

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metoprolol Teva 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 100 mg metoprololtartraat.

Hulpstof met bekend effect

Eén tablet bevat 96,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte of crèmekleurige, ronde tablet met een diameter van 10,0 mm, en een breukstreep aan de ene kant, en gegraveerd met "Metoprolol 100" aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- 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).
- Hyperthyroidie (symptomatische behandeling).
- Hyperkinetisch hart (functionele hartstoornissen met hartkloppingen van sympathische oorsprong).
- Profylactische behandeling van migraine.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De tabletten moeten op een lege maag worden ingenomen.

De posologie moet aan elk geval worden aangepast, naargelang 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 bètareceptoren 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 ventriculaire fibrillatie, vooral in geval van ischemische aandoeningen van het myocard.

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 Metoprolol Teva 100 mg tabletten, in 2 innamen per dag, aangewezen zijn. Deze posologierichtlijnen gelden ook in geval van de combinatie van Metoprolol Teva 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 Metoprolol Teva 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 retardformulering. 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

Een ½ tablet Metoprolol Teva 100 mg (50 mg), 2 tot 3 maal per dag. Zo nodig kan de dagelijkse dosis in ernstige gevallen verhoogd worden tot 1 tablet van 100 mg, 2 tot 3 maal per dag.

Myocardinfarct

Onderhoudsbehandeling:

De onderhoudsdosis is 200 mg/dag, te verdelen over 2 innamen, en dat gedurende tenminste 1 jaar. Teneinde de therapietrouw tijdens deze periode te verbeteren, is het nuttig over te gaan op een retardformulering van metoprolol 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.

Hyperthyreoïdie (symptomatische behandeling)

Een ½ tablet Metoprolol Teva 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) per dag naargelang van 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 Metoprolol Teva, de dagelijkse dosis te verdelen over één inname 's ochtends en één inname 's avonds. Ergotamine en analgetica, gebruikt voor de verlichting van migraine-aanvallen, mogen tijdens een profylactische behandeling met Metoprolol Teva 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.

Pediatrie patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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 Metoprolol Teva niet te worden toegediend aan patiënten met een myocardinfarct als de hartfrequentie lager is dan 45 slagen/min, het PQ-interval groter is 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

Metoprolol kan de gevoeligheid voor allergenen of de ernst van allergische reacties verhogen.

Metoprolol dient niet toegediend te worden aan patiënten met chronisch obstructief longlijden tenzij om dwingende redenen.

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 β 2-mimeticum worden toegediend. Wegens de cardioselectiviteit mag Metoprolol Teva aan deze patiënten worden toegediend, waarbij evenwel de laagste dosis moet worden voorgeschreven die nog werkzaam is. Beta-2-mimetische bronchodilatoren behouden hun werkzaamheid bij behandeling met Metoprolol Teva en de posologie kan zo nodig worden aangepast. Voorzichtigheid blijft evenwel noodzakelijk.

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

Metoprolol Teva inhibeert de vrijstelling van insuline minder dan niet-cardioselectieve bètablokkers en heeft minder invloed op het metabolisme van de koolhydraten. 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 Metoprolol Teva 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 Metoprolol Teva 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 Metoprolol Teva 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 Metoprolol Teva 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 eveneens voorkomen worden om patiënten die een niet-cardiale operatie moeten ondergaan acuut op een hoge dosis metoprolol in te stellen aangezien dit in verband is gebracht met bradycardie, hypotensie en beroerte inclusief fatale uitkomsten bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

Hulpstoffen

Lactose

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

Natrium

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gewenste interacties

- Arteriële hypertensie: diuretica en/of perifere vasodilatoren.
- Angina pectoris: nitraten. Nitroglycerine kan het antihypertensieve effect van Metoprolol Teva versterken.
- Hyperthyroïdie: specifieke antithyroidale medicatie.
- Migraine: ergotamine en analgetica gebruikt voor de verlichting van migraine-aanvallen.
- In geval van hartinsufficiëntie is een voorafgaandelijke behandeling met digitalis en/of diuretica noodzakelijk. Metoprolol Teva 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 toegediend aan patiënten die behandeld worden met metoprolol vanwege het risico op hypotensie, bradycardia en zelfs asystole.
- Met diltiazem bestaat een gevaar voor bradycardie. De interacties tussen Metoprolol Teva en de andere calciumantagonisten stellen minder grote problemen. Toch moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een bijkomend antihypertensief effect.
- Geneesmiddelen die de adrenerge tonus verhogen (bv. MAO-inhibitoren): deze combinatie is te vermijden gezien de invloed van deze geneesmiddelen op het metabolisme van de catecholaminen.
- Orale antidiabetica: de posologie moet eventueel worden aangepast bij behandeling met bètablokkers. Zie ook rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*.
- Bij het stopzetten van een combinatietherapie van Metoprolol Teva en clonidine moet men er voor zorgen Metoprolol Teva enkele dagen vroeger te stoppen dan clonidine, wegens het gevaar voor potentiëring van het reboundeffect op de bloeddruk bij het stopzetten van clonidine.
- Inhalatie-anaesthetica zoals ether, halothaan, trichloorethyleen of chloroform: gevaar voor bloeddrukval, bradycardie en versterking van het cardiodepressieve effect.
- In geval van een chirurgische interventie, dient de anesthesist te worden gewaarschuwd. Zie ook rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*.
- Anti-aritmica van het type kinidine of amiodaron: bètablokkers kunnen de negatieve inotrope en dromotrope effecten versterken. Andere anti-aritmica: waakzaamheid is vereist ten aanzien van de mogelijke negatieve inotrope en chronotrope effecten.
- Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen kunnen het anti-hypertensieve effect verminderen door water- en zoutretentie.

- 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-aritmica (bv. amiodaron, flecaïnide, propafenon), antihistaminica (bv. difenhydramine), histamine 2-receptorantagonisten (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. lidocaïne) 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 potentiële risico'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 mogelijkheid om een voertuig te besturen of machines te gebruiken.

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 ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Hartaandoeningen

Vaak: bradycardie, palpaties.

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 metoprololgroep en 1,9% in de placebogroep, 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 patiëntgroep 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.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: vermoeidheid

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: paresthesie, spierkrampen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: nausea, abdominale pijn, diarree, constipatie.

Soms: braken.

Zelden: droge mond

Zeer zelden: smaakstoornissen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: afwijkingen van de levertests.

Zeer zelden: hepatitis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: gewichtstoename.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Zeer zelden: artralgie.

Psychische stoornissen

Soms: depressie, concentratiestoornissen, somnolentie of slapeloosheid, nachtmerries.

Zelden: zenuwachtigheid, angst, impotentie/seksuele stoornissen.

Zeer zelden: amnesie/geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: inspanningsdyspneu.

Soms: bronchospasmen.

Zelden: rhinitis.

Oogaandoeningen

Zelden: gezichtsstoornissen, droge of geïrriteerde ogen, conjunctivitis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden: tinnitus

Huid - en onderhuidaandoeningen

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

Zelden: haaruitval

Zeer zelden: reacties van lichtgevoeligheid, verergering van psoriasis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via 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

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 α_1 -receptor-agonistische geneesmiddelen worden toegevoegd als er sprake is van vasodilatatie. Intraveneus

gebruik van Ca²⁺ 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 Metoprolol Teva, is een cardioselectieve bètablokker, d.w.z. dat dit middel op de adrenerge bèta 1-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 bèta 2-adrenerge receptoren die hoofdzakelijk in de perifere vaten en in de bronchi zijn gelokaliseerd. Metoprolol heeft geen membraanstabilerend 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 nietpijnlijke 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 palpities, evenals voor een profylactische behandeling van migraine. Bepaalde klinische verschijnselen van hyperthyroidie 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 nietcardioselectieve bètablokkers. Bij een langetermijn studie werd evenwel een verlaging van de cholesterolspiegel aangetoond.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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 α 1-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 β -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.

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

Lactosemonohydraat – Microkristallijne cellulose - Polyvidone - Natriumzetmeelglycolaat – Magnesiumstearaat – Colloïdaal silica, watervrij - Stearinezuur.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van 30, 100 en 200 tabletten en EAV-verpakking.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE195763

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 03.11.1998
- B. Datum van laatste verlenging: 18.10.2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van laatste herziening van de SKP: 08/2023.
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2023.