FASS

Metoprolol Sandoz

Sandoz AS

Depottablett 25 mg

(Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.)

Beta-receptorblockerare, selektiva.

Aktiv substans:

Metoprolol

ATC-kod:

C07AB02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Metoprolol Sandoz depottablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-09-03.

Indikationer

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi

- Profylaktisk behandling för att förhindra hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av en myokardinfarkt
- Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar
- Migränprofylax
- Stabil symtomatisk hjärtsvikt (NYHA II-IV, ejektionsfraktion i vänster kammare <40 %) kombinerat med annan behandling för hjärtsvikt (se avsnitt Farmakodynamik Farmakodynamiska egenskaper).

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år
Behandling av hypertoni.

Kontraindikationer

Metoprolol Sandoz är kontraindicerat vid:

- känd överkänslighet mot metoprolol och besläktade derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- överkänslighet mot andra betablockerare (korskänslighet mellan betablockerare kan förekomma)
- AV-block II eller III
- obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotension) och pågående eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (beta-receptoragonism)
- manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens mindre än 50 slag/min. i vila före behandlingen)
- sick sinus-syndrom, förutom hos patienter med permanent pacemaker
- kardiogen chock
- SA-block av hög grad
- allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- hypotoni (systoliskt tryck <90 mmHg)
- metabolisk acidos

- allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv sjukdom
- samtidig användning av MAO-hämmare (annan än MAO-B-hämmare).

Metoprololsuccinat är kontraindicerat för patienter med kronisk hjärtsvikt med:

- instabil, dekompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni),
- kontinuerlig eller intermittent behandling med positivt inotropt betasympatomimetikum,
- hjärtfrekvens under 68 slag/min. i vila före behandlingen,
- sänkt blodtryck, under 100 mmHg (kräver upprepad undersökning innan behandling inleds).

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil eller diltiazem eller andra antiarytmiläkemedel (som disopyramid) är kontraindicerat (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

Dosering

Administreringssätt

Metoprolol tabletter ska intas en gång per dag, helst tillsammans med frukost. Tabletterna ska sväljas hela eller delade utan att tuggas eller krossas. Tabletterna bör tas tillsammans med vatten (minst ett halvt glas).

Dosen bör justeras enligt följande riktlinjer:

Hypertoni
50 mg en gång dagligen till patienter med lätt till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100-200 mg dagligen,

alternativt kan ett annat antihypertensivt medel läggas till behandlingen.

Angina pectoris
100-200 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan något annat läkemedel för behandling av koronar arteriell hjärtsjukdom läggas till behandlingen.

Arytmier
100-200 mg en gång dagligen.

Profylaktisk behandling efter myokardinfarkt
200 mg en gång dagligen.

Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar
100 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till 200 mg.

Migränprofylax
100-200 mg en gång dagligen.

Stabil symtomatisk hjärtsvikt
Dosen är individuell för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som kontrolleras genom annan behandling för hjärtsvikten. Den rekommenderade startdosen för NYHA III-IV patienter är 12,5 mg en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 25 mg en gång dagligen under den andra veckan. Den rekommenderade startdosen för NYHA II patienter är 25 mg en gång dagligen under de två första veckorna. Dubblering av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen ökas varannan vecka upp till 200 mg dagligen eller till maximalt tolererad dos. Vid

långtidsbehandling bör måldosen sättas till 200 mg dagligen eller till maximalt tolererad dos. Behandlande läkare bör känna till hur stabil symtomatisk hjärtsvikt behandlas. Efter varje dosökning bör patientens tillstånd kontrolleras noggrant. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinering. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen bör minskas tills patientens tillstånd är stabilt.

Nedsatt njurfunktion
Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion
Vid kraftigt nedsatt leverfunktion är elimineringen av metoprololsuccinat reducerad, vilket under vissa förhållanden kräver en dossänkning. Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt leverfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Äldre
Det finns inga studier på patienter över 80 års ålder. Dosen bör ökas med extra försiktighet.

Pediatrisk population

Hypertoni
Den rekommenderade initiala dosen till hypertensiva patienter över 6 år är 0,5 mg/kg en gång dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram ska vara den som ligger närmast

den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1 mg/kg, men den får inte överstiga 50 mg. Hos patienter som inte svarar på 1 mg/kg kan dosen ökas till den maximala dagliga dosen 2 mg/kg. Doser som överstiger 200 mg en gång dagligen har inte studerats på barn och ungdomar. Effekt och säkerhet vid användning till barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol rekommenderas således inte till den åldersgruppen.

Dosförändringar eller utsättning av behandlingen
Utsättning av behandlingen eller dosförändring måste ordineras av behandlande läkare. Behandlingens varaktighet ska bestämmas av behandlande läkare.
Om behandlingen med Metoprolol Sandoz skulle avbrytas tillfälligt eller sättas ut efter en längre tids användning (särskilt hos patienter med hjärtsvikt, kranskärlssjukdom eller hjärtinfarkt) ska detta göras gradvis under minst två veckor, med stegvis halvering av dosen tills den lägsta dosen har nåtts, dvs. en halv Metoprolol Sandoz depottablett 25 mg. Denna slutdos ska tas minst fyra dagar innan läkemedlet sätts ut. Vid besvär ska nedtrappningen saktas ned. Ett plötsligt avbrott kan leda till förvärrad hjärtsvikt, med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med förvärrad kärlkramp eller hjärtinfarkt, eller till återfall i hypertoni.

Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann medicinsk övervakning krävs

- vid AV-block av grad I, eftersom en försämring som kan leda till totalt AV-block kan uppträda
- för diabetespatienter med fluktuerande blodglukosnivåer och strikt fasta

- för patienter med hormonproducerande tumörer i binjuremärgen (feokromocytom, tidigare och samtidig behandling med alfablockerare krävs)
- för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

Hos patienter med akut hjärtinfarkt har en ökad risk för kardiogen chock observerats. Eftersom hemodynamiskt instabila patienter är särskilt drabbade kan metoprolol endast administreras efter att patienterna har stabiliserats hemodynamiskt.

Patients med psoriasis, eller med individuell eller familjehistorik med psoriasis ska endast ges betablockerare efter en noggrann nytta-riskanalys.

Hos patienter med astma ska samtidig behandling med beta-2-sympatomimetika sättas in (i tablettform och/eller för inhalation). Under vissa förhållanden måste dosen beta-2-sympatomimetika justeras (höjas) när behandling med metoprololsuccinat inleds.

Före kirurgiska ingrepp måste narkosläkaren underrättas om att patienten behandlas med metoprolol. Patienter som genomgår andra ingrepp än hjärtoperation ska inte ges en akut första behandling med höga doser metoprolol eftersom detta har kopplats till bradykardi, hypotoni och stroke (även med dödlig utgång) hos patienter med hjärt-kärlriskfaktorer.

Patienter som tar betareceptorblockerare uppvisar ett svårare sjukdomsförlopp vid anafylaktisk chock.

Det finns för närvarande otillräcklig erfarenhet av behandling med metoprololsuccinat av patienter med hjärtsvikt och följande samtidiga sjukdomar:

- instabil hjärtsvikt NYHA IV (patienter med hypoperfusion, hypotoni och/eller lungödem)
- akut hjärtinfarkt och instabil kärlkramp under de senaste 28 dagarna
- nedsatt njurfunktion
- nedsatt leverfunktion
- patienter över 80 års ålder
- patienter under 40 års ålder
- hemodynamiskt relevant hjärtklaffssjukdom
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- under eller efter hjärtoperation inom de senaste fyra månaderna före behandling med metoprolol.

Bradykardi
Erfarenheterna av samtidig användning av betablockerare och fingolimod är begränsade. Eftersom initiering av behandling med fingolimod också är förknippad med långsammare hjärtfrekvens kan samtidig användning av betablockerare vid initiering av fingolimodbehandling resultera i svår bradykardi och hjärtblock.

På grund av den potentiella additiva effekten på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som samtidigt får behandling med betablockerare (se även avsnitt Interaktioner).

För sådana patienter ska behandling med fingolimod övervägas endast om den förväntade nyttan överstiger de potentiella riskerna. Om behandling med fingolimod övervägs ska en kardiolog

konsulteras före initiering av behandlingen angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen. Om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas ska kardiologen konsulteras angående lämplig övervakning efter första dosen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas (se även avsnitt Interaktioner).

Prinzmetals angina
Betablockerare kan öka antalet anginaattacker och deras varaktighet hos patienter med Prinzmetals angina (variantangina).

Okulomukokutant syndrom
Fullt utvecklat okulomukokutant syndrom har inte rapporterats med metoprolol. Delar av detta syndrom (torra ögon, antingen enbart eller i enstaka fall tillsammans med hudutslag) har emellertid förekommit. I de flesta fall försvann dessa symtom när behandlingen med metoprolol avbröts. Patienterna bör observeras noga med avseende på potentiella okulära effekter. Om sådana effekter uppträder, bör stegvis utsättning av metoprolol övervägas.

Perifera arteriella cirkulationsrubbningar
Metoprolol bör användas med försiktighet till patienter med perifera arteriella cirkulationsrubbningar (till exempel Raynauds sjukdom eller fenomen, claudicatio intermittens), eftersom behandling med betablockerare kan förvärra sådana tillstånd (se avsnitt Kontraindikationer Kontraindikationer).

Tyreotoxikos

Betablockerare döljer vissa av de kliniska tecknen på tyreotoxikos. När metoprolol administreras till patienter med känd tyreotoxikos eller som misstänks håller på att utveckla detta tillstånd, bör både sköldkörtel- och hjärtfunktion övervakas noga.

Metoprolol Sandoz innehåller sackaros, glukos och laktos
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption, fruktosintolerans eller sukras-isomaltasbrist.

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på metoprolol

Metoprolol är ett substrat för cytokrom P-450-enzymet CYP2D6. Ett läkemedel som innehåller substanser som kan inducera eller hämma enzymer kan påverka plasmanivån av metoprolol. Plasmanivån av metoprolol kan öka om metoprolol används tillsammans med andra ämnen som metaboliseras av CYP2D6. Dessa inkluderar antiarytmika, antihistaminer, histamin -2-receptorantagonister, antidepressiva, antipsykotika, COX-2 -hämmare, antiretrovirala läkemedel såsom ritonavir, malarialäkemedel såsom hydroxiklorokin eller kinidin och antimykotika såsom terbinafin. Plasmanivån av metoprolol sänks av rifampicin och kan ökas av alkohol och hydralazin. Metoprolols och andra blodtryckssänkande läkemedels effekter på blodtrycket är vanligen additiva. Patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker katekolaminer, andra betablockerare (inklusive timololinnehållande ögondroppar) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) ska övervakas noga.

Dessutom finns en teoretisk risk för att en eventuellt betydande hypertoni kan uppträda i upp till 14 dagar efter att den samtidiga behandlingen med en irreversibel MAO-hämmare har satts ut.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Kalciumkanalblockerare (intravenös användning)
Kalciumkanalblockerare som verapamil och diltiazem kan förstärka betablockerares depressiva effekter på blodtrycket, hjärtfrekvensen, hjärtats kontraktilitet och AV-överledningen. Kalciumkanalblockerare av typen verapamil (fenylalkylamin) bör inte administreras intravenöst till patienter som står på metoprolol på grund av den risk för hjärtstillestånd som föreligger i denna situation (se avsnitt Kontraindikationer Kontraindikationer).

Kalciumkanalblockerare (oral användning)
Samtidig administrering av en adrenerg betablockerare och en kalciumkanalblockerare kan ge upphov till en additiv minskning av myokardiets kontraktilitet på grund av negativa kronotropa och inotropa effekter. Patienter som tar en oral kalciumkanalblockerare av typen verapamil i kombination med metoprolol bör övervakas noga.

Antiarytmika
Betablockerare kan förstärka den negativa inotropa effekten av antiarytmika och deras effekt på den atriella överledningstiden. Särskilt hos patienter med redan befintlig sinusknutdysfunktion kan samtidig administrering av amiodaron resultera i additiva elektrofysiologiska effekter såsom bradykardi, sinusarrest och atrioventrikulärt block. Antiarytmika som kinidin, tokainid,

prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid, propafenon och disopyramid kan förstärka metoprolols effekter på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning. Detta kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör också undvikas vid ”sick sinus syndrom” och patologisk AV-överledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Nitroglycerin
Nitroglycerin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av metoprolol.

Sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer
Samtidig användning av betablockerare och andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen, såsom sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (t.ex. fingolimod), kan resultera i additiva hjärtfrekvenssänkande effekter. På grund av de potentiella additiva effekterna på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som får behandling med betablockerare (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om behandling med fingolimod övervägs för sådana patienter ska en kardiolog konsulteras angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid initiering av behandlingen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas, om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Aldesleukin
Samtidig användning av betablockerare och aldesleukin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.

Narkosmedel
Vissa inhalerade narkosmedel kan förstärka betablockerares hjärtdepressiva effekter (se avsnitt Varningar och försiktighet). Narkosläkare ska därför informeras om behandlingen med metoprolol.

Hydralazin
Samtidig administrering av hydralazin kan hämma metoprolols första passage-effekt, vilket leder till ökade koncentrationer av metoprolol.

Alfa-adrenoceptorantagonister
Den akuta posturala hypotoni som kan följa på den första dosen av prazosin eller doxazosin kan förvärras hos patienter som redan tar en betablockerare.

Digitalisglykosider
Samtidig användning av digitalisglykosider kan leda till kraftig bradykardi och/eller förlängning av den atrioventrikulära överledningstiden. Övervakning av hjärtfrekvens och PR-intervall rekommenderas.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Sympatomimetika
Adrenalin eller andra sympatomimetika (till exempel hostdämpande medel eller näs- och ögondroppar) kan framkalla hypertona reaktioner vid samtidig användning med betablockerare. Detta är mindre sannolikt med terapeutiska doser av beta$_1$-selektiva läkemedel än med icke-selektiva betablockerare.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel
Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, däribland COX-2-hämmare, och en betablockerare, kan minska den blodtryckssänkande effekten av metoprolol, eventuellt som resultat av hämningen av den renala prostaglandinsyntesen och natrium- och vätskeretention orsakad av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Inducerare av leverenzymer
Enzyminducerande läkemedel kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempelvis sänker rifampicin plasmakoncentrationen av metoprolol.

Metoprolols effekt på andra läkemedel

Anti-adrenerga medel
Den blodtryckssänkande effekten av adrenerga alfablockerare som guanetidin, betanidin, reserpin, alfa-metyldopa och klonidin kan förstärkas av betablockerare. I motsats till detta kan adrenerga betablockerare även förstärka den hypertoni som kan uppträda när klonidin sätts ut hos patienter som samtidigt behandlas med klonidin och adrenerga betablockerare. Om en patient behandlas med klonidin och metoprolol samtidigt och klonidinbehandlingen ska avbrytas, bör metoprolol sättas ut flera dagar innan behandlingen med klonidin avbryts.

Antidiabetiska läkemedel och insulin
Betablockerare kan påverka det normala hemodynamiska svaret på hypoglykemi och ge blodtrycksökning med svår bradykardi. Hos diabetespatienter som använder insulin kan behandling med

betablockerare vara förenad med ökad eller förlängd hypoglykemi. Betablockerare kan också motverka sulfonureiders hypoglykemiska effekt. Risken för dessa effekter är mindre med ett $beta_1$-selektivt läkemedel som metoprolol än med icke-selektiva betablockerare. Diabetespatienter som får metoprolol bör emellertid övervakas för att säkerställa att diabeteskontrollen upprätthålls (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lidokain
Metoprolol kan sänka clearance av lidokain, med ökade lidokaineffekter som följd.

Nifedipin
Vid samtidig användning av kalciumantagonister av nifedipintyp kan blodtryckssänkningen bli alltför kraftig.

Kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika
Vid samtidig användning av kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika, krävs noggrann övervakning av patienten, eftersom hypotoni, negativa inotropa effekter, bradykardi eller andra hjärtrytmrubbningar kan uppträda. Intravenös administrering av kalciumantagonister eller antiarytmika ska därför undvikas under behandling med metoprololsuccinat.
De hjärtdämpande effekterna av metoprolol och antiarytmika kan vara additiva.

Ergotalkaloider
Administrering samtidigt med betablockerare kan förstärka den kärlkontraherande effekten av ergotalkaloider.

Dipyridamol

Administreringen av en betablockerare ska i allmänhet avbrytas innan dipyridamol prövas, med noggrann övervakning av hjärtfrekvensen efter dipyridamolinjektionen.

Alkohol

Vid samtidigt intag av alkohol och metoprolol kan alkoholhalten i blodet bli högre och sjunka långsammare.

Graviditet

När graviditet har konstaterats ska kvinnor omedelbart informera läkaren. Välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor saknas och det finns en begränsad mängd data från användningen av metoprolol i gravida kvinnor. Det saknas erfarenhet av användningens säkerhet under första och andra trimestern hos människa. Vid användning av metoprolol under graviditetens sista tre månader har ingen skada på det nyfödda barnet observerats hos omkring 100 mor-barnpar. Därför får metoprolol endast användas under graviditet om det föreligger ett uppenbart behov.

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtretardation har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster, nyfödda och barn som ammas. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotension, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet.

Vid behandling med metoprolol under graviditet ska lägsta möjliga dos användas, och behandlingen bör avbrytas 48-72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt bör det nyfödda barnet övervakas under 48-72 timmar post partum för tecken och symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Djurstudier har visats reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Metoprolol passerar moderkakan och koncentreras i bröstmjölk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Vid födseln är moderns och barnets serumkoncentrationer jämförbara. Metoprolol får en ungefär tre gånger högre koncentration i bröstmjölk jämfört med den serumkoncentration som uppmäts hos modern. Vid ett dagligt intag av 200 mg metoprolol, frisätts ungefär 225 mikrogram metoprolol per liter mjölk. Denna mängd visade inga tecken på betablockad hos spädbarnet i kliniska studier. Även om risken för skadliga reaktioner på barn som ammas verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet (förutom hos långsamma metaboliserare) bör det ammade barnet observeras noga avseende tecken på betablockad. Metoprololsuccinat ska inte intas under amning annat än om det är absolut nödvändigt.

Fertilitet

Metoprolols effekter på människans fertilitet har inte studerats. Metoprololtartrat uppvisade effekter på spermatogenesen hos hanråttor vid terapeutiska doser, men hade i fertilitetsstudier på djur, där mycket högre doser användes, ingen effekt på konceptionsfrekvensen.

Trafik

Behandling med detta läkemedel kräver regelbunden medicinsk övervakning. Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om hur metoprolol påverkar honom/henne eftersom yrsel, trötthet eller nedsatt syn kan inträffa under behandling med metoprolol (se avsnitt Biverkningar). Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol eller vid byte från ett annat läkemedel.

Biverkningar

Följande kategorier används för biverkningsfrekvensen: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000	Mycket sällsynta <1/10 000	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymf systemet					Trombocytopeni, leukopeni	
Metabolism och nutrition			Viktökning			

Psykiska störningar			Depression, försämrad koncentration, dåsighet, sömnlöshet, mardrömmar	Nervositet, oro	Glömska eller nedsatt minnesförmåga, förvirring, hallucination, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvängningar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet	Yrsel, huvudvärk	Parestesi		Smakrubbningar	
Ögon				Nedsatt syn, irritation i ögonen, minskad tårproduktion (ska beaktas vid		

				användning av kontaktlinser) konjunktivit		
Öron och balansorgan					Tinnitus, hörselrubbningar	
Hjärtat		Bradykardi, palpitationer, köldkänsla i armar och ben	Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt med perifert ödem, AV-block I, bröstsmärta, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt	Arytmier, överledningsstörningar		
Blodkärl		Ortostatisk hypotoni, i mycket			Nekros hos patienter med allvarlig perifer k	Försämring av intermittent claudicatio eller

		sällsynta fall med synkope			ärlstörning före behandlingen	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Andnöd vid ansträngning hos predisponerade patienter (t.ex. astmapatienter)	Bronkospasm	Rinit		
Mag-tarmkanalen		Övergående mag-tarmbesvär såsom illamående, magsmärta, diarré, förstoppning	Kräkningar	Muntorrhet		
Lever och gallvägar				Onormala värden vid	Hepatit	

				leverfunktionstest		
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner såsom rodnad eller klåda samt hudutslag (t.ex. i form av psoriasiform hudsjukdom och dystrofiska hudförändringar, ökad svettning	Håravfall	Ljuskänslighets-reaktioner med uppträdande av hudutslag efter exponering för ljus, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper		Artralgi, muskelsvaghet	
Reproduktionsorg				Impotens och libidostörningar,		

an och bröstkörtel				induratio penis plastica (Peyronies sjukdom)		

I synnerhet i början av behandlingen är det mycket vanligt med besvär från centrala och perifera nervsystemet, såsom trötthet, och vanligt med vertigo och huvudvärk.

Latent diabetes mellitus kan uppträda, eller så kan befintlig diabetes förvärras i sällsynta fall. Tecken på lågt blodglukos (t.ex. ökad hjärtfrekvens) kan maskeras.

Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens). Följande biverkningar har härletts från erfarenhet av metoprolol efter försäljningsgodkännandet via spontana rapporter och fall från litteraturen. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en population av obestämd storlek och påverkas av störvariabler går det inte att tillförlitligt skatta deras frekvens, vilken därför har klassificerats som ej känd.

Undersökningar
Förhöjd nivå av triglycerider i blodet och sänkt nivå av HDL (högdensitetslipoprotein).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka

läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom
Den kliniska bilden beror på intoxikationens omfattning, men generellt uppträder följande hjärtsymtom och symtom från centrala och perifera nervsystemet: allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, nedsatt medvetandegrad (även koma), kramper, illamående, kräkning, cyanos och dödsfall.

Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater förvärrar tecknen och symtomen.

De första manifestationerna av överdosering uppträder 20 minuter till 2 timmar efter intag av metoprolol.

Effekterna av massiv överdosering kan kvarstå i flera dagar, trots sjunkande plasmakoncentrationer.

Behandling
Patienten ska läggas in på sjukhus, som regel på intensivvårdsavdelning, med kontinuerlig monitorering av hjärtfunktion, blodgaser och blodkemi. Akuta understödjande

åtgärder, som artificiell ventilation eller elektrisk hjärtstimulering med pacemaker, bör sättas in vid behov.
Även till synes opåverkade patienter som har tagit en liten överdos bör observeras noga i minst 4 timmar med avseende på tecken på förgiftning.

I händelse av en potentiellt livshotande oral överdos ska kräkning framkallas eller ventrikeln sköljas (inom 4 timmar efter intag av metoprolol) och/eller medicinskt kol tillföras för att avlägsna läkemedlet från magtarmkanalen. Det är osannolikt att hemodialys kan bidra till att eliminera metoprolol i någon väsentlig grad.

Andra kliniska tecken på överdos ska behandlas symtomatiskt utifrån moderna intensivvårdsmetoder.

Atropin, sympatomimetika eller en pacemaker kan användas vid bradykardi och överledningsstörningar i hjärtat.

Hypotoni, akut hjärtinfarkt och chock kan behandlas med lämpliga volymexpanderande medel, en glukagoninjektion (vid behov följd av glukagoninfusion) och intravenös användning av sympatomimetika, såsom dobutamin (vid befintlig vasodilatation tillsammans med en alfa-1-adrenoreceptorantagonist). Även intravenös administrering av kalciumjoner kan övervägas.

Vid bronkospasm kan inhalation av beta-sympatomimetika (eller intravenös användning vid otillräcklig effekt) eller intravenöst aminofyllin användas.

Vid generaliserade anfall rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

Reaktioner som uppträder vid utsättande av betablockerare (se avsnitt Varningar och försiktighet) kan förekomma efter en överdos.

Hittills finns ingen erfarenhet av överdosering av metoprololsuccinat hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt.

Farmakodynamik

Metoprolol är en beta1-selektiv betablockerare, dvs. den blockerar $beta_1$-receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av $beta_2$-receptorer.

Metoprolol har endast en obetydlig membranstabiliserande effekt och substansen har inte någon agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekt som katekolaminer (frisläpps speciellt i samband med fysisk och psykisk stress) har på hjärtat. Metoprolol minskar takykardi, ökad hjärtoutput och ökad hjärtkontraktilitet, vanligen orsakad av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänks blodtrycket.

Plasmakoncentrationen och effekten ($beta_1$-blockaden) hos metoprololsuccinat depottabletter är jämnare under en given 24 timmars period än vad som uppnås med konventionella tablettformer av $beta_1$-selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska $beta_1$-selektiviteten bättre jämfört med vad som uppnås med konventionella tablettformer av $beta_1$-selektiva betablockerare.

Dessutom är risken för skadliga effekter som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal.

Om nödvändigt kan metoprolol administreras samtidigt med en beta$_2$-agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt
I MERIT HF-studien (3991 patienter NYHA II-IV, ejektionsfraktion ≤40 %) där metoprolol kombinerades med standardbehandling vid hjärtsvikt, (dvs. ett diuretikum, ACE-hämmare eller hydralazin om ACE-hämmare inte tåldes, långtidsverkande nitrat eller angiotensin -II-receptor antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglukosid) visades bland annat resultat som att övergripande dödlighet minskades med 34 % (p = 0,0062 (justerat); p = 0,00009 (nominellt)). Övergripande dödlighet var 145 i metoprololgruppen (7,2 % per patientår vid uppföljning) jämfört med 217 (11,0 %) i placebogruppen, relativ risk 0,66 (95 % CI 0,53-0,81).

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut hjärtinfarkt (COMMIT-studien) var kardiogen chock signifikant vanligare vid metoprololbehandling (5,0 %) än med placebo (3,9 %). Skillnaden var särskilt påtaglig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens av kardiogen chock i COMMIT-studien i individuella patientgrupper:

Patientegenskap	Behandlingsgrupp	
	Metoprolol	**Placebo**
Ålder	8,4 %	6,1 %

≥70 år		
Blodtryck <120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hjärtfrekvens ≥110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-klass III	15,6 %	9,9 %

Pediatrisk population

I en 4 veckor lång studie på 144 pediatriska patienter (i åldern 6-16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprololsuccinat visat sig sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg i dosen 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg i dosen 1,0 mg/kg (p=0,027) och 6,3 mmHg i dosen 2,0 mg/kg (p=0,049), med en högsta dos på 200 mg/dag, jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades för ålder, Tannerskala och etnicitet.

Farmakokinetik

Absorption

Metoprolol absorberas fullständigt efter en oral administrering. På grund av metoprololets omfattande förstapassage-metabolism är biotillgängligheten av en oral engångsdos ca 50 %.
Biotillgängligheten för depottabletter är ca 20-30 % lägre än för konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (pulsen) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter.
Varje metoprololsuccinat depottablett innehåller ett stort antal depotkorn med metoprololsuccinat. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprololets frisläppningshastighet.

Distribution
Endast en liten del av metoprolol, ca 10 %, är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 5,5 l/kg.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol i en jämn takt under en period på 20 timmar. Efter administrering en gång dagligen är C_{max} cirka två gånger högre än C_{min} nivåerna.

Metabolism
Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern. De tre kända metaboliterna har inte visat sig besitta någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, genom leverenzymet CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med lång metabolismkapacitet (ca 7-8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med hög metabolismkapacitet. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

Eliminering
Mer än 95 % av en oral dos utsöndras i urinen. Ca 5 % av dosen utsöndras i oförändrad form, i enstaka fall upp till 30 %. Elimineringshalveringstiden i plasma för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (mellan 1 och 9 timmar). Total clearance är ca 1 l/min.

Äldre

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre.

Nedsatt njurfunktion

Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens. Eliminationshastigheten av metaboliterna är emellertid lägre än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprololets betablockerande effekt.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatriska hypertensiva patienter i åldern 6-17 år liknar den farmakokinetik som tidigare beskrivits för vuxna. Synbar oral clearance för metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Ökning i exponering är emellertid klinisk relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är ca 0,3 l/min. och AUC-värdena ca 6 gånger högre än hos friska individer.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Betablockerare har inte visat någon teratogen potential hos djur men däremot minskat blodflöde i navelsträngen, långsammare tillväxt, minskad benbildning och högre incidenser av fosterdöd och postnatala dödsfall.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 9,31 mg sackaros, upp till 0,51 mg glukos och 4,45 mg laktos som laktosmonohydrat.

En depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 18,63 mg sackaros, upp till 1,02 mg glukos och 7,18 mg laktos som laktosmonohydrat.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 37,25 mg sackaros, upp till 2,04 mg glukos och 7,11 mg laktos som laktosmonohydrat.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 74,51 mg sackaros, upp till 4,07 mg glukos och 10,26 mg laktos som laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Krospovidon
Glukos
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol 4000
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Polyakrylat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Sackaros
Talk
Titandioxid (E 171)

I 100 mg depottablett dessutom:
gul järnoxid (E 172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för metoprolol är framtagen av företaget Recordati för Logimax®, Logimax® forte, Seloken, SelokenZOC®, Seloken®

Miljörisk: Användning av metoprolol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Metoprolol är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Metoprolol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6}$ *A(100-R)

PEC = 1.61 µg/L

Where:

A = 11 786.21 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).

R = Removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 *10^{6}$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

(Note: Whilst metoprolol is extensively metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent metoprolol.)

Excretion (metabolism)

Metoprolol is extensively metabolised in the body, with only a minor fraction (approximately 5%) excreted as the parent drug. The main route for excretion is via the urine (Ref. 2).

Ecotoxicity data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
E_rC50 - Based on Average Specific Growth Rate	*Desmodesmus subspicatus*	Green Alga	92/69/EEC Annex V C.3	72 h	7.3 mg/L Note 2, 3	3
NOEC - Based on Areas Under the Growth Curve					7.5 mg/L Note 1,2	
LOEC - Based on Areas Under the Growth Curve					15 mg/L Note 1,2	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
E_bC50 - Based on Areas Under the Growth Curve	*Pseudokirchneriella subcapitata*	Green Alga	OECD 201	72 h	22.8 mg/L Note 1,2	4
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					7.5 mg/L Note 1,2	
LOEC- Based on Logarithmic Growth Rate					15 mg/L Note 1,2	
E_rC50 - Based on Logarithmic Growth Rate					58.3 mg/L Note 1,2	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
EC50 - Based on Immobilisation	*Daphnia magna*	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	>120 mg/L Note 1,2	5
NOEC - Based on Immobilisation					30 mg/L Note 1,2	
EC50	*Ceriodaphnia dubia*	Cladocerean	EPA 600/4 90/027	48 H	45.3 mg/L	6
LC50	*Oncorhynchus mykiss*	Rainbow Trout	OECD 203	96 h	130 mg/L Note 1,2	7
NOEC - Based on Symptoms of Toxicity					32 mg/L Note 1,2	
LC50	*Danio rerio*	Zebra Fish	OECD 203	96 h	167 mg/L Note 1,2	8
LOEC - Based on Mortality					157.5 mg/L Note 1, 2	
EC50 - Based on Respirati						

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
on Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg/L Note 1,4	9
NOEC - Based on Respiration Inhibition				3 h	100 mg/L Note 1, 4	

Note1: Studies were conducted with metoprolol succinate, the difference in reported and actual concentrations of metoprolol is anticipated to have negligible impact on this assessment.
Note 2: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.
Note 3: Data for metoprolol taken from Cleuvers M. Initial Risk Assessment for Three Beta-Blockers Found in the Aquatic Environment. *Chemosphere,* 2005, **59**, 199-205. Concentrations of metoprolol were as free base in this study.
Note 4: Results are expressed as nominal concentrations.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the acute toxicity to green alga (*Desmodemus subspicatus*), the most sensitive species, and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 10).
PNEC = 7300 µg/L / 1000 = 7.3 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 1.6/7.3 = 0.22, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase ‘Use of metoprolol has been considered to result in low environmental risk.’
In Swedish: ‘Användning av metoprolol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan’ under the heading “Miljörisk”.

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 107	100 mg/L	-	Log P = -0.06 @ pH 5 Log P = -0.90 @ pH 7	11
Percentage DOC removal	ISO 7827-1984 (E)	34 mg DOC/L	28 d	14 %	8

Degradation

Biotic degradation

The aerobic biodegradation was determined in accordance with ISO 7827-1984 (E) (Ref. 8), using the OECD guidelines’ criteria for ready biodegradation. According to the results, metoprolol is not readily biodegradable (loss of Dissolved Organic Carbon (DOC)

<70% after 28 days). Based on the data above (considering that no other data is available), the statement ‘Metoprolol is potentially persistent’ is justified.
In Swedish: ‘Metoprolol är potentiellt persistent’ under the heading “Nedbrytning”.

Bioaccumulation

Log P = < 4 at pH 7.
Metoprolol has no significant bioaccumulation potential, as indicated by the Log P. Therefore, the statement ‘Metoprolol has low potential for bioaccumulation’ is used.
In Swedish: ‘Metoprolol har låg potential att bioackumuleras’ under the heading “Bioackumulering”.

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	Not specified, method unknown	-	200 mg/L	9

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016. http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
2. Logimax Investigators Brochure, Edition 2 Section 5 Effects in Humans. November 2006.

3. Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. Cleuvers M. *Toxicology Letters 2003 v142 n3 p185 – 194.*
4. Metoprolol Succinate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7587. October 2003.
5. Metoprolol Succinate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7588. October 2003.
6. Prediction and Experimental Validation of Acute Toxicity of Beta Blockers in Ceriodaphnia dubia. Fraysse B et al. *Environ. Toxicol. Chem* 2005 v24 n10 p2470 – 2476.
7. Metoprolol Succinate: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7589. October 2003.
8. Environmental assessment of the pharmaceutical agent "A004" from AB Astra. Report No: 4/92, Toxicon. April 1992.
9. Metoprolol Succinate: Effect on the respiration rate of activated sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7772. December 2003.
10. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R10. May 2008. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requ
11. Metoprolol Succinate: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7827. September 2004.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Blister:
18 månader

HDPE-burk
2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ^{o}C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

25 mg, 50 mg, och 200 mg:
Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg:
Ljusgul, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Depottablett 25 mg Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.
30 styck blister, 128:82, F
100 styck blister, 167:48, F
250 styck burk (endast för dosdispensering), 382:57, F

50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
30 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 50 mg Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.
50 x 1 styck blister, 144:67, F
30 styck blister, 104:29, F
100 styck blister, 117:48, F
100 styck burk, 193:06, F
250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 396:69, F
30 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
500 styck burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 100 mg Ljusgul, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.
50 x 1 styck blister, 225:40, F
100 styck blister, 359:69, F
100 styck burk, 359:69, F
250 styck burk (endast för dosdispensering), 600:39, F
30 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
30 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 200 mg Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.
100 styck blister, 582:20, F
100 styck burk, 264:48, F