SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Seloken 100 mg, tabletten
Seloken IV, 1 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Seloken 100 mg bevat 100 mg metoprololtartraat.
5 ml Seloken IV, oplossing voor injectie, bevat 5 mg metoprololtartraat.

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 35 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Seloken 100 mg: tabletten. De tabletten zijn wit tot gebroken wit, rond met een diameter van 10 mm en merkteken A/ME op één kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Seloken IV, 1 mg/ml: oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ORALE TOEDIENING
- Arteriële hypertensie: in deze indicatie werd een vermindering van de cardiovasculaire en coronaire mortaliteit vastgesteld (met inbegrip van het syndroom van plotse dood).
- Angina pectoris: basisbehandeling.
- Hartritmestoornissen (vooral bij patiënten zonder organische hartaandoeningen):
  . supraventriculaire tachycardie;
  . atriale fibrillatie: om het ventriculaire ritme te vertragen;
  . ventriculaire extrasystolen.
- Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct (in afwezigheid van tekens van ventriculaire insufficiëntie).
- Hyperthyroïdie (symptomatische behandeling).
- Hyperkinetisch hart (functionele hartstoornissen met hartkloppingen van sympathische oorsprong).
- Profylactische behandeling van migraine.

INTRAVENEUZE TOEDIENING
DE INTRAVENEUZE TOEDIENING VAN SELOKEN IS VOORBEHOUDEN AAN DE BEHANDELING IN HOSPITAALMILIEU EN MOET ONDER CONTROLE VAN HET ECG EN VAN DE BLOEDDRUK WORDEN UITGEVOERD.
- Hartritmestoornissen, met name supraventriculaire tachyaritmie.
- Tijdens de acute fase van een myocardinfarct, voor het instellen van een behandeling met bètablokkers alvorens de orale vorm wordt toegediend.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De posologie moet aan elk geval worden aangepast, naargelang van de individuele respons.

Voor dosissen van 200 mg/dag en meer, kunnen tabletten met een gecontroleerde afgifte van metoprololsuccinaat aan één inname per dag worden voorgeschreven.
Een voldoende blokkering van de β-receptoren mag niet beoordeeld worden op basis van het hartritme bij rust maar uitsluitend op basis van het hartritme bij inspanning.
Plotse stopzetting van de behandeling kan oorzaak zijn van ernstige angor, infarct en ventrikelfibrillatie, vooral in geval van ischemische aandoeningen van het myocard.
Metoprolol via intraveneuze toediening, in de vorm van Seloken IV, oplossing voor injectie, is geschikt voor de behandeling van hartritmestoornissen, met name van supraventriculaire tachyaritmie. In geval van paroxystische atriale tachycardie is het vaak mogelijk het sinusritme te herstellen of het ventrikelritme te vertragen. In geval van atriale fibrillatie of flutter is het eveneens mogelijk het ventrikelritme te verminderen en in bepaalde gevallen het sinusritme te herstellen. Bovendien vermindert metoprolol het aantal ventriculaire extrasystolen.
Seloken IV, oplossing voor injectie, kan eveneens tijdens de acute fase van een myocardinfarct worden gebruikt om een behandeling met bètablokkers in te stellen alvorens op de orale vorm over te gaan. De behandeling langs intraveneuze weg leidt tot een vermindering van pijn, tachyaritmie en episoden van hypertensie. De anti-ischemische eigenschappen van metoprolol, gecombineerd met de anti-aritmische effecten, zorgen ook voor een beperking van de infarctzone en een vermindering van de mortaliteit en het percentage herinfarct. Deze voordelen doen zich reeds tijdens de initiële fase van de behandeling voor.
Het opstarten van een intraveneuze therapie met Seloken IV, oplossing voor injectie, lijkt aangewezen bij een groot aantal gehospitaliseerde patiënten met een myocardinfarct, op voorwaarde dat men rekening houdt met de klassieke contra-indicaties en met de waargenomen klinische symptomen van Seloken bij de selectie en de behandeling van de patiënten (zie rubriek 4.4 "*Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"* ("*Bijzondere voorzorgen in geval van intraveneuze toediening*") en rubriek 4.3 "*Contra-indicaties"*).

De volgende dosissen worden doorgaans aanbevolen:

Hypertensie
Startdosis 1 tablet van 100 mg per dag. In de meeste gevallen bestaat de onderhoudsbehandeling uit 200 mg per dag, in de vorm van tabletten met gecontroleerde afgifte (metoprololsuccinaat). Bij bepaalde patiënten kan het noodzakelijk zijn de dagelijkse dosis op te voeren tot 400 mg, in 1 of 2 innamen. In bepaalde gevallen kan een toediening van Seloken 100 mg tabletten, in 2 innamen per dag, aangewezen zijn. Deze posologierichtlijnen gelden ook in geval van de combinatie van Seloken met een diureticum en/of een perifere vasodilatator.
Een antihypertensieve behandeling op lange termijn met dagelijkse dosissen van 200 mg metoprolol blijkt tot een vermindering van de totale mortaliteit te leiden, met inbegrip van het syndroom van plotse dood en van coronaire accidenten bij hypertensiepatiënten.

Angina pectoris
Doorgaans 200 mg per dag, in de vorm van tabletten met gecontroleerde afgifte (metoprololsuccinaat). In bepaalde gevallen kan de toediening van Seloken 100 mg tabletten in 2 innamen per dag gerechtvaardigd zijn. Zoals voor alle bètablokkers, dient voor het onderbreken van de behandeling de dosis geleidelijk te worden verminderd over een periode van 14 dagen, met toediening van gewone tabletten en niet van de retard-formulering. Een plotse onderbreking van de medicatie zou tot een verslechtering van de toestand van de patiënt kunnen leiden, voornamelijk in geval van ischemische aandoeningen van het myocard.

Hartritmestoornissen
Orale toediening:
Een ½ tablet Seloken 100 mg (50 mg) 2 tot 3 maal per dag. Zo nodig kan de dagelijkse dosis in ernstige gevallen verhoogd worden tot één tablet van 100 mg 2 tot 3 maal per dag.
Intraveneuze toediening:
Aanvankelijk tot 5 mg IV (1-2 mg/min.). Deze dosis mag herhaald worden met intervallen van 5 minuten, tot een bevredigend effect wordt bereikt. Doorgaans volstaat 10-15 mg. Een verhoging van de dosis tot 20 mg of meer geeft doorgaans geen betere resultaten.

Myocardinfarct
a) Interventie tijdens de acute fase:
Seloken moet zo snel mogelijk na de opname intraveneus worden toegediend. Deze behandeling moet ingesteld worden in een cardiologische of een soortgelijke dienst, onder permanente controle van het ECG, de bloeddruk en het hartritme. Onmiddellijk na de stabilisatie van de hemodynamische toestand van de patiënt moeten 3 injecties van 5 mg met intervallen van 2 minuten worden toegediend, afhankelijk van de waargenomen respons (zie rubriek 4.4 "*Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"* ("*Bijzondere voorzorgen in geval van intraveneuze toediening*") en rubriek 4.3 "*Contra-indicaties"*).

Bij patiënten die de globale intraveneuze dosis (15 mg) goed hebben verdragen, wordt 15 minuten na de laatste intraveneuze injectie een orale behandeling opgestart met een dosis van ½ tablet Seloken 100 mg (50 mg) om de 6 uur gedurende 48 uur.
Bij patiënten die de intraveneuze dosis niet goed hebben verdragen, dient de orale behandeling met voorzichtigheid en met lagere dosissen bv. met de helft van de dosis te worden opgestart.

b) Onderhoudsbehandeling:

De behandeling moet verdergezet worden met de onderhoudsdosis van 200 mg/dag, te verdelen over 2 innamen, en dat gedurende tenminste 1 jaar. In geval een intraveneuze behandeling niet in de acute fase kon worden ingesteld, dient de behandeling 4 dagen na de eerste symptomen van het infarct te worden opgestart met 100 mg/dag, te verdelen over 2 innamen gedurende 2 tot 3 dagen.
De behandeling moet eveneens verdergezet worden met de onderhoudsdosis van 200 mg/dag, te verdelen over 2 innamen gedurende ten minste 1 jaar.
Teneinde de therapietrouw tijdens deze periode te verbeteren, is het nuttig over te gaan op een retard-formulering van metoprolol (tabletten met gecontroleerde afgifte met 190 mg metoprololsuccinaat) in één enkele dagelijkse inname, aangezien deze vorm dezelfde plasmaspiegels geeft gedurende 24 uur.
Het is noodzakelijk op eventuele bijwerkingen te letten (bradycardie, hypotensie, AV-blok van de 1e graad, hartdecompensatie), die bij bepaalde patiënten kunnen optreden.

Hyperthyroïdie (symptomatische behandeling)
Een ½ tablet Seloken 100 mg (50 mg) 3 tot 4 maal per dag. De dagelijkse dosis mag indien nodig verhoogd worden tot 1 tablet van 100 mg 4 maal per dag.

Hyperkinetisch hart
100 mg (1 tablet van 100 mg) of 200 mg in de vorm van tabletten met gecontroleerde afgifte (metoprololsuccinaat), naargelang de ernst van de symptomen. Op basis van de klinische ervaring wordt aanbevolen deze dosis in één inname 's ochtends toe te dienen.

Profylactische behandeling van migraine
100-200 mg/dag. Op basis van klinische ervaring verdient het aanbeveling om bij gebruik van 100 mg Seloken tabletten, de dagelijkse dosis te verdelen over één inname 's ochtends en één inname 's avonds. Als tabletten met gecontroleerde afgifte worden gebruikt, kan de dagelijkse dosis toegediend worden in één inname per dag, 's ochtends. Ergotamine en analgetica, gebruikt voor de verlichting van migraine-aanvallen, mogen tijdens een profylactische behandeling met Seloken worden gebruikt.

Opmerking in verband met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een leverinsufficiëntie, vooral in geval van cirrose, moet de behandeling opgestart worden met de helft van de aangegeven dosis, gevolgd door een geleidelijke verhoging tot het gewenste effect wordt bereikt.

Pediatrische patiënten
Er is beperkte ervaring met de behandeling van metoprolol bij kinderen.

Wijze van toediening
De tabletten moeten op een lege maag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere bètablokkers.
Atrioventriculair blok van de 2de of de 3de graad, uitgesproken sinusbradycardie, sinusknoopziekte (tenzij een permanente pacemaker werd aangebracht), cardiogene shock, ernstige perifere vaataandoeningen.
Patiënten met instabiele gedecompenseerde hartinsufficiëntie (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) en patiënten met continue of intermitterende behandeling met inotrope agonisten van de bèta-receptoren.
Op basis van de huidige klinische ervaring dient Seloken niet te worden toegediend aan patiënten met een myocardinfarct als de hartfrequentie lager is dan 45 slagen/min., het PQ-interval groter dan 0,24 sec., de systolische bloeddruk lager dan 100 mm Hg en/of in geval van een ernstige hartinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vanwege het verhoogde risico van verminderde hartslag, verlengde cardiale elektrische geleiding en negatieve inotropie, wat kan resulteren in hypotensie en hypoperfusie, mag de combinatie van metoprololtartraat en

intraveneuze calciumantagonisten van het verapamil type enkel worden toegediend op zeer strikte aanwijzingen en met controle van de hartfunctie.
Bij de behandeling van patiënten met hypertensie en met obstructieve longaandoeningen of bronchospastische aandoeningen, moet doorgaans een gelijktijdige behandeling met een beta-2-mimeticum worden toegediend. Wegens de cardioselectiviteit mag Seloken aan deze patiënten worden toegediend, waarbij evenwel de laagste dosis moet worden voorgeschreven die nog werkzaam is. Beta-2-mimetische bronchodilatatoren behouden hun werkzaamheid bij behandeling met Seloken en de posologie kan indien nodig worden aangepast. Voorzichtigheid blijft evenwel noodzakelijk.

Seloken mag niet worden toegediend aan patiënten met hartinsufficiëntie behalve als deze met digitalis en/of diuretica worden behandeld. De toename van de contractiliteit van het myocard door digitalisering wordt niet beïnvloed door Seloken (zie rubriek 4.5).

Metoprolol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met diabetes mellitus, in het bijzonder aan diegenen die insuline of orale hypoglycemische middelen krijgen.
Bètablokkers, waaronder metoprolol, kunnen sommige belangrijke waarschuwingssignalen die optreden bij hypoglykemie, zoals tachycardie, maskeren; andere symptomen zoals duizeligheid en zweten worden mogelijk niet significant onderdrukt, en zweten kan zelfs toenemen.
Tijdens behandeling met metoprolol bestaat het risico op het maskeren van hypoglykemie of op interferentie met het koolhydraatmetabolisme. Beide effecten kunnen zelfs groter zijn bij niet-selectieve bètablokkers.
Bètablokkers kunnen het risico op ernstige hypoglykemie verder verhogen bij gelijktijdig gebruik met sulfonylureumderivaten. Diabetespatiënten moet worden geadviseerd om hun bloedglucosewaarden zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).
Het wijzigt nauwelijks de cardiovasculaire respons op hypoglykemie of de recuperatietijd na een fase van hypoglykemie. Ondanks deze voordelen moet men voorzichtig blijven bij het behandelen van patiënten met insulinedependente diabetes; men moet starten met een lage dosis (2 maal 50 mg/dag), die verhoogd mag worden naargelang van de toestand van de patiënt.

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

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

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

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

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

Bij patiënten behandeld met bètablokkers kan een anafylactische shock ernstiger vormen aannemen.

Hoewel met Seloken geen enkel geval van een oculomucocutaan syndroom van het type practolol werd waargenomen, blijft voorzichtigheid noodzakelijk wegens het feit dat met vrijwel alle bètablokkers reacties van immunologische aard werden waargenomen.

Zoals voor alle andere bètablokkers dient het stopzetten van een behandeling met Seloken steeds geleidelijk te gebeuren, d.w.z. over een periode van 14 dagen en onder medisch toezicht. Een plotse stopzetting van de behandeling, vooral in geval van ischemische cardiopathie, kan een plotse verergering van het klinisch beeld veroorzaken.

Voorafgaand aan elke operatie dient de anesthesist ervan op de hoogte te worden gebracht dat de patiënt metoprolol gebruikt. Het is niet aanbevolen om de toediening van bètablokkers stop te zetten bij patiënten die een chirurgische ingreep dienen te ondergaan.

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

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

Seloken tabletten bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Seloken IV bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Bijzondere voorzorgen in geval van intraveneuze toediening

Intraveneuze toediening van Seloken is voorbehouden aan de behandeling in hospitaalmilieu en moet uitgevoerd worden met controle van het ECG en van de bloeddruk. Deze controle moet nog versterkt worden bij patiënten die reeds met bètablokkers worden behandeld.
Bij patiënten met een systolische bloeddruk lager dan 100 mm Hg, moet een IV injectie met de grootste voorzichtigheid worden uitgevoerd aangezien dit tot een bijkomende verlaging van de bloeddruk kan leiden (bv. bij patiënten met hartritmestoornissen).
Bij behandeling van patiënten in de acute fase van een myocardinfarct, moet de toestand van de patiënt na elk van de drie intraveneuze dosissen van 5 mg zorgvuldig gecontroleerd worden. De tweede of de derde dosis mag niet worden toegediend bij een hartritme lager dan 40 slagen/min., een systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg, een PQ-interval langer dan 0,26 sec. of in geval van een verergering van de dyspneu of het "koud zweet".
Bij gebrek aan ervaring op dit gebied, is een intraveneuze toediening van Seloken tijdens de acute fase van een myocardinfarct niet aanbevolen bij patiënten met bronchiaal astma.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Ongewenste interacties
- Verapamil: In het geval van gelijktijdig gebruik met calcium antagonisten zoals verapamil, kan er een verhoogd negatief inotroop en chronotroop effect optreden. Calcium antagonisten van het verapamil type moeten met de grootste omzichtigheid en onder controle van de hartfunctie worden toegdiend aan patienten die behandeld worden met metoprolol vanwege het risico op hypotensie, bradycardia en zelfs asystole.
  Met diltiazem bestaat een gevaar voor bradycardie. De interacties tussen Seloken en de andere calciumantagonisten stellen minder grote problemen. Toch moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een bijkomend antihypertensief effect.
- Geneesmiddelen die de adrenerge tonus verhogen (bv. MAO-inhibitoren): deze combinatie is te vermijden gezien de invloed van deze geneesmiddelen op het metabolisme van de catecholaminen.
- Antidiabetica en insuline: bètablokkers kunnen interfereren met de normale hemodynamische respons op hypoglykemie. Bij diabetische patiënten die insuline gebruiken, kan behandeling met bètablokkers geassocieerd zijn met verhoogde of verlengde hypoglykemie. Regelmatige controle van de bloedglucose is

daarom noodzakelijk. Bovendien kan gelijktijdig gebruik van bètablokkers met sulfonylureumderivaten het risico op ernstige hypoglykemie verhogen (zie rubriek 4.4).
De doseringen van orale antidiabetica moeten mogelijk worden aangepast bij patiënten die bètablokkers krijgen (zie rubriek 4.4).

- Bij het stopzetten van een combinatietherapie van Seloken en clonidine moet men er voor zorgen Seloken enkele dagen vroeger te stoppen dan clonidine, wegens het gevaar voor potentiëring van het rebound-effect op de bloeddruk bij het stopzetten van clonidine.
- Inhalatie-anesthetica zoals ether, halothaan, trichloorethyleen of chloroform: gevaar voor bloeddrukval, bradycardie en versterking van het cardiodepressieve effect.
  In geval van een chirurgische interventie, dient de anesthesist te worden gewaarschuwd. Zie ook rubriek 4.4 "*Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"*.
- Anti-arrhythmica van het type kinidine of amiodaron: bètablokkers kunnen de negatieve inotrope en dromotrope effecten versterken. Andere anti-arrhythmica: waakzaamheid is vereist ten aanzien van de mogelijke negatieve inotrope en chronotrope effecten.
- Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen kunnen het anti-hypertensieve effect verminderen door water- en zoutretentie.
- Patiënten die tegelijk met een blokker van de sympathische ganglia of met andere bètablokkers worden behandeld (bv. in oogdruppels), moeten nauwgezet worden gevolgd.
- Metoprolol is een metabool substraat voor het cytochroom P450 isoënzyme CYP2D6. Enzyminducerende of enzyminhiberende geneesmiddelen kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol beïnvloeden. De plasmaconcentratie van metoprolol kan verhoogd zijn wanneer men gelijktijdig substanties inneemt die gemetaboliseerd of geïnhibeerd worden door CYP2D6, bv. anti-arrhythmica (bv. amiodaron, flecaïnide, propafenon), antihistaminica (bv. defenhydramine), histamine 2-receptorantagonisten (bv. cimetidine), antidepressiva (clomipramine, selectieve serotonine re-uptake inhibitoren), antipsychotica (haloperidol) en COX 2-inhibitoren (celecoxib). De plasmaconcentratie van metoprolol wordt verlaagd door rifampicine en kan verhoogd worden door alcohol en hydralazine.
- Als in bepaalde omstandigheden adrenaline wordt toegediend aan patiënten behandeld met bètablokkers interfereren cardioselectieve bètablokkers veel minder met de regulatie van de bloeddruk dan niet-cardioselectieve bètablokkers.
- Metoprolol kan de klaring van andere geneesmiddelen (bv. lidocaine) verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Metoprolol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de potentiele riscio's voor de foetus/neonaat. Doorgaans verlagen bètablokkers de placentaire doorbloeding. Dit is in verband gebracht met een vertraagde groei, intra-uterinair overlijden, abortus en vroegtijdig bevallen. Gepaste materno-foetale monitoring wordt daarom aangeraden bij zwangere vrouwen die worden behandeld met metoprolol. Bètablokkers kunnen bijwerkingen veroorzaken bij de foetus en neonaat (met name hypoglycemie, hypotensie, bradycardie en ademhalingsproblemen).

Borstvoeding
Metoprolol wordt uitgescheiden in de moedermelk en het is aangeraden geen borstvoeding te geven indien de moeder met metoprolol wordt behandeld tenzij de voordelen voor de moeder opwegen tegen de risico's voor de zuigeling. Hoewel de concentratie van metoprolol in het plasma van de zuigeling met normale metabole capaciteit zeer gering is, moet bij zuigelingen die borstvoeding ontvangen van een patiënt die met metoprolol behandeld wordt, zorgvuldig worden gecontroleerd of er symptomen van bèta-blokkade optreden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van metoprolol op de vruchtbaarheid bij de mens.
Bij therapeutische doses had metoprolol een effect op de spermatogenese in mannelijke ratten. In andere fertiliteitsstudies bij dieren werd evenwel geen effect waargenomen op de bevruchtingspercentages bij hogere doses (zie rubriek 5.3).

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

Bètablokkers kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld tijdens klinische studies of tijdens normale behandelingen, meestal met metoprololtartraat. Doorgaans kon geen causaal effect met metoprolol worden vastgesteld.

De frequenties aan bijwerkingen worden als volgt gerangschikt: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: trombocytopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Soms: gewichtstoename

Psychische stoornissen
Soms: depressie, concentratiestoornissen, somnolentie of slapeloosheid, nachtmerries
Zelden: zenuwachtigheid, angst, impotentie/seksuele stoornissen
Zeer zelden: amnesie/geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: vermoeidheid
Vaak: duizeligheid, hoofdpijn
Soms: paresthesie, spierkrampen

Oogaandoeningen
Zelden: gezichtsstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Zeer zelden: tinnitus

Hartaandoeningen
Vaak: bradycardie, palpitaties
Soms: verergering van de symptomen van hartinsufficiëntie, cardiogene shock bij patiënten met een acuut myocardinfarct*, cardiaal blok van de eerste graad, precordiale pijn
Zelden: stoornissen van de hartgeleiding, hartritmestoornissen

*Toegenomen frequentie met 0,4% in vergelijking met placebo in een studie met 46000 patiënten met acuut myocardinfarct waar de frequentie aan cardiogene shock 2,3% bedroeg in de metoprolol groep en 1,9% in de placebo groep, bij de subgroep van patiënten met een lage “shock risk index”. De “shock risk index” werd gebaseerd op het absolute risico van shock bij elke individuele patiënt afgeleid van leeftijd, geslacht, tijd, “Killip klasse”, bloeddruk, hartritme, abnormaal ECG en verleden van hypertensie. De patiëntengroep met een lage “shock risk index” stemt overeen met patiënten bij wie metoprolol aangewezen is voor de behandeling van acuut myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen
Vaak: posturale stoornissen (zeer zelden gepaard gaand met syncope), koude handen en voeten
Soms: oedeem
Zeer zelden: gangreen bij patiënten met reeds ernstige perifere circulatiestoornissen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: inspanningsdyspnoe
Soms: bronchospasmen
Zelden: rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: nausea, abdominale pijn, diarree, constipatie
Soms: braken
Zelden: droge mond
Zeer zelden: smaakstoornissen

Lever- en galaandoeningen
Zelden: afwijkingen van de levertests
Zeer zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: rash (in de vorm van psoriasiforme urticaria en dystrofische huidletsels), toegenomen transpiratie
Zelden: haaruitval
Zeer zelden: reacties van lichtgevoeligheid, verergering van psoriasis

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer zelden: artralgie

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

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

Indien verantwoord, kan geactiveerde kool worden toegediend (alleen voor Seloken 100 mg, tabletten).

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

Hypotensie, acuut hartfalen en shock moeten worden behandeld met geschikte volume-expansie, injectie met glucagon (indien nodig, gevolgd door een intraveneuze infusie met glucagon), intraveneuze toediening van adrenostimulerende geneesmiddelen zoals dobutamine, waaraan α1-receptor-agonistische geneesmiddelen worden toegevoegd als er sprake is van vasodilatatie. Intraveneus gebruik van Ca^{2+} kan ook worden overwogen. Bronchospasmus kan over het algemeen behandeld worden met bronchodilatatoren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bètablokkers, ATC-code: C07A B02

Metoprolol, het actieve bestanddeel van Seloken, is een cardioselectieve bètablokker, d.w.z. dat dit middel op de adrenerge β1-receptoren werkt die hoofdzakelijk in het hart aanwezig zijn, in dosissen die lager zijn dan de dosissen die noodzakelijk zijn om een invloed uit te oefenen op de β2-adrenerge receptoren die hoofdzakelijk in de perifere vaten en in de bronchi zijn gelokaliseerd. Metoprolol heeft geen membraanstabiliserend effect of intrinsieke sympathicomimetische activiteit.
Metoprolol vermindert of inhibeert het stimulerend effect van catecholaminen op het hart. Dit leidt tot een vermindering van de frequentie, het debiet en de contractiliteit van het hart, evenals van de bloeddruk.
Metoprolol verlaagt een te hoge bloeddruk, zowel in staande als in liggende houding. Het vermindert ook de verhoging van de bloeddruk als gevolg van fysieke of mentale stress. Een behandeling met metoprolol kan tot een initiële niet-significante toename van de perifere weerstand leiden, die in de loop van een behandeling op lange termijn snel normaliseert of zelfs vermindert.
Men heeft kunnen aantonen dat de incidentie van de totale mortaliteit als gevolg van cardiovasculaire en coronaire aandoeningen verminderd kon worden met een initiële antihypertensieve behandeling, door metoprolol, in vergelijking met een initiële behandeling met een diureticum. Het gunstige effect van metoprolol moet een gevolg zijn van een ander mechanisme dan de verlaging van de bloeddruk aangezien de bloeddruk door beide geneesmiddelen in gelijke mate werd verlaagd.
In geval van angina pectoris vermindert metoprolol de frequentie, de duur en de ernst van pijnlijke of niet-pijnlijke ischemische aanvallen en verhoogt het de inspanningstolerantie.
In geval van supraventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie of ventriculaire extrasystolen, regulariseert metoprolol het hartritme. De anti-aritmische werking berust hoofdzakelijk op een inhibitie van het automatisme van pacemakercellen en op een verlenging van de atrioventriculaire geleidingstijd.
Bij een chronische behandeling na een myocardinfarct zijn de te verwachten therapeutische effecten van metoprolol de volgende: vermindering van de mortaliteit, van de incidentie van ventrikelfibrillatie, van de duur van de pijn en van de behoefte aan analgetica.
Bovendien werd een beperking van de infarctzone en een vermindering van het aantal laattijdige infarcten (van dag 4 tot dag 90) aangetoond.
Na een myocardinfarct hebben patiënten met een hoog risico (antecedenten van lichte tot matige linkerventriculaire dysfunctie met gecompenseerde hartinsufficiëntie) de behandeling met metoprolol goed verdragen, die overigens de mortaliteit verminderde. Deze resultaten suggereren dat een metoprolol therapie aangewezen zou zijn bij patiënten met een linkerventriculaire insufficiëntie na een myocardinfarct, op voorwaarde dat zij dit geneesmiddel kunnen verdragen.

Metoprolol is eveneens geschikt voor de behandeling van functionele hartstoornissen gepaard gaande met palpitaties, evenals voor een profylactische behandeling van migraine. Bepaalde klinische verschijnselen van hyperthyroïdie kunnen eveneens worden verminderd.
Metoprolol interfereert minder met de afgifte van insuline en het koolhydraatmetabolisme dan niet-selectieve bètablokkers. In tegenstelling tot niet-selectieve bètablokkers, maskeert metoprolol de symptomen van hypoglykemie slechts ten dele.
In kortetermijn studies werd aangetoond dat metoprolol een invloed kon uitoefenen op de bloedlipiden, wat tot uiting komt in een toename van de triglyceriden en een vermindering van de vrije vetzuren. Soms werd een lichte vermindering van de HDL-fractie vastgesteld. Deze vermindering is evenwel minder uitgesproken dan met niet-cardioselectieve bètablokkers. Bij een langetermijn studie werd evenwel een verlaging van de cholesterolspiegel aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene gegevens
Na orale toediening wordt metoprolol volledig geabsorbeerd. Doorgaans wordt in de urine meer dan 95% van de toegediende dosis teruggevonden in de vorm van metoprolol en zijn metabolieten.
Bij therapeutische dosissen verhogen de plasmaconcentraties lineair met de dosis. Plasmapiekconcentraties worden met Seloken tabletten bereikt na ongeveer 1,5-2 uur.
Als gevolg van een intensieve first-pass metabolisatie, bereikt slechts ongeveer 50% van een eenmalige orale dosis de systeemcirculatie. Na herhaalde toediening kan dit percentage ongeveer 70% bereiken. De toediening van metoprolol tijdens de maaltijden kan de systemische biologische beschikbaarheid van een orale dosis met 30 tot 40% verhogen.

Metoprolol ondergaat een oxidatief metabolisme ter hoogte van de lever, vnl. door het CYP2D6-isoënzyme: twee van de aldus gevormde metabolieten zijn β1-blokkerende middelen met een activiteit die veel geringer is dan die van metoprolol en die geen klinisch significante invloed lijken uit te oefenen.
Hoewel de plasmaprofielen van metoprolol een grote interindividuele variabiliteit vertonen, geven zij niettemin een goede individuele reproduceerbaarheid.
In de urine wordt gemiddeld 5% van de dosis in onveranderde vorm teruggevonden. Dit percentage kan in geïsoleerde gevallen 30% bereiken.
De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt ongeveer 3-5 uur (extreme waarden: 1 en 9 uur). De totale klaring bedraagt ongeveer 1 l/min. De binding aan plasma-eiwitten varieert van 5 tot 10%. Er zijn geen significante verschillen in de plasmaconcentraties van metoprolol in functie van de leeftijd.
De biologische beschikbaarheid of de excretie van metoprolol worden nauwelijks beïnvloed door een gedaalde nierfunctie. De excretie van de metabolieten is evenwel verminderd. Een significante accumulatie van de metabolieten werd waargenomen bij patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid van ongeveer 5 ml/min., maar deze accumulatie heeft geen invloed op de ß-blokkerende eigenschappen van metoprolol.
Levercirrose kan de oorzaak zijn van een toename van de biologische beschikbaarheid en van een vermindering van de totale klaring van metoprolol. Bij patiënten met een portocavale anastomose werd een totale klaring van ongeveer 0,3 l/min. waargenomen en AUC-waarden die tot zesmaal hoger zijn dan bij personen in goede gezondheid.

Gegevens over de Seloken IV, oplossing voor injectie
Na intraveneuze toediening wordt metoprolol zeer snel in het organisme verdeeld, met een halfwaardetijd die varieert tussen 5 en 15 min. Een uur na een intraveneuze injectie van 20 mg bedraagt de plasmaconcentratie ongeveer 200 nmol/l.
Bij dosissen tussen 5 en 20 mg is er een lineair verband tussen de plasmaconcentraties en de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische reproductiestudies toonden geen bewijs van verminderde vruchtbaarheid of teratogeen effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Seloken 100 mg, tabletten

Lactose - povidone – microkristallijne cellulose. - colloïdaal siliciumdioxide - natriumcarboxymethylamylopectine - magnesiumstearaat.

Seloken IV, 1mg/ml, oplossing voor injectie
Natriumchloride - Water voor injectie tot 5 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Seloken 100 mg, tabletten: 5 jaar
Seloken IV, 1mg/ml, oplossing voor injectie: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tabletten: Bewaren ter bescherming tegen vocht.
Oplossing voor injectie: Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Seloken 100 mg, tabletten: blisterverpakkingen met 30, 60 en 100 tabletten. UD blisterverpakkingen met 100 tabletten (hospitaalgebruik). Blisterverpakkingen met 250 tabletten (export).
Seloken IV, 1mg/ml, oplossing voor injectie: 5 ampullen met 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

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

Seloken 100 mg, tabletten: BE106154
Seloken IV, 1mg/ml, oplossing voor injectie: BE120906

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 1976
Datum van laatste verlenging: 30 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2026

Goedkeuringsdatum FAGG : 07/2026