

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopresor 100 mg, tabletten  
Slow-Lopresor 200 mg DIVITABS, tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

**Lopresor 100:** Metoprololtartraat 100 mg  
**Slow-Lopresor 200 DIVITABS:** Metoprololtartraat 200 mg

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Lopresor 100 bevat ricinusolie.  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

**Lopresor 100:** tabletten  
**Slow-Lopresor 200 DIVITABS:** tabletten met verlengde afgifte  
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Arteriële hypertensie.
- Angina pectoris (basisbehandeling, niet in geval van een acute aanval).
- Tachyaritmie (vooral bij patiënten zonder organisch hartlijden), supraventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie, om het ventriculair ritme te vertragen; ventriculaire extrasystoles.
- Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct (bij afwezigheid van symptomen van ventriculaire insufficiëntie). De patiënten die het meeste voordeel halen uit de behandeling zijn deze die voldoen aan de volgende criteria: pols > 65, systolische bloeddruk > 105 mm Hg, P-Q tijd < 0,24 sec.
- Hyperthyreoïdie (symptomatische therapie).
- Hyperkinetisch hart (functionele cardiale stoornissen met palpitaties van sympatische oorsprong).
- Profylactische behandeling van migraine.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Algemene opmerkingen

De dosis moet individueel aangepast worden. Een voldoende beta-blokkering kan niet worden geëvalueerd op rustpols, doch enkel op inspanningspols. Plots stopzetten van de medicatie kan leiden tot ernstige angor, hartinfarct of ventrikelfibrillatie, vooral in geval van ischemische myocardaandoening. Onderstaande doseringen werden ter informatie vermeld. De Slow-Lopresor 200 DIVITABS zonder kauwen inslikken, maar ze mogen wel in 2 helften worden verdeeld.

### Hypertensie

De dagelijkse orale dosis bedraagt 100 mg tot 200 mg, als een enkelvoudige dosis 's ochtends of als 2 gescheiden innames (ochtend en avond). Indien nodig kan een bijkomend antihypertensivum voorgeschreven worden. De 200 mg DIVITABS (tabletten met verlengde afgifte ) mogen één maal per dag genomen worden, 's ochtends.

### Angina pectoris

De dagelijkse orale dosis bedraagt 100 mg tot 200 mg, verdeeld over 2 innames. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 400 mg per dag.

De 200 mg DIVITABS (tabletten met verlengde afgifte ) mogen één maal per dag genomen worden, 's ochtends.

### Tachyritmie

De dagdosis bedraagt 100 mg tot 150 mg; 1/2 tablet Lopresor (50 mg) 2 à 3 maal per dag. In ernstige gevallen mag de dosis verhoogd worden tot 300 mg per dag; 1 tablet (100 mg) 2 à 3 maal per dag.

### Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct

De aanbevolen dosering kan worden verminderd afhankelijk van de hemodynamische toestand van de patiënt.

De orale onderhoudsdosis is 200 mg per dag, te verdelen over 2 innames. De behandeling zal gedurende ten minste 3 maanden voortgezet worden.

De 200 mg DIVITABS (tabletten met verlengde afgifte ) mogen één maal per dag genomen worden, 's ochtends.

Wees aandachtig voor bijwerkingen (bradycardie, hypotensie, AV-block 1e graad, hartdecompensatie), die bij sommige patiënten kunnen optreden.

### Hyperthyreoïdie (symptomatische therapie)

De dagdosis bedraagt 150 mg tot 200 mg. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot maximaal 400 mg per dag, te verspreiden over 3 tot 4 innames.

### Hyperkinetisch hart

De dagelijkse orale dosis bedraagt 100 mg, als een enkelvoudige dosis 's ochtends. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg per dag, te verdelen over 2 innames (ochtend en avond).

### Profylactische behandeling van migraine

De dagelijkse orale dosis bedraagt 100 mg, als een enkelvoudige dosis 's ochtends. Indien nodig kan de dosis verhoogd worden tot 200 mg per dag, te verdelen over 2 innames (ochtend en avond).

Ergotaminepreparaten en analgetica gebruikt om de migraine crises te verlichten, mogen tijdens een profylactische behandeling in combinatie met Lopresor toegediend worden.

## **Speciale populaties**

### Pediatrische patiënten

Er werden geen pediatrische onderzoeken uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van Lopresor 100 en Slow-Lopresor 200 DIVITABS bij pediatrische patiënten is nog niet vastgesteld.

### Nierinsufficiëntie

Een dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie die Lopresor 100 of Slow-Lopresor 200 DIVITABS nemen is niet nodig.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie ziet men een significante verhoging van de concentratie metoprolol in het bloed. Daarom moet de behandeling met Lopresor 100 of Slow-Lopresor 200 DIVITABS opgestart worden met lage doses om nadien de dosis voorzichtig en geleidelijk te verhogen tot het gewenste klinisch effect wordt bekomen.

#### Ouderen (65 jaar of ouder)

Een dosisaanpassing bij ouderen die Lopresor 100 of Slow-Lopresor 200 DIVITABS nemen is niet nodig. Oudere patiënten moeten wel van nabij gevolgd worden omdat bijwerkingen frequenter voorkomen.

#### **Wijze van toediening**

De tabletten mogen niet gekauwd worden en moeten ingeslikt worden met een glas water.

Lopresor 100 moet steeds met voedsel ingenomen worden. Eens de arts aan de patiënt gevraagd heeft om Lopresor 100 ofwel voor ofwel tijdens het ontbijt te nemen, moet de patiënt dit schema aanhouden tijdens de hele behandeling. Slow-Lopresor 200 DIVITABS mag met of zonder voedsel ingenomen worden, bij voorkeur 's ochtends.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor metoprolol en de hieraan verwante afgeleiden, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere  $\beta$ -blokkers (gekruste overgevoeligheid tussen  $\beta$ -blokkers kan voorkomen)
- Atrioventriculair blok van de 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> graad
- Gedecompenseerde hartinsufficiëntie
- Klinisch manifeste sinusale bradycardie (hartfrequentie lager dan 45 - 50 slagen per minuut)
- Sinusale dysfunctie
- Ernstige aandoening van de perifere arteriële circulatie
- Cardiogene shock
- Niet behandeld feochromocytoom (zie rubriek 4.4)
- Hypotensie
- Ernstig bronchiaal astma of antecedent van ernstige bronchospasmen
- Patiënten met een myocardinfarct met een hartritme < 45-50 slagen/min., een P-R-interval > 0,24 sec, een systolische bloeddruk < 100 mm Hg en/of ernstige hartinsufficiëntie.

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

##### Bronchospastische aandoeningen

In principe zouden patiënten met bronchospastische aandoeningen geen  $\beta$ -blokkers mogen krijgen (inclusief metoprolol). Toch kan metoprolol, omwille van de relatieve cardioselectiviteit, met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lichte tot matige bronchospastische aandoeningen die niet reageren op andere aangepaste behandelingen, of die andere behandelingen niet verdragen. Gezien de  $\beta_1$  selectiviteit niet absoluut is, zal men de laagst mogelijke dosis metoprolol gebruiken en tegelijkertijd een  $\beta_2$ -agonist toedienen.

##### Diabetes patiënten

Voorzichtigheid is geboden wanneer metoprolol voorgeschreven wordt aan patiënten met diabetes mellitus, in het bijzonder bij hen die behandeld worden met insuline of orale antidiabetica (zie rubriek 4.5). Het is aangeraden om

diabetes patiënten op de hoogte te brengen dat  $\beta$ -blokkers, waaronder metoprolol, hypoglycemische tachycardie kunnen maskeren; toch worden de andere tekens van hypoglycemie zoals sufheid en zweten niet noodzakelijk geïnhibeed en het kan gebeuren dat het zweten nog toeneemt.

#### Cardiovasculair systeem

Men mag geen  $\beta$ -blokkers, waaronder metoprolol, gebruiken bij patiënten met onbehandelde gedecompenseerde hartinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Deze pathologische toestand moet eerst gestabiliseerd worden. Omwille van het negatief effect op de atrio-ventriculaire geleiding moet men zeer voorzichtig zijn met het gebruik van  $\beta$ -blokkers (inclusief metoprolol) bij patiënten met een atrioventriculair blok van de eerste graad (zie rubriek 4.3). Als de patiënt een toenemende bradycardie (hartfrequentie lager dan 50 - 55 slagen per minuut) vertoont, moet de posologie geleidelijk verminderd of de behandeling geleidelijk afgebouwd worden (zie rubriek 4.3).

#### Myocardinfarct

Als er een significante hypotensie optreedt bij patiënten met een myocardinfarct moet de behandeling met metoprolol onmiddellijk gestaakt worden. De hemodynamische status van de patiënt en de graad van de myocard ischemie moeten nauwkeurig vastgesteld worden. Mogelijk is een intensieve hemodynamische opvolging nodig. De noodzakelijke behandelingsmodaliteiten moeten worden voorzien. Als de hypotensie gepaard gaat met een significante bradycardie of een atrioventriculair blok moet de behandeling er op gericht zijn om deze om te keren.

#### Perifere circulatiestoornissen

In geval van circulatiestoornissen waarbij de perifere arteriën betrokken zijn (b.v. ziekte of syndroom van Raynaud, claudicatio intermittens) kan metoprolol gebruikt worden mits men de nodige voorzorgen treft. Deze aandoeningen kunnen onder invloed van  $\beta$ -blokkers verergeren (zie rubriek 4.3).

#### Feochromocytoom

Dien steeds een  $\alpha$ -blokker samen met metoprolol toe bij patiënten met gekend of vermoeden van feochromocytoom (zie rubriek 4.3), en dit enkel nadat toediening van de  $\alpha$ -blokker werd gestart.

#### Anesthesie en chirurgie

Een chronische  $\beta$ -blokker-therapie moet niet steeds onderbroken worden voor een majeure chirurgische ingreep. Doordat het hart minder kan reageren op de adrenerge reflexstimuli vergroot het risico bij algemene anesthesie en chirurgische ingrepen. Als een algemene anesthesie vereist is bij een patiënt die metoprolol neemt, moet de anesthesist verwittigd worden dat de patiënt een  $\beta$ -blokker neemt. Er moet dan een anestheticum gekozen worden met een zo zwak mogelijk cardio-inhiberend effect (zie rubriek 4.5). Indien de stopzetting van de  $\beta$ -blokker-therapie (inclusief metoprolol) noodzakelijk is voor een chirurgische ingreep, dan wordt de dosis geleidelijk verminderd. Stop de toediening volledig ongeveer 48 uur voor de toediening van de anesthesie.

#### Plotse stopzetting

Vermijd een plotse onderbreking van de behandeling met metoprolol, vooral bij patiënten met een ischemische hartaandoening. Om een verergering van angina pectoris te voorkomen, moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden over een periode van 1 tot 3 weken en, indien nodig, moet tegelijkertijd een vervangende behandeling gestart worden.

#### Anafylactische reacties

Anafylactische reacties van verschillende oorsprong kunnen zeer ernstige vormen aannemen bij patiënten behandeld met  $\beta$ -blokkers en resistent zijn tegen de gewone doses adrenaline. Waar mogelijk moet het gebruik van  $\beta$ -blokkers (inclusief metoprolol) vermeden worden bij patiënten met een verhoogd risico op anafylaxie.

#### Prinzmetal angina

$\beta$ -blokkers kunnen het aantal en de duur van angina-aanvallen bij patiënten met de Prinzmetal-angina (variant angina pectoris) doen toenemen. De relatief selectieve  $\beta_1$ -receptor blokkers, zoals metoprolol, kunnen bij deze patiënten gebruikt worden, maar men moet hierbij toch zeer opmerkzaam blijven.

#### Thyreotoxicose

$\beta$ -blokkers maskeren sommige klinische symptomen van thyreotoxicose. Bij patiënten met gekende of vermoeden van thyreotoxicose die metoprolol nemen, moet daarom de schildklier- en hartfunctie van nabij gevolgd worden.

#### Oculomucocutaan-syndroom

Het volledige oculomucocutaan syndroom werd niet waargenomen met metoprolol. Toch hebben elementen van dit syndroom (droge ogen, af en toe in combinatie met huiduitslag) zich voorgedaan. Deze symptomen verdwenen in de meeste gevallen na stopzetting van de behandeling met metoprolol. Het eventueel optreden van symptomen aan de ogen bij patiënten moet aandachtig worden gevolgd en een stopzetting van de behandeling met metoprolol moet worden overwogen indien dit zich voordoet.

#### Interacties

Calciumantagonisten van het type verapamil (fenylalkylamine) mogen niet intraveneus toegediend worden aan patiënten die metoprolol nemen, omwille van de kans op een hartstilstand (zie rubriek 4.5).

Lopresor bevat **ricinusolie** en **natrium**.

Ricinusolie kan maagklachten en diarree veroorzaken.

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

### **Speciale patiëntengroepen**

#### Leverinsufficiëntie

Metoprolol ondergaat een aanzienlijke metabolisatie via een first pass effect in de lever en wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door middel van levermetabolisatieprocessen (zie rubriek 5.2). Daarom kan bij leverinsufficiëntie de systemische biologische beschikbaarheid van metoprolol verhogen en de totale klaring ervan verminderen, met een stijging van de plasmaconcentratie tot gevolg.

#### Bejaarde patiënten

Voorzichtigheid is geboden bij bejaarde patiënten. Een te sterke daling van de bloeddruk of het hartritme kan leiden tot onvoldoende bloedvoorziening in de vitale organen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Waargenomen interacties als gevolg van niet aanbevolen combinaties**

#### Calciumantagonisten (IV gebruik)

Calciumantagonisten van het type verapamil en diltiazem kunnen de inhiberende effecten van  $\beta$ -blokkers op de bloeddruk, het hartritme, de hartcontractiliteit en de atrio-ventriculaire geleiding versterken.

Calciumantagonisten van het type verapamil (fenylalkylamine) mogen niet intraveneus toegediend worden aan patiënten die metoprolol nemen, omwille van de kans op een hartstilstand (zie rubriek 4.4).

## **Interacties die kunnen overwogen worden**

### Interacties die een effect hebben op de werking van metoprolol

#### Andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Bij gelijktijdig gebruik van metoprolol met andere antihypertensiva is het effect op de bloeddruk doorgaans additief. Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen die depletie van catecholamines veroorzaken en gelijktijdig andere  $\beta$ -blokkers (inclusief oogdruppels zoals timolol) of mono amine oxidase inhibitoren (MAOI) nemen, moeten van nabij opgevolgd worden. In theorie kan een significante hypertensie voorkomen tot 14 dagen na het stopzetten van de gelijktijdige toediening met een irreversiebele MAOI.

#### Calciumantagonisten (oraal gebruik)

Het gelijktijdig gebruik van een  $\beta$ -adrenerge antagonist en een calciumantagonist kan een additieve daling veroorzaken van de contractiliteit van het myocard, ten gevolge van de negatieve chronotrope en ionotrope effecten. Patiënten die een orale calciumantagonist van het type verapamil nemen in combinatie met metoprolol, moeten van nabij opgevolgd worden.

#### Anti-aritmica

Anti-aritmica hebben een negatief ionotroop effect en een effect op de atrioventriculaire geleiding. Het is mogelijk dat  $\beta$ -blokkers dit effect potentialiseren. Het gelijktijdige gebruik van amiodarone kan leiden tot additieve elektrofysiologische effecten, waaronder bradycardie, sinus blokkage en atrioventriculaire blokkage en dit vooral bij patiënten die reeds een sinusknop dysfunctie hebben. Anti-aritmica zoals quinidine, tocainide, procaïnamide, ajmaline, amiodarone, flecaïnide en dysopyramide kunnen het effect van metoprolol op het hartritme en de atrio-ventriculaire geleiding versterken.

#### Nitroglycerine

Nitroglycerine kan het hypotensief effect van metoprolol vergroten.

#### Algemene anesthetica

Sommige inhalatie anesthetica kunnen het cardio-inhiberend effect van  $\beta$ -blokkers versterken (zie rubriek 4.4).

#### CYP2D6 inhibitoren

Krachtige inhibitoren van dit enzyme kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol verhogen. Een sterke CYP2D6 inhibitie doet het fenotype veranderen naar trage metabolizeerder (zie rubriek 5.2). Neem de nodige voorzorgen in acht bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP2D6 inhibitoren met metoprolol.

Gekende sterke CYP2D6-inhibitoren zijn:

- anti-depressiva (fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, bupropion, clomipramine, desipramine)
- anti-psychotica (chlorpromazine, flufenazine, haloperidol, thioridazine)
- anti-aritmica (quinidine of propafenon)
- anti-retrovirale geneesmiddelen (ritonavir)
- anti-histaminica (difenhydramine)

- geneesmiddelen tegen malaria (hydroxychloroquine of quinidine)
- anti-fungale geneesmiddelen (terbinafine)

#### Hydralazine

Bij gelijktijdig gebruik kan hydralazine het pre-systemisch metabolisme van metoprolol inhiberen wat leidt tot een verhoogde concentratie aan metoprolol.

#### Digitalis-glycosiden

Het gelijktijdig gebruik van digitalis-glycosiden kan een excessieve bradycardie veroorzaken en/of de atrioventriculaire geleidingstijd vergroten. Het is aanbevolen om het hartritme en de PR-interval na te kijken.

#### Sympathomimetica

Gelijktijdige toediening van sympathomimetica zoals adrenaline, noradrenaline, isoprenaline, efedrine, fenylefrine, fenylpropanolamine en xanthine derivaten (b.v. aanwezig in antitussiva, neus- en oogdruppels) met  $\beta$ -blokkers kan de pressor-respons vergroten, wat leidt tot hypertensie door wederzijdse inhibitie van het therapeutisch effect.

Het risico is kleiner in therapeutische doses met selectieve  $\beta_1$ -blokkers dan met de niet selectieve  $\beta$ -blokkers.

#### Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

Een gelijktijdige behandeling met een NSAID (inclusief COX-2 inhibitoren) met een  $\beta$ -blokker kan het antihypertensief effect van metoprolol verminderen, waarschijnlijk omwille van de inhibitie van de renale prostaglandine synthese en de natrium- en vochtretentie veroorzaakt door het NSAID.

#### Leverenzyminductoren

Enzym-inducerende geneesmiddelen kunnen de plasmaconcentratie van metoprolol beïnvloeden. Zo verlaagt rifampicine de plasmaconcentratie van metoprolol.

### **Interacties die een effect hebben op de werking van andere geneesmiddelen**

#### Anti-adrenerge geneesmiddelen

Het anti-hypertensieve effect van alfa-adrenerge blokkers zoals guanetidine, betanidine, reserpine, alpha-methyldopa of clonidine kan versterkt worden door  $\beta$ -blokkers.

Beta-adrenerge blokkers kunnen ook het posturaal hypotensieve effect van een ladingsdosis prazosin versterken, waarschijnlijk door reflex tachycardia te voorkomen.

Daarentegen kunnen beta-adrenerge blokkers ook de hypertensieve response versterken bij stopzetting van clonidine, als patiënten beta-adrenerge blokkers samen met clonidine nemen. Als metoprolol en clonidine samen genomen worden, en de clonidine behandeling moet worden stopgezet, moet de metoprolol therapie gestaakt worden meerdere dagen voor het stopzetten van de clonidine therapie.

#### Hypoglycemiserende geneesmiddelen en insuline

Beta-blokkers kunnen de normale hemodynamische reactie op een hypoglycemie verstoren en kunnen de bloeddruk verhogen en aanleiding geven tot een ernstige bradycardie. Een behandeling met een  $\beta$ -blokker kan gepaard gaan met een toegenomen of langdurige hypoglykemie bij diabetici onder insuline.  $\beta$ -blokkers kunnen ook de hypoglykemiserende effecten van sulfonylurea antagoniseren. De kans op interferenties van deze aard is kleiner voor

een  $\beta_1$ -selectief geneesmiddel zoals metoprolol dan voor een niet selectieve  $\beta$ -blokker. Diabetici behandeld met metoprolol moeten van nabij gevolgd worden om de glucosespiegel onder controle te houden (zie rubriek 4.4).

#### Lidocaïne (xylocaïne)

Metoprolol kan de klaring van lidocaïne verminderen, wat de effecten van lidocaïne vergroot.

#### Prazosine

Acute orthostatische hypotensie die een initiële dosis prazosine eventueel kan veroorzaken, kan intenser worden bij patiënten onder een  $\beta$ -blokker (inclusief metoprolol).

#### Ergotamine alkaloiden

Gelijktijdige toediening van beta-blokkers kunnen het vasoconstrictieve effect van ergotamine alkaloiden versterken.

#### Dipyridamole

De  $\beta$ -blokker therapie moet onderbroken worden voor dipyridamole mag toegediend worden. Hou het hartritme zorgvuldig in de gaten als dipyridamole geïnjecteerd wordt.

#### Alcohol

Metoprolol kan de farmacokinetische eigenschappen van alcohol wijzigen.

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

### **Zwangerschap**

Er is slechts een beperkte kennis over het gebruik van metoprolol bij zwangere vrouwen. Toch kunnen  $\beta$ -blokkers de doorbloeding van de placenta verminderen.

Dierstudies hebben een toxiciteit voor de reproductiviteit aangetoond.

Lopresor 100 of Slow-Lopresor 200 DIVITABS mogen tijdens de zwangerschap enkel gegeven worden als de klinische toestand van de moeder een behandeling met metoprolol noodzakelijk maakt.

Wanneer metoprolol wordt toegediend tijdens de zwangerschap, moet de laagst mogelijke dosis worden gebruikt en moet worden overwogen de behandeling 2 tot 3 dagen vóór de bevalling stop te zetten om een toename van de contractiliteit van de baarmoeder en de kans op neonatale complicaties door de effecten van de  $\beta$ -blokkers (bv. bradycardie, hypoglykemie) te vermijden.

Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten de nodige contraceptieve voorzorgsmaatregelen treffen tijdens de behandeling.

### **Borstvoeding**

Kleine hoeveelheden metoprolol worden uitgescheiden in de moedermelk: een kind dat per dag 1 liter moedermelk drinkt ontvangt bij therapeutische doses minder dan 1 mg metoprolol. Toch moeten kinderen die borstvoeding krijgen van nabij gevolgd worden in verband met tekenen van  $\beta$ -blokkering.

Metoprolol wordt in de moedermelk uitgescheiden waardoor een effect op nieuwgeborene/zuigeling waarschijnlijk is.

Het gebruik van metoprolol tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van metoprolol op de vruchtbaarheid werd bij de mens niet onderzocht.

Bij therapeutische dosissen heeft metoprololtraat een effect op de spermatogenese van mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Lopresor 100 of Slow-Lopresor 200 DIVITABS kunnen duizeligheid, vermoeidheid of een verminderd zicht veroorzaken (zie rubriek 4.8) en kunnen het vermogen van de patiënt om een voertuig te besturen of machines te bedienen, negatief beïnvloeden.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies (tabel 1) worden weergegeven volgens de MedRa systeem orgaan klasse. Binnen elke systeem orgaan klasse worden de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met eerst de meest voorkomende bijwerkingen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige categorie om de frequentie weer te geven voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III):

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 ( $<1/10.000$ )

**Tabel 1: Bijwerkingen uit klinisch onderzoek**

MedDRA Systeem Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zeer zelden	thrombocytopenie
Psychische stoornissen	zelden	zenuwachtigheid, angst, depressie, nachtmerries
	zeer zelden	amnesie/geheugenstoornissen, verwardheid, persoonlijkheidsstoornissen, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	duizeligheid, hoofdpijn
	zelden	verminderd bewustzijn, slaperigheid, slapeloosheid, paresthesieën
Oogaandoeningen	zeer zelden	verminderd zicht (bv. troebel zicht), droge ogen, oogirritatie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	zeer zelden	tinnitus, gehoorstoornissen (bv. hypoacusis of doofheid - in doses die hoger liggen dan de aanbevolen dosis)
Hartaandoeningen	vaak	bradycardie
	zelden	hartfalen, arritmie, palpitaties, hartdecompensatie
	zeer zelden	stoornissen van de hartgeleiding, pijn in de borst
Bloedvataandoeningen	vaak	orthostatische hypotensie (occasioneel met syncope)
	zelden	oedeem, ziekte van Raynaud
	zeer zelden	gangreen (bij patiënten met een ernstige perifere vasculaire aandoening)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	vaak	inspanningsdyspnoe
	zelden	bronchospasmen (kan optreden bij patiënten zonder antecedenten van obstructieve

		bronchopneumopathie)
	zeer zelden	rhinitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	nausea, braken, buikpijn
	zelden	diarree of constipatie
	zeer zelden	droge mond, retroperitoneale fibrose (het verband met metoprolol werd nog niet definitief vastgesteld)
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	zelden	uitslag (urticaria, psoriasiforme en dystrofische huidletsels)
	zeer zelden	fotosensibilisatie, hyperhydrosis, alopecia, verergering van psoriasis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zelden	spierkrampen
	zeer zelden	arthritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	zeer zelden	erectiestoornissen, stoornissen van het libido, ziekte van Peyronie (het verband met metoprolol werd nog niet definitief vastgesteld)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid
Onderzoeken	zeer zelden	gewichtstoename, abnormale resultaten bij leverfunctietesten

De volgende bijwerkingen werden afgeleid uit ervaring met Lopresor 100 or Slow-Lopresor 200 DIVITABS na het op de markt brengen via spontane meldingen en gevallen beschreven in de literatuur. Omdat deze reacties vrijwillig zijn gemeld uit een populatie van onbekende omvang en onderhevig zijn aan allerlei factoren, is het niet mogelijk een betrouwbare schatting van hun frequentie te geven en daarom worden ze ondergebracht in de categorie 'niet bekend'. Bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedRa systeem orgaan klasse. Binnen elke systeem orgaan klasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen die spontaan werden gemeld en uit de literatuur (waarvan de frequentie niet bekend is)**

MedDRA Systeem Orgaan klasse	Bijwerking
Onderzoeken	triglyceriden in het bloed verhoogd, Hoge Densiteits Lipoproteïnen (HDL) in het bloed verlaagd

#### 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  
 B-1000 Brussel - Madou  
 Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)  
 e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

### **Tekenen en symptomen**

Een overdosis metoprolol kan leiden tot ernstige hypotensie, sinusale bradycardie, atrioventriculair blok, myocard infarct, hartfalen, cardiogene shock, hartstilstand, bronchospasmen, verminderd bewustzijn (of zelfs coma), convulsies, nausea, braken, cyanose en de dood.

De tekenen en symptomen worden versterkt door gelijktijdige inname van alcohol, antihypertensiva, kinidine of barbituraten.

De eerste symptomen van een overdosis treden op 20 minuten tot 2 uur na inname van metoprolol. De effecten van een grote overdosis kunnen verschillende dagen aanhouden, ondanks de verminderde plasmaspiegels.

### **Behandeling**

Ziekenhuisopname is aangeraden, doorgaans in een dienst intensieve zorgen, om continu de hartfunctie, de bloedgassen en de biochemische parameters van het bloed te kunnen volgen. Indien nodig urgentiemaatregelen treffen, zoals kunstmatige beademing of elektrische hartstimulatie. Zelfs patiënten die blijkbaar in goede algemene toestand zijn en die slechts een kleine overdosis genomen hebben, moeten van nabij gevolgd worden gedurende minstens 4 uur, om tekenen van intoxicatie onmiddellijk te kunnen opsporen.

In geval van een mogelijke levensbedreigende overdosis, de patiënt doen braken of overgaan tot een maagspoeling (indien dit kan gebeuren in de eerste 4 uren volgend op de inname van metoprolol) en/of geactiveerde kool toedienen om het geneesmiddel uit de maagdarmltractus te verwijderen. Hemodialyse is niet doeltreffend bij eliminatie van metoprolol.

Andere klinische symptomen van een overdosis moeten behandeld worden volgens de gebruikelijke methodes op een intensive care afdeling.

Na overdosering met  $\beta$ -blokkers kunnen dervingsverschijnselen optreden (zie rubriek 4.4).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: cardioselectieve  $\beta$ -blokker  
ATC-code: C07AB02

#### **Werkingsmechanisme**

Metoprolol is een cardioselectieve  $\beta$ -blokker; het werkt in op de  $\beta_1$ -adrenerge receptoren (vooral in het hart gelokaliseerd) in doses die lager zijn dan diegene die nodig zijn voor de blokkering van de  $\beta_2$ -adrenerge receptoren (vooral in de bronchen en de perifere bloedvaten gelokaliseerd). Het heeft geen membraanstabilerend effect noch een intrinsieke sympathicomimetische werking (ASI).

#### **Farmacodynamische effecten**

Metoprolol verzacht of inhibeert het cardiostimulerend effect van de catecholaminen, dit resulteert in een daling van het hartritme, de contractiliteit en het hartdebiet.

Metoprolol heeft een antihypertensief effect, zowel bij orthostatische als in liggende houding. Het vermindert ook de bloeddrukstijging door inspanning. De behandeling veroorzaakt aanvankelijk een toename van de perifere vasculaire weerstand, die zich vervolgens stabiliseert, of in sommige gevallen daalt bij langdurige toediening. Net zoals voor alle

$\beta$ -blokkers, is het precieze mechanisme van het antihypertensief effect van metoprolol nog niet geheel opgehelderd. Toch lijkt de verlaging van de bloeddruk onder invloed van metoprolol op lange termijn gepaard te gaan met een geleidelijke vermindering van de perifere vasculaire weerstand.

Bij patiënten met angina pectoris vermindert metoprolol de frequentie en de ernst van de ischemische aanvallen en verbetert het de inspanningstolerantie. Deze positieve effecten zouden te wijten kunnen zijn aan een afname van de behoefte aan zuurstof in het myocard als gevolg van een gedaald hartritme en contractiliteit van het myocard.

Bij patiënten met supraventriculaire tachycardie, atriumfibrillatie, ventriculaire extrasystolen of andere ventriculaire aritmieën, normaliseert metoprolol het hartritme. Zijn anti-aritmisch effect berust voornamelijk op een inhibitie van het automatisme van de pacemakercellen en op een verlenging van de atrio-ventriculaire geleidingstijd.

Bij patiënten met myocardinfarct of vermoeden ervan, verlaagt metoprolol de mortaliteit. Dit effect is waarschijnlijk toe te schrijven aan een vermindering van de incidentie van ernstige ventriculaire aritmieën alsook aan de beperking van de ernst van het infarct. Men heeft ook aangetoond dat metoprolol de incidentie van niet-letale recidieven van myocardinfarct verkleint.

Dankzij zijn beta-blokkerend effect, is metoprolol eveneens geschikt voor de behandeling van functionele hartstoornissen die gepaard gaan met palpitations, voor de preventie van migraine alsook als adjuvans bij hyperthyreoïdie. Een behandeling op lange termijn met metoprolol kan de gevoeligheid voor insuline verminderen. Toch interfereert metoprolol minder met de insulinesecretie en het glucosemetabolisme dan de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers.

Tijdens studies op korte termijn werd aangetoond dat metoprolol het vetprofiel in het bloed kan wijzigen. Het kan leiden tot een toename van de triglyceriden en een daling van de vrije vetzuren. In sommige gevallen werd een lichte daling van de fractie HDL waargenomen. Dit laatste effect was echter minder uitgesproken dan bij de niet-cardioselectieve  $\beta$ -blokkers. In een studie op lange termijn (verschillende jaren), heeft men eveneens vastgesteld dat metoprolol de cholesterol bloedspiegels doet dalen.

Farmacokinetische- en farmacodynamische onderzoeken hebben aangetoond dat minstens 30% van de  $\beta_1$ -adrenoreceptorantagonist activiteit nodig is voor een minimaal farmacodynamisch effect. Dit komt overeen met 45 nmol/L metoprolol in het plasma.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Absorptie**

Na orale inname van een Lopresor tablet, wordt metoprolol snel en haast volledig geabsorbeerd uit het darmkanaal.

Het geneesmiddel wordt gelijkmatig geabsorbeerd doorheen het darmkanaal.

De absorptie van metoprolol van een Slow-Lopresor tablet verloopt trager, maar de beschikbaarheid van metoprolol is dezelfde in vergelijking met die van de gewone tabletten.

De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt, ongeveer 1,5 - 2 uur na inname van een Lopresor tablet en ongeveer 4 - 5 uur na inname van een Slow-Lopresor tablet met verlengde afgifte.

De plasmaconcentratie van metoprolol stijgt nagenoeg lineair voor doses tussen 50 en 200 mg. Als gevolg van een grote eliminatie bij de eerste lever passage, bereikt slechts ongeveer 50% van een éénmalige orale dosis metoprolol de bloedsomloop.

De pre-systemische eliminatiegraad varieert van persoon tot persoon omwille van genetische verschillen die een invloed hebben op het oxidatiemetabolisme. Hoewel de plasmaprofielen sterk verschillen van persoon tot persoon, zijn ze reproduceerbaar bij éénzelfde individu. Bij herhaalde toediening, is het percentage van de beschikbare dosis op systemisch niveau ongeveer 40 % hoger dan na een éénmalige dosis (waardoor deze ongeveer 70 % bereikt). Dit zou

te wijten kunnen zijn aan de partiële saturatie van het metabolisme bij het eerste passage effect in de lever, of aan de beperkte klaring als gevolg van een vermindering van de bloeddorstrooming in de lever.

Inname samen met voedsel kan de systemische biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis doen toenemen met 20 tot 40 %.

### **Distributie**

Metoprolol wordt snel en over het volledige lichaam verspreid. Het distributievolume bedraagt 3,2 tot 5,6 l/kg.

Het schijnbaar distributievolume bij evenwicht ( $V_{ss}$ ) bij snelle metaboliseerders (4,84 l/kg) is relatief hoger dan bij trage metaboliseerders (2,83 l/kg).

De halfwaardetijd is onafhankelijk van de dosis en varieert niet na herhaalde toediening. Het bindingspercentage van metoprolol aan de proteïnen bedraagt ongeveer 10%. Metoprolol gaat door de placentabarrière en komt terecht in de moedermelk (zie rubriek 4.6).

Bij hypertensiepatiënten is de metoprololconcentratie in het cerebrospinale vocht vergelijkbaar met de plasmaconcentratie.

Metoprolol is geen significant P-glycoproteïne substraat. Dit geeft aan dat de inter-individuele variabiliteit in de farmacokinetiek van metoprolol hoofdzakelijk ten gevolge kan zijn van het CYP2D6 metabolisme.

### **Biotransformatie**

Metoprolol wordt in grote mate gemetaboliseerd door de enzymen van het cytochroom-P450-systeem in de lever.

Metoprolol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door alpha-hydroxylatie, O-demethylatie en oxidatieve deaminatie. De alpha-hydroxylatie van metoprolol is stereo-selectief.

Het oxidatiemetabolisme van metoprolol is genetisch bepaald, met een grote bijdrage van het polymorfe CYP450 isoform 2D6. De CYP450 2D6 afhankelijke metabolisme van metoprolol lijkt echter weinig tot geen invloed te hebben op het tolerantie- of veiligheidsprofiel van het geneesmiddel.

Geen enkele van de metabolieten van metoprolol draagt op significante manier bij aan het  $\beta$ -blokkerend effect.

### **Eliminatie**

De eliminatie halfwaardetijd van metoprolol bedraagt gemiddeld 3 à 4 uur; bij trage metabolisatie kan de halfwaardetijd oplopen tot 7 à 9 uur. Na een enkelvoudige orale toediening van 100 mg metoprolol, was de gemiddelde klaring 31, 168 en 367 l/u bij patiënten met een trage, snelle of ultra snelle metabolisatie, respectievelijk. De renale klaring van de stereo-isomeren toont geen stereo-selectieve eliminatie in de nier aan.

Ongeveer 95% van de orale dosis wordt teruggevonden in de urine. Bij de meeste patiënten (snelle metabolisatie), komt minder dan 5% van de orale dosis onveranderd in de urine terecht. Bij trage metabolisatie kan tot 30% van de orale dosis onveranderd uitgescheiden worden.

### **Dosisafhankelijke biologische beschikbaarheid**

Metoprolol heeft een verzadigbare pre-systemische metabolisatie, wat leidt tot een niet proportionele verhoging van de biologische beschikbaarheid bij een hoge dosis. Toch wordt een dosisafhankelijke beschikbaarheid verwacht bij de tabletten met verlengde afgifte.

### **Effect van voedsel**

Voedsel lijkt de absorptie van metoprolol te verhogen, wat bij aanvang van de therapie zich kan uiten als een lichte verhoging van de maximale plasmaconcentratie. Het heeft echter geen significante invloed op de klaring of het tijdstip van de maximale plasmaconcentratie ( $T_{max}$ ). Om individuele schommelingen te beperken, wordt aangeraden om Lopresor 100 steeds met voedsel in te nemen. Eens de arts aan de patiënt gevraagd heeft om Lopresor 100 ofwel voor ofwel tijdens het ontbijt te nemen, moet de patiënt dit schema aanhouden tijdens de therapie.

Slow-Lopresor 200 DIVITABS kan tijdens of buiten de maaltijd ingenomen worden, bij voorkeur 's ochtends.

## **Speciale populaties**

### Geriatrische patiënten

Bij geriatrische patiënten kan een licht verhoogde plasmaconcentratie gemeten worden daar metoprolol minder gemetaboliseerd wordt en de hepatische circulatie bij ouderen lager is. De stijging is echter niet significant of therapeutisch relevant.

Metoprolol accumuleert niet na herhaalde toedieningen en een dosisaanpassing bij ouderen is niet nodig.

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie beïnvloedt de farmacokinetiek van metoprolol niet. Accumulatie van een van de weinig actieve metabolieten van metoprolol is echter wel mogelijk bij patiënten met een creatinineklaring die kleiner is dan 5 ml/min, maar deze accumulatie heeft geen effect op de  $\beta$ -blokkerende eigenschappen van metoprolol.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen doorgaans met een normale dosis behandeld worden.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

Omdat metoprolol voornamelijk geëlimineerd wordt door de lever kan leverinsufficiëntie een invloed hebben op de farmacokinetiek van metoprolol. De eliminatie halfwaardetijd van metoprolol is aanzienlijk verlengd (tot 7,2 u) bij patiënten met leverinsufficiëntie en is afhankelijk van de ernst van de aandoening.

### Patiënten met inflammatoire aandoeningen

Inflammatoire aandoeningen hebben geen enkele invloed op de farmacokinetiek van metoprolol.

### Patiënten met hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie kan de presystemische klaring van metoprolol verhogen.

### Etnische verschillen

Het oxidatiemetabolisme van metoprolol is genetisch bepaald, met een grote bijdrage van het polymorfe CYP450 isoform 2D6 (CYP2D6). Op etnisch vlak ziet men grote verschillen in het voorkomen van het trage metabolisatie fenotype. Trage metabolisatie komt voor bij 7% van de blanke populatie en bij minder dan 1% van de oosterse populatie. Bij patiënten met een CYP2D6 trage metabolisatie, is de metoprolol-plasmaconcentratie vele malen hoger dan bij patiënten met een normale CYP2D6 metabolisatie.

### Geslacht

Er is geen bewijs dat de eliminatie zou verschillen tussen man of vrouw. Een dosisaanpassing naargelang het geslacht is niet nodig.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

### **Reproductietoxiciteitsstudies hebben het volgende aangetoond :**

Onderzoek op het gebied van reproductietoxiciteit bij muizen, ratten en konijnen hebben geen teratogeen potentieel aangetoond voor metoprololtraat. Embryotoxiciteit en/of foetotoxiciteit werd aangetoond bij ratten en konijnen vanaf een dosis van 50 mg/kg bij ratten en 25 mg/kg bij konijnen, zonder dat dit toxisch was voor het moederdier. De dosissen bij dewelke de effecten werden waargenomen, komen overeen met een vergelijkbaar niveau van klinische blootstelling.

De waargenomen effecten waren een kleiner aantal bevruchte eicellen dat zich kon hechten, een daling van het aantal leefbare foetussen en/of een daling in de postnatale overleving.

Bij ratten werd metoprololtraat geassocieerd met een omkeerbare nefaste invloed op de spermatogenese (een daling van het testosterongehalte, krimpen van de testikels en de epididymus, een daling van het gewicht van de zaadblaas, een daling van de motiliteit en het aantal spermatozoïden) bij een orale dosis vanaf 3,5 mg/kg, wat overeenkomt met een niveau dat tien maal lager ligt dan het niveau van de maximale menselijke blootstelling.

Bij licht verhoogde doses werd een vergroting van het spermatozoïdehoofd waargenomen alsook anomalieën aan de start van het spermatozoïde en histopathologische veranderingen in de testes. Andere studies hebben echter aangetoond dat er geen effect is van metoprololtraat op de reproductiviteit van mannelijke ratten.

De bevindingen van het gewicht van de reproductieorganen werden niet beschreven bij herhaalde dosis toxiciteitsstudies die gebruik maakten van veel verhoogde doses.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Lopresor 100 tabletten:**

colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat), microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, natriumcarboxymethylzetmeel, hypromellose, polyoxyethyleen gehydrogeneerde ricinusolie, talk en titaandioxide (E 171).

#### **Slow-Lopresor 200 DIVITABS:**

colloïdaal siliciumdioxide (anhydraat), microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat, Eudragit, magnesiumstearaat, hypromellose, glycerolpalmitostearaat, polysorbaat 80, talk, titaandioxide (E 171) en geel ijzeroxide (E 172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Lopresor 100: 5 jaar  
Slow-Lopresor 200 Divitabs: 5 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Lopresor 100: Ter bescherming tegen vocht bewaren.  
Slow-Lopresor 200 Divitabs: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities noodzakelijk.

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

Lopresor 100: Verpakkingen met 30 en 100 tabletten van 100 mg.  
Blisters van Alu/PVC of Alu/PVC/PVDC

Slow-Lopresor 200 Divitabs: Verpakkingen met 28 en 56 deelbare tabletten met verlengde afgifte van 200 mg.  
Blisters van Alu/PVC of Alu/PVC/PVDC

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

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Daiichi Sankyo Belgium S.A.  
Boulevard de France, 3-5  
B-1420 Braine-l'Alleud  
Tel : +32-(0)2 227 18 80  
[info@daiichi-sankyo.be](mailto:info@daiichi-sankyo.be)

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

LOPRESOR 100 tabletten	BE106434
SLOW-LOPRESOR 200 DIVITABS, tabletten met verlengde afgifte	BE115464

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning :
- Lopresor 100: 22 december 1976
  - Slow-Lopresor 200 DIVITABS: 26 augustus 1980
- B. Datum van laatste verlenging: 13 mei 2005

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

09/2020

Datum goedkeuring: 12/2020