vinden op advies van een arts. De duur van de behandeling wordt bepaald door de behandelende arts.

Als een behandeling met metoprolol wordt onderbroken of beëindigd (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 (equivalent aan 25 mg metoprololtartraat) wordt bereikt. De laatste dosis moet gedurende ten minste vier dagen ingenomen worden voordat het gebruik totaal wordt beëindigd. Als er zich symptomen ontwikkelen, moet het proces vertraagd worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Metoprolol Retard Viatrix moet eenmaal daags met of zonder voedsel worden ingenomen, bij voorkeur 's ochtends. De tabletten moeten heel ingeslikt worden of moeten gedeeld worden, maar mogen niet gekauwd of geplet worden. De tabletten moeten ingenomen worden met water (ten minste een ½ glas).

4.3 Contra-indicaties

Metoprolol is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere bètablokkers of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- 2^e of 3^e graads AV-blok
- Hoge graad sinoatriaal blok
- Duidelijke en klinisch significante sinusbradycardie (hartslag < 50 slagen/min in rust voor de behandeling)
- Sicksinussyndroom (tenzij er een permanente pacemaker gebruikt wordt)
- Cardiogene shock
- Ernstige perifere arteriële circulatiestoornissen
- Hypotensie (systole < 90 mmHg)
- Onbehandeld feochromocytoom
- Metabole acidose
- Ernstige vorm van astma bronchiale of chronisch obstructief longlijden
- Gelijktijdig gebruik van MAO-remmers (behalve 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 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.

Gelijktijdig intraveneus gebruik van verapamil- en diltiazem-achtige calciumantagonisten of andere antiaritmica (zoals disopyramide) is gecontra-indiceerd bij patiënten die een behandeling met metoprolol krijgen (uitzondering: in de intensieve zorg).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Astma

Bètablokkers moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met astma. Als een astmatische patiënt een bèta₂-agonist gebruikt (in de vorm van tabletten of door inhalatie) bij het begin van de behandeling met metoprolol, moet de dosis van de bèta₂-agonist herzien worden en zo nodig verhoogd. Door de constante plasmaconcentraties is het effect van Metoprolol Retard Viatris tabletten met verlengde afgifte op de bèta₂-receptoren echter zwakker dan dat van een conventionele tablet van selectieve bèta₁-blokkers.

Diabetes

Metoprolol kan een goed ingestelde diabetes mellitus beïnvloeden en kan de symptomen van hypoglykemie maskeren. Het risico van een weerslag op het glucosemetabolisme of de maskering van hypoglykemische symptomen is lager met Metoprolol Retard Viatris tabletten met verlengde afgifte dan met een conventionele tablet van selectieve bèta₁-blokkers en veel lager dan met niet-selectieve receptorblokkers. Voorzichtigheid is geboden als metoprolol wordt gebruikt bij diabetische patiënten met een sterk wisselende bloedsuikerspiegel of die volledig nuchter zijn.

AV geleidingsstoornissen

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

Hartaandoeningen

Bij patiënten met Prinzmetalangina moeten beta₁-selectieve middelen voorzichtig gebruikt worden.

Bij patiënten met een acuut myocardinfarct bestaat er een hoger risico op cardiogene shock bij behandeling met metoprolol. Aangezien hemodynamisch instabiele patiënten speciaal getroffen waren, mag metoprolol enkel worden toegediend nadat patiënten die een myocardinfarct hebben gehad hemodynamisch gestabiliseerd zijn.

Perifere circulatiestoornissen

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

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, moet worden overwogen om de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Feochromocytoom

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

Hyperthyreoïdie

Metoprololtherapie kan de symptomen van hyperthyreoïdie maskeren.

Anesthesie en chirurgie

Vóór de operatie moet de anesthesist geïnformeerd worden dat de patiënt een bètablokker gebruikt.

Acuut starten met metoprolol in een hoge dosering bij patiënten die niet-cardiale chirurgie ondergaan, moet worden vermeden aangezien dit in verband is gebracht met bradycardie, hypotensie en beroerte (met inbegrip van overlijden) bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Onderbreking van het gebruik van de bètablokker voor de duur van de operatie is niet aanbevolen.

Stopzetting van de behandeling

De behandeling met bètablokkers mag niet plotseling stopgezet worden. Als de behandeling beëindigd wordt, kan dat het beste geleidelijk worden gedaan over een periode van ten minste twee weken (zie rubriek 4.2). Als de patiënt symptomen krijgt, moet de dosis trager afgebouwd worden. Elke plotse beëindiging kan leiden tot hartfalen met een hoger risico op plotse hartstilstand of ischemie met exacerbatie van angina pectoris of een myocardinfarct of recidief van hypertensie.

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

Gevoeligheid voor allergenen en behandeling van anafylaxie

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

Psoriasis

Bètablokkers (bijv. metoprolol) kunnen een bestaande psoriasis verergeren of psoriasis veroorzaken. Bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van psoriasis of met een familiale voorgeschiedenis van deze aandoening mogen bètablokkers alleen worden voorgeschreven nadat er een zorgvuldige evaluatie van de baten en risico's heeft plaatsgevonden.

Gebruik bij hartfalen

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:

- Instabiel NYHA-klasse IV hartinsufficiëntie (patiënten met hypoperfusie, hypotensie en/of longoedeem
- Acut myocardinfarct of onstabiele angina pectoris in de afgelopen 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.

Dopingtests

Het gebruik van metoprolol kan tot positieve resultaten leiden bij dopingtests.

Geneesmiddelen die glucose en sucrose bevatten

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

De patiënt moet gevolgd worden op negatieve inotrope en chronotrope effecten wanneer metoprolol samen gebruikt wordt met verapamil- of diltiazem-achtige calciumantagonisten of met antiaritmica. Verapamil- of diltiazem-achtige calciumantagonisten en andere antiaritmica mogen niet intraveneus toegediend worden aan patiënten die bètablokkers krijgen (zie rubriek 4.3).

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^e en 3^e graads AV geleidingsstoornissen. De interactie is vooral waargenomen voor disopyramide.

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

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, maar hypertensie kan nog steeds voorkomen.

Bij patiënten die bètablokkers krijgen wordt het bradycardische effect versterkt door inhalatie-anesthetica.

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 toestand van de patiënt nauwlettend worden gevolgd.

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

Metoprolol kan het effect versterken van gelijktijdig gebruikte bloeddrukverlagende middelen, zoals nifedipine-achtige calciumantagonisten en prazosine.

Gelijktijdig gebruik van metoprolol en noradrenaline, adrenaline of andere sympathicomimetica (vb. in hoestmiddelen, neusdruppels en oogdruppels) kan een sterke stijging in de bloeddruk induceren. Gelijktijdig gebruik van metoprolol en reserpine, alfamethyldopa, clonidine, guanfacine en hartglycosiden kan het hartritme en de hartgeleiding sterk vertragen.

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

Metoprololsuccinaat kan het effect van insuline of orale hypoglykemia versterken of de symptomen van hypoglykemie verzwakken, vooral van tachycardie. Bètablokkers kunnen de afgifte van insuline bij type-2-diabetici remmen. De suikerspiegel moet regelmatig gecontroleerd worden en de bloedsuikerverlagende therapie (insuline en orale hypoglykemia) moeten zo nodig aangepast worden.

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

Farmacokinetische interacties

Metoprolol is een metabolisch substraat van het iso-enzym CYP2D6. Via het iso-enzym CYP2D6, kunnen metaboliserende geneesmiddelen, of geneesmiddelen die de werking ervan remmen, de concentratie van metoprolol in het plasma beïnvloeden. De metoprololspiegel stijgt na gelijktijdig gebruik met bepaalde antiaritmica (zoals flecaïnide, amiodaron, kinidine, propafenon), difenhydramine (antihistaminicum), cimetidine (H₂-receptorantagonist), serotonineheropnameremmers (bijvoorbeeld paroxetine, fluoxetine en sertraline), tricyclische antidepressiva, veel neuroleptica (bijvoorbeeld chloorpromazine, triflupromazine, chloorprothixeen), COX 2 remmers. Rifampicine verlaagt de concentratie van metoprolol in het plasma. Alcohol en hydralazine verhogen de plasmaniveaus van metoprolol.

Bètablokkers kunnen de negatieve inotrope en dromotrope effecten van antiaritmica versterken (bijvoorbeeld kinidine en amiodaron).

Metoprolol kan de eliminatie van andere geneesmiddelen vertragen (bv. 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 (vooral tijdens de eerste drie maanden).

Bètablokkers verminderen de perfusie in de placenta en kunnen foetale dood, miskraam en vroeggeboorte veroorzaken. Intra-uteriene groeiachterstand is waargenomen na langdurige toediening aan zwangere vrouwen met lichte en matige hypertensie. Van bètablokkers is gemeld dat ze het baringsproces verlengen en bradycardie veroorzaken bij de foetus, de pasgeborene en de zuigeling. Er zijn ook hypoglykemie, hypotensie, stijging in bilirubine, en een verstoorde reactie op anoxie bij de pasgeborene gemeld. De behandeling met metoprolol moet 48 – 72 uur vóór de berekende geboortedatum stopgezet worden. Als dit niet mogelijk is, moet de pasgeborene 48-72 uur post partum onder toezicht gehouden worden voor tekenen en symptomen van een bètablokkade (bv. 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 tot ongeveer driemaal die in het plasma van de moeder. Hoewel het risico op bijwerkingen voor de zuigeling laag lijkt te zijn na therapeutische doses van het werkzame bestanddeel (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

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, in het begin van de behandeling of wanneer de metoprololdosis wordt verhoogd.

4.8 Bijwerkingen

De evaluatie van de 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

Niet bekend: Maskering van tekenen en symptomen van hypoglykemie (vb. tachycardie)

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, evenwichtsstoornis (zeer zelden geassocieerd met syncope),
palpitaties
Soms: Voorbijgaande verergering van de symptomen van hartfalen, 1^e graads AV-
blok, (cardiogene shock (in samenhang met acuut myocardinfarct),
precordiale pijn
Zelden: Hartfunctiestoornissen, aritmie, geleidingsstoornissen

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, verergering van claudicatio intermittens of syndroom van
Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspneu bij inspanning
Soms: Bronchospasmen
Zelden: Rinitis

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, buikpijn, diarree, constipatie
Soms: Braken
Zelden: Droge mond
Zeer zelden: Smaakstoornissen

Lever- en galaandoeningen

Zelden: Leverfunctietestafwijkingen
Zeer zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Uitslag (psoriasisachtige netelroos en dystrofische huidletsels), versterkt
transpireren
Zelden: Alopecia
Zeer zelden: Gevoeligheid voor licht, verergering van psoriasis, ontstaan van psoriasis,
psoriasisachtige huidveranderingen

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spierkrampen
Zeer zelden: Gewrichtspijn, spierverzwakking

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:

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

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

De eerste tekenen van overdosering treden 20 minuten tot 2 uur na inname van het product op.

Behandeling

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

Actieve kool en zo nodig een maagspoeling om de absorptie uit de maag-darmtractus te verminderen.

In geval van shock en hypotensie kunnen plasma of plasmavervangers worden toegediend.

Bij ernstige hypotensie, bradycardie of dreigend hartfalen moet de patiënt een bèta₁-agonist krijgen (bv. prenalterol of dobutamine), intraveneus met tussenpozen van 2-5 minuten of als continu infuus tot het gewenste effect wordt bereikt. Als er geen bèta₁-agonist beschikbaar is, kan ook dopamine gebruikt worden. Atropinesulfaat (0,5 tot 2 mg intraveneus als bolus) kan ook toegediend worden om de nervus vagus te blokkeren.

Als het gewenste effect uitblijft, kan een ander sympathicomimeticum, bv. adrenaline of noradrenaline, gebruikt worden.

De patiënt kan ook 1-10 mg glucagon intraveneus krijgen, gevolgd door 2-2,5 mg per uur als continu infuus.

Bij refractaire bradycardie kan een tijdelijke pacemakertherapie noodzakelijk zijn.

Er kan ook overwogen worden om calciumionen toe te dienen.

Om bronchospasmen te voorkomen, kan de patiënt een bèta₂-agonist krijgen via inhalatie, of aminofylline.

Voor gegeneraliseerde epilepsieaanvallen wordt een traag intraveneus infuus met diazepam aanbevolen.

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: bètablokkers, selectieve, ATC-code: C07AB02.

Metoprolol is een selectieve bèta₁-blokker, d.w.z. het blokkeert de bèta₁-receptoren in het hart bij doseringen die aanzienlijk lager liggen dan die vereist voor blokkade van de bèta₂-receptoren. In hogere doses heeft metoprolol evenwel ook een effect op de bèta₂-receptoren, bijvoorbeeld in de bronchi en de bloedvaten.

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

Metoprolol vermindert of blokkeert het stimulerende effect op het hart van catecholamines (die vooral vrijkomen bij fysieke en geestelijke stress). 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 (bèta₁-blokkade) van Metoprolol Retard Viatrix tabletten met verlengde afgifte is stabiel over 24 uur dan die bereikt met de conventionele tabletten van selectieve bèta₁-blokkers.

Aangezien de plasmaconcentratie stabiel is, is de klinische bèta₁-selectiviteit beter dan die bereikt met de conventionele tablet van selectieve bèta₁-blokkers. Bovendien is het risico op bijwerkingen die gepaard gaan met concentratiepieken (bv. bradycardie en zwakke ledematen) minimaal. Zo nodig kan metoprolol gebruikt worden samen met een bèta₂-agonist bij patiënten met symptomen van obstructieve longaandoeningen.

Effect bij hartfalen:

Er is aangetoond dat metoprolol de prognose verbetert en het aantal ziekenhuisbehandelingen met verergering van het hartfalen vermindert bij patiënten met symptomen van hartfalen (NYHA II-IV) en een verminderde ejectiefractie ($\leq 40\%$). Een behandeling met metoprolol verbeterde ook de ejectiefractie, verlaagde het diastolische en systolische volume van het linkerventrikel, verbeterde de NYHA-klasse en verhoogde de levenskwaliteit.

In het MERIT-HF-onderzoek (3.991 patiënten met chronisch hartfalen NYHA-klasse II-IV en een ejectiefractie $\leq 40\%$) werd metoprolol gecombineerd met een standaard therapie 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, zo 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% BI 0,53 – 0,81].

In een Chinees onderzoek met 45.852 patiënten met een acuut myocardinfarct (COMMIT-onderzoek) trad cardiogene shock significant vaker op (5,0%) met metoprolol 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 \geq 70 jaar	8,4%	6,1%
Bloeddruk $<$ 120 mmHg	7,8%	5,4%
Hartslag \geq 110/min	14,4%	11,0%
Killip-klasse III	15,6%	9,9%

Pediatrie patiënten

In een studie van 4 weken bij 144 pediatrie patiënten (tussen 6 en 16 jaar oud) met primaire essentiële hypertensie, is aangetoond dat metoprolol de systolische bloeddruk verlaagde met 5,2 mmHg in een dosis van 0,2 mg/kg ($p=0,145$), met 7,7 mmHg in een dosis van 1,0 mg/kg ($p=0,027$) en met 6,3 mmHg in een dosis van 2,0 mg/kg ($p=0,049$) met een maximum van 200 mg/dag ten opzichte van een verlaging met 1,9 mmHg met een placebo. Voor de diastolische bloeddruk bedroeg de verlaging 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 daling van de bloeddruk gezien volgens de leeftijd, het tannerstadium of het ras.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Metoprolol wordt bijna volkomen geabsorbeerd na orale toediening (95%). Door het sterke *firstpass*-metabolisme bedraagt de beschikbaarheid na een eenmalige orale dosis ongeveer 35%. De biobeschikbaarheid van de tabletten met verlengde afgifte is ongeveer 20-30% 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 5-10%, bindt aan plasmaproteïnen.

Elke tablet van Metoprolol Retard Viatrix met verlengde afgifte bevat een groot aantal korrels met gecontroleerde afgifte. Elke korrel is omgeven door een polymeerfilm die de snelheid van de afgifte van metoprolol reguleert.

De tabletten met verlengde afgifte desintegren snel en het granulaat verspreidt zich in het maag-darmkanaal waar metoprolol continu wordt vrijgegeven gedurende 20 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3,5 uur (zie "Metabolisme en eliminatie"). De plasmaconcentratie van metoprolol blijft dus stabiel gedurende het 24-uurs interval tussen de doses. Fysiologische factoren zoals de pH en de peristaltiek hebben geen invloed op de snelheid van afgifte van metoprolol.

Na eenmaal daagse toediening is de piekplasmaconcentratie van metoprolol ongeveer tweemaal hoger dan het dalniveau.

Biotransformatie en eliminatie

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

Metoprolol wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, gemetaboliseerd via het leverenzym cytochroom CYP 2D6. Vanwege het polymorfisme van het CYP 2D6-gen zijn er interindividuele fluctuaties in het metabolisme, waarbij trage metabolisierders (ongeveer 7-8%) hogere plasmaconcentraties hebben en trager elimineren dan snelle metabolisierders. Bij de individuele patiënten zijn de plasmaconcentraties echter stabiel en reproduceerbaar.

Meer dan 95% van een orale dosis wordt uitgescheiden met de urine. 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: 1-9 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 metabolieten worden echter trager geëlimineerd. Bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) lager dan 5 ml/min is 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 kan 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.

Kinderen en adolescenten

Het farmacokinetische profiel van metoprolol bij pediatrische patiënten met hypertensie tussen 6 en 17 jaar is vergelijkbaar met de farmacokinetische gegevens bij volwassenen die hoger beschreven werden. 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 of carcinogeen potentieel.

Net als andere β -blokkers veroorzaakte metoprolol toxiciteit bij de moeder (verminderde voedselinname en verminderde toename in lichaamsgewicht) en het embryo/de foetus (toegenomen incidentie van resorptie, verminderd geboortegewicht van de nakomelingen, lichamelijke ontwikkelingsachterstand) bij hoge doses, maar het was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Sucrose

Maiszetmeel

Macrogol 6000

Polyacrylaat

Talk

Povidon K90

Cellulose, microkristallijne

Magnesiumstearaat

Silica, colloïdaal watervrij

D-glucose.

Tabletomhulling:

Hypromellose

Talk

Macrogol 6000
Titaandioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakking
Verpakkingen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 en 100 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

Geen speciale vereisten.

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

Viatrix GX, Terhulpsessesteenweg 6A, B - 1560 Hoeilaart

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

Metoprolol Retard Viatrix 23,75 mg tabletten met verlengde afgifte (Alu Blister) :
BE349991

Metoprolol Retard Viatrix 23,75 mg tabletten met verlengde afgifte (HDPE fles) :
BE350007

Metoprolol Retard Viatrix 95 mg tabletten met verlengde afgifte (Alu Blister) :
BE350016

Metoprolol Retard Viatrix 95 mg tabletten met verlengde afgifte (HDPE fles) :
BE350025

Metoprolol Retard Viatrix 190 mg tabletten met verlengde afgifte (Alu Blister) :
BE350034

Metoprolol Retard Viatrix 190 mg tabletten met verlengde afgifte (HDPE fles) :
BE350043

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/10/2009

Datum van laatste verlenging: 28/05/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2023

Datum van goedkeuring: 06/2023