Selozok 100

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selozok 25, 23,75 mg, tabletten met verlengde afgifte
Selozok 100, 95 mg, tabletten met verlengde afgifte
Selozok 200, 190 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Selozok 25 bevat 23,75 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 25 mg metoprololtartraat.
Elke tablet Selozok 100 bevat 95 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 100 mg metoprololtartraat.
Elke tablet Selozok 200 bevat 190 mg metoprololsuccinaat, overeenkomend met 200 mg metoprololtartraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

De tabletten Selozok 25 zijn wit tot gebroken wit, ovaal, met een afmeting van 5,5 mm x 10,5 mm.
De tabletten Selozok 25 kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

De tabletten Selozok 100 zijn wit tot gebroken wit, rond, met een diameter van 10 mm.
De tabletten Selozok 200 zijn wit tot gebroken wit, ovaal, met een afmeting van 8,5 mm x 17 mm.
De tabletten Selozok 100 en Selozok 200 hebben een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen
– 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.
– Lichte tot ernstige symptomatische chronische hartinsufficiëntie, als complement bij andere behandelingen van hartinsufficiëntie: voor het verlengen van de overleving, het verminderen van het aantal opnames en het verbeteren van de linkerventrikel functie, de functionele klasse volgens de New York Heart Association (NYHA) en de kwaliteit van leven.
SELOZOK is niet aangewezen bij patiënten in de NYHA-klasse type IV met gedecompenseerde instabiele hartinsufficiëntie (longoedeem, hypoperfusie, hypotensie ≤ 100 mm Hg) tenzij zij sinds twee weken gestabiliseerd zijn met andere behandelingen (ACE-inhibitoren, diuretica).
– Hartritmestoornissen (vooral bij patiënten zonder organische hartaandoeningen):

- supraventriculaire tachycardie;
- atriale fibrillatie: om het ventrikelritme te vertragen;
- ventriculaire extrasystolen.

– Onderhoudsbehandeling na een myocardinfarct (in afwezigheid van tekens van ventriculaire insufficiëntie).
– Hyperthyroïdie (symptomatische behandeling).
– Hyperkinetisch hart (functionele hartstoornissen met hartkloppingen van sympathische oorsprong).
– Profylactische behandeling van migraine.

Kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar
Behandeling van hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De Selozok tabletten zijn bedoeld voor één enkele dagelijkse inname, bij voorkeur 's ochtends bij de maaltijd.
De posologie moet aan elk geval worden aangepast, afhankelijk van de individuele respons. Een voldoende blokkering van de bèta-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 de oorzaak zijn van ernstige angor, infarct en ventrikelfibrillatie, vooral in geval van ischemische aandoeningen van het myocard.
De volgende doses worden doorgaans aanbevolen:

Hypertensie
Volwassenen
De aanvangsdosis bedraagt 50 mg of 100 mg Selozok in één enkele inname 's ochtends. Als de patiënt op deze behandeling niet reageert, mag de dosis verhoogd worden tot 2 tabletten Selozok 100 (of 1 tablet Selozok 200) in één enkele inname en/of mag Selozok gecombineerd worden met een diureticum en/of een perifere vasodilatator.
Een antihypertensieve behandeling op lange termijn met dagelijkse doses van 100-200 mg metoprolol blijkt tot een vermindering van het totale mortaliteitspercentage te leiden (met inbegrip van het syndroom van plotse dood) en van coronaire accidenten bij hypertensiepatiënten.

Pediatrische patiënten
De aanbevolen startdosering voor kinderen met hypertensie van 6 jaar en ouder is 0,5 mg/kg Selozok (0,48 mg/kg metoprolol succinaat) eenmaal daags. De finaal toegediende dosis in milligram dient zo dicht mogelijk aan te sluiten bij de berekende dosis in mg/kg. Voor patiënten die niet reageren op 0,5 mg/kg, kan de dosering worden verhoogd tot 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol succinaat) met een maximum van 50 mg (47,5 mg metoprolol succinaat). Voor patiënten die niet reageren op 1,0 mg/kg kan de dosering worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosering van 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolol succinaat). Doseringen boven 200 mg (190 mg metoprolol succinaat) eenmaal daags werden niet onderzocht bij kinderen en adolescenten.
De werkzaamheid en veiligheid bij kinderen jonger dan 6 jaar werden niet onderzocht. Selozok is bijgevolg niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Angina pectoris
1 tablet Selozok 100 of 1 tablet Selozok 200 in één enkele inname 's ochtends. In ernstige gevallen mag de dosis verhoogd worden.
Zoals voor alle bètablokkers moet de dosis gedurende een periode van 2 weken geleidelijk verminderd worden alvorens de behandeling te onderbreken (zie ook rubriek 4.4 *"Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"*). Een plotse stopzetting van de behandeling kan tot een verergering van de toestand van de patiënt leiden, vooral in geval van ischemische aandoeningen van het myocard.

Chronische hartinsufficiëntie
De dosis metoprolol moet individueel aangepast worden aan elke patiënt waarvan de chronische hartinsufficiëntie gestabiliseerd is met een andere behandeling voor hartinsufficiëntie. De aanbevolen initiële dosis bedraagt 1 tablet van 25 mg per dag gedurende twee weken. Bij patiënten in de NYHA-klasse III-IV wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met een halve tablet van 25 mg per dag tijdens de eerste week.
Het wordt aanbevolen de dosis om de twee weken te verdubbelen tot de maximale richtdosis van 200 mg metoprolol éénmaal per dag (of tot de hoogste getolereerde dosis). Bij elke wijziging van de posologie moet de tolerantie van de behandeling door de patiënt, geëvalueerd worden. In geval van hypotensie kan het noodzakelijk zijn de gelijktijdig gebruikte medicatie te verminderen. Een initiële hypotensie betekent niet noodzakelijk dat de dosis niet wordt verdragen voor een chronische behandeling, maar wel dat de patiënt in dat geval op een lagere dosis moet worden gehouden tot de toestand gestabiliseerd is.

Hartritmestoornissen
Naargelang de ernst van de symptomen, 1 tablet Selozok 100 of 1 tablet Selozok 200 in één inname 's ochtends. Zo nodig mag de dosis in ernstige gevallen verhoogd worden.

Onderhoudsbehandeling na myocardinfarct
In de acute fase van een myocardinfarct, kan de behandeling gestart worden met een intraveneuze toediening van metoprolol. De tot dusver uitgevoerde studies bevestigen de doeltreffendheid van een onderhoudsbehandeling met 1 tablet Selozok 200 per dag, 's ochtends, gedurende tenminste 1 jaar. Waakzaamheid is vereist in verband met de bijwerkingen (bradycardie, hypotensie, AV-blok van de 1ste graad, hartdecompensatie) die zich bij bepaalde patiënten kunnen voordoen.

Hyperthyroïdie (symptomatische behandeling)
Naargelang de ernst van de symptomen, 1 tablet Selozok 100 of 1 tablet Selozok 200 per dag, 's ochtends. Zo nodig mogen tot 4 tabletten Selozok 100 (of 2 tabletten Selozok 200) per dag 's ochtends worden toegediend.

Hyperkinetisch hart
Naargelang de ernst van de symptomen, 1 tablet Selozok 100 of 1 tablet Selozok 200 per dag, 's ochtends.

Profylactische behandeling van migraine
1 tablet Selozok 100 of 1 tablet Selozok 200 per dag 's ochtends.
Ergotamine en analgetica die voor de verlichting van migraine-aanvallen worden toegediend, mogen tijdens de profylactische behandeling met Selozok worden gebruikt.

Opmerking in verband met leverinsufficiëntie
Bij patiënten met een leverinsufficiëntie, vooral in geval van cirrose, moet de behandeling met de helft van de aangegeven dosis worden gestart, waarna de dosis geleidelijk verhoogd mag worden tot het gewenste effect wordt bereikt.

Wijze van toediening
De tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden maar moeten met een glas water worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof en zijn derivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
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 is Selozok niet aangewezen bij 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.
Bronchospastische aandoeningen zijn een relatieve contra-indicatie, zoals voor andere selectieve bètablokkers.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de behandeling van patiënten met hypertensie en met obstructieve longaandoeningen of bronchospastische aandoeningen, moet doorgaans een gelijktijdige behandeling met een bèta-2-mimeticum worden toegediend. Wegens de cardioselectiviteit mag Selozok 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 Selozok en de posologie kan zo nodig worden aangepast. Voorzichtigheid blijft evenwel noodzakelijk hoewel het gevaar voor interferentie van Selozok met bèta-2-receptoren minder is dan met cardioselectieve bètablokkers in de vorm van conventionele tabletten. Ook het gevaar voor interferentie met het koolhydraatmetabolisme of voor het maskeren van hypoglykemie lijkt geringer dan bij een behandeling met cardioselectieve bètablokkers in de vorm van conventionele tabletten en veel geringer dan bij een behandeling met niet-cardioselectieve bètablokkers.
Deze voordelen maken evenwel een zekere voorzichtigheid niet overbodig: bij insulinedependente diabetici moet de behandeling met een lage dosis worden gestart (50 mg Selozok per dag, 's ochtends) waarna de dosis verhoogd mag worden in functie van de toestand van de patiënt.
Selozok 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 Selozok.
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 Selozok verminderd worden of moet de behandeling geleidelijk onderbroken worden.
Metoprolol kan de symptomen verergeren die gepaard gaan met stoornissen van de perifere arteriële circulatie vooral door zijn bloeddrukverlagende werking.
Als Selozok 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 ernstigere vormen aannemen.
Hoewel met Selozok 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.
Het plotse stopzetten van een behandeling met bètablokkers is gevaarlijk, vooral bij patiënten met een hoog risico, en moet dan ook vermeden worden. Als het stopzetten van de behandeling met Selozok evenwel noodzakelijk is, moet dit zoals voor elke bètablokker geleidelijk gebeuren, d.w.z. over een periode van ten minste 2 weken en onder medisch toezicht. Daartoe moet de dosis bij elke stap geleidelijk met de helft verminderd worden, tot een halve tablet Selozok 25. Deze laatste dosis moet gedurende tenminste 4 dagen toegediend worden alvorens de behandeling volledig stop te zetten. In geval van symptomen wordt aanbevolen de behandeling langzamer stop te zetten. Een plots stopzetten van de behandeling, vooral in aanwezigheid van ischemische cardiopathie, kan tot een plotse verergering van het klinische beeld leiden. Het plotse stopzetten van een behandeling met bètablokkers kan de chronische hartinsufficiëntie verergeren en het risico voor myocardinfarct en plotse dood vergroten.
In geval van een chirurgische ingreep bij patiënten die met Selozok worden behandeld, moet een anaestheticum met zo gering mogelijke negatieve inotrope eigenschappen worden gebruikt. Als om dwingende redenen de behandeling met Selozok in het vooruitzicht van een operatie moet worden gestopt, moet de derving geleidelijk gebeuren en zo mogelijk ten minste 48 uur vóór de narcose beëindigd zijn.
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.

Selozok bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet met verlengde afgifte, 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 vasodilatatoren.
- Angina pectoris: nitraten. Nitroglycerine kan het antihypertensieve effect van Selozok 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. Selozok 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: gelijktijdig gebruik, vooral langs intraveneuze weg, is gecontra-indiceerd want dit kan tot hypotensie, bradycardie en zelfs asystolie leiden.

Met diltiazem bestaat een gevaar voor bradycardie. De interacties tussen Selozok 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 Selozok en clonidine moet men er voor zorgen Selozok 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-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-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 en 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. antiaritmica (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.
- Gelijktijdige toediening van digitale glycosiden met bèta-blokkers, kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen en bradycardie induceren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Selozok mag alleen op formele indicatie tijdens de zwangerschap, de bevalling en de periode van borstvoeding worden toegediend. In voorkomend geval moet erover gewaakt worden dat de foetus, de pasgeborene of de zuigeling geen bijwerkingen van bètablokkers vertoont (bv. vertraging van het hartritme).

Borstvoeding
In geval van borstvoeding lijkt de hoeveelheid metoprolol die met de moedermelk wordt ingenomen, verwaarloosbaar ten aanzien van het bèta-blokkerend effect als de moeder behandeld wordt met doses metoprolol binnen de normale therapeutische marge.

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

Selozok (metoprololsuccinaat) wordt goed verdragen en de bijwerkingen zijn doorgaans licht en omkeerbaar.
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: sufheid, 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 hartinfarct*, 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 46 000 patiënten met acuut hartinfarct 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 hartinfarct.

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.

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

Indien verantwoord, kan maagspoeling plaatsvinden en/of geactiveerde kool worden toegediend.

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 Selozok, 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 doses die lager zijn dan de doses 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 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 andere mechanismen 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.
Bij patiënten met symptomen van hartinsufficiëntie (NYHA II-IV) en met een vermindering van de ejectiefractie (≤ 0,40), werd aangetoond dat metoprolol de overleving verbetert en het aantal opnames als gevolg van een verergering van hartinsufficiëntie vermindert. Bovendien verhoogt een behandeling met metoprolol de ejectiefractie, vermindert de telesystolische en telediastolische volumes van het linkerventrikel en verbetert de functionele NYHA-klasse evenals de kwaliteit van het leven.
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 het aantal laattijdige infarcten (van de 4e tot de 90ste dag), van de duur van de pijn en van de behoefte aan analgetica.
Metoprolol is eveneens geschikt voor de behandeling van functionele hartstoornissen gepaard gaande met palpitaties, evenals 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 kwam 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.
De Selozok tabletten met verlengde afgifte bestaan uit een systeem met een groot aantal eenheden met verschillende honderden microgranulen van metoprololsuccinaat. Elke microgranule is omhuld met een polymeermembraan die de afgiftesnelheid van de actieve substantie uit de tablet regelt. De tabletten vallen na inname snel uit elkaar. De microgranulen worden dan in het maag-darmstelsel verspreid en geven gedurende ongeveer 20 uur continu metoprolol af. Dit leidt tot een uniforme plasmaconcentratie van metoprolol en tot een regelmatig efficaciteitsprofiel (blokkering van de bèta-1-receptoren) gedurende de periode van 24 uur tussen twee innamen. De afgiftesnelheid van metoprolol is onafhankelijk van fysiologische factoren zoals de pH en het peristaltisme.
De afvlakking van de pieken in de plasmaconcentratie die met deze galenische vorm wordt verkregen, leidt tot een verbetering van de klinische cardioselectiviteit van metoprolol in vergelijking met bèta-1-blokkers die onder de vorm van conventionele tabletten worden toegediend. De risico's voor bijwerkingen als gevolg van deze pieken, zoals bradycardie en vermoeidheid in de onderste ledematen, zijn eveneens minimaal.

Uit een 4 weken durende studie met 144 pediatrische patiënten met voornamelijk essentiële hypertensie, in de leeftijdscategorie van 6 tot 16 jaar, is gebleken dat Selozok de systolische bloeddruk verlaagt met 5,2 mmHg bij een dosering van 0,2 mg/kg (p=0,145), met 7,7 mmHg bij een dosering van 1,0 mg/kg (p=0,027) en met 6,3 mmHg bij een dosering van 2,0 mg/kg (p=0,049) met een maximum van 200 mg/dag in vergelijking met 1,9 mmHg bij placebo. Voor de diastolische bloeddruk bedroeg deze daling 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) en 2,1 mmHg respectievelijk. Er werden geen duidelijke verschillen waargenomen in bloeddrukdaling op basis van leeftijd, Tanner stadium of ras.

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.
Als gevolg van een intensief first-pass metabolisme bereikt slechts ongeveer 50% van een eenmalige dosis de systeemcirculatie. Met Selozok wordt de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20-30% verminderd in vergelijking met een conventionele tablet metoprolol, maar de klinische werkzaamheid wordt door deze vermindering niet beïnvloed aangezien de oppervlakte onder de curve van de werkzaamheid dezelfde is als met conventionele tabletten. De eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol bedraagt ongeveer 3-5 uur. De eigenschappen van de verlengde afgifte van Selozok, wat resulteert in de continue absorptie over een periode van 20 uur, leiden tot een uniforme en doeltreffende plasmaconcentratie van metoprolol gedurende 24 uur met één enkele toediening per dag.
Metoprolol ondergaat een oxidatief metabolisme ter hoogte van de lever, vnl. door het CYP2D6-isoënzyme: twee van de aldus gevormde metabolieten zijn bèta-1-blokkerende middelen met een activiteit die veel geringer is dan die van metoprolol en die geen klinisch significante invloed lijken uit te oefenen.
In de urine vindt men gemiddeld 5% van de dosis in onveranderde vorm terug. De totale klaring van metoprolol bedraagt ongeveer 1 l/min. en de binding aan plasma-eiwitten varieert van 5 tot 10%.
Het farmacokinetische profiel van metoprolol bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar met hypertensie is vergelijkbaar met het reeds eerder beschreven farmacokinetische profiel bij volwassenen. De schijnbare klaring van metoprolol na orale toediening (CL/F) nam lineair toe met het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Siliciumdioxide
Ethylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Natriumstearylfumaraat
Macrogol 6000
Titaandioxide (E 171)
Paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PVDC met een aluminiumfolie als afdekking.
Blisterverpakking van PVC met een aluminiumfolie als afdekking.

Selozok 25: 28 en 56 deelbare tabletten met verlengde afgifte; UD verpakking met 28 en 56 deelbare tabletten met verlengde afgifte.

Selozok 100: 28 en 56 tabletten met verlengde afgifte; UD verpakking met 28 tabletten met verlengde afgifte.

Selozok 200: 28 en 56 tabletten met verlengde afgifte.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

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

Selozok 25: BE260285 (PVC blisterverpakkingen)
BE260294 (PVC/PVDC blisterverpakkingen)
Selozok 100: BE229381 (PVC blisterverpakkingen)
BE139833 (PVC/PVDC blisterverpakkingen)
Selozok 200: BE229424 (PVC blisterverpakkingen)
BE139824 (PVC/PVDC blisterverpakkingen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Selozok 25: 23 februari 2004
Selozok 100 en Selozok 200: 30 december 1987
Datum van laatste verlenging: 21 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 12/2024