

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metomylan 50 mg depottabletter

Metomylan 100 mg depottabletter

Metomylan 200 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne(n) med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,2
mg D-glukos och högst 3,68 mg sackaros.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande
100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,4
mg D-glukos och högst 7,36 mg sackaros.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande
200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämne(n) med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,8
mg D-glukos och högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion, ejektionsfraktion $\leq 40\%$ som tillägg till vanlig standardbehandling med ACE-hämmare och diuretika samt vid behov hjärtglykosider (se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer).
- Hypertoni
- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- Migränprofylax.

Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

- Behandling av hypertoni

4.2 Dosering och administreringssätt

Observera att doser lägre än 25 mg inte finns tillgängliga för denna produkt!

Dosering

Dosen ska justeras enligt följande riktlinjer:

Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion

Dosen metoprololtartrat ska ställas in individuellt för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som även får annan behandling för hjärtsvikten.

Den rekommenderade startdosen för patienter med hjärtsvikt NYHA III-IV är 11,88 mg metoprololsuccinat (motsvarande 12,5 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) dagligen under den andra behandlingsveckan.

Den rekommenderade startdosen för NYHA II-patienter är 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under de två första veckorna.

Dubblering av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen dubblas varannan vecka upp till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller upp till högsta tolererad dos. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller till högsta tolererad dos.

Behandlande läkare ska ha erfarenhet från behandling av stabil symtomatisk hjärtsvikt. Efter varje dosökning ska patientens tillstånd noggrant kontrolleras. 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 ska reduceras tills patientens tillstånd är stabilt.

Hypertoni

47,5 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 mg metoprololtartrat) en gång dagligen till patienter med lindrig till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 95-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 – 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller så kan behandlingen utökas med ett annat antihypertensivt medel.

Barn och ungdomar

Den rekommenderade startdosen hos patienter med hypertoni i åldern ≥ 6 år är **0,5 mg/kg Metomylan (0,48 mg/kg metoprololsuccinat)** en gång dagligen. Den administrerade slutdosen, i milligram, bör vara den närmaste möjliga uppskattningen av den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg, kan dosen ökas till 1,0 mg/kg (**0,95 mg/kg metoprololsuccinat**), men får inte överstiga **50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat)**. Om dosen inte kan administreras med metoprololsuccinat Mylan-tabletter med modifierad frisättning, kan en annan lämplig metoprololprodukt med modifierad frisättning användas på marknaden. Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg, kan dosen höjas till en maximal dygnsdos på **2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat)**. Doser över **200 mg (190 mg metoprololsuccinat)** en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet för användning hos barn i åldern < 6 år har ännu inte fastställts. Därför rekommenderas inte Metomylan till denna åldersgrupp.

Angina pectoris

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av kranskärslssjukdom ges som komplement.

Arytmier (takykardi)

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt

95-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Migränprofylax

95-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. I allmänhet räcker det med 95 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Dosen kan justeras inom det nämnda intervallet enligt patientens svar.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarlig leversvikt t.ex. shunt-opererade patienter ska dosreducering övervägas (se avsnitt 5.2).

Äldre population

Beroende på otillräckliga data för patienter över 80 år, ska speciell försiktighet iakttas när dosen ökas för dessa patienter.

Dosjustering eller utsättande av behandling

Avbrytande av behandlingen eller justeringar i dos ska endast ske på läkares inrådan. Behandlingens längd bestäms av läkaren.

Om behandlingen med metoprolol måste avbrytas eller utsättas (i synnerhet till patienter med hjärtsvikt, kranskärslssjukdom eller hjärtinfarkt), ska detta ske långsamt och gradvis under en period på minst två veckor under vilken dosen stegvis minskas med hälften tills den minsta dosen på en halv tablett 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) nås. Denna slutdos ska intas i minst fyra dagar innan läkemedlet slutligen sätts ut. Om patienten utvecklar symtom ska utsättningen ske långsammare (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Metomylan ska tas en gång per dag, med eller utan mat, företrädesvis på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela eller delade utan att tuggas eller krossas. Tabletterna ska tas tillsammans med vatten (minst ett halvt glas).

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- AV-block II eller III

- Höggradigt sinoatrialt block
- Manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50 slag/min vid vila innan behandling.)
- Sjuk sinusknuta (om inte en permanent pacemaker används)
- Kardiogen chock
- Allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- Hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Obehandlat feokromocytom
- Metabolisk acidosis
- Allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Samtidig användning av MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare).

Dessutom kan metoprolol inte ges till patienter med kronisk hjärtinsufficiens med:

- instabil, dekompenenserad hjärtinsufficiens (lungödem, hypoperfusion eller hypotension)
- kontinuerlig eller intermittent behandling med positiva inotropa beta-sympatomimetiska ämnen
- en hjärtrytm på < 68 slag/min vid vila före behandling
- upprepat sänkt blodtryck < 100 mmHg (upprepad undersökning krävs före start av behandling)

Metoprolol får inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt och puls < 45 slag/min., PQ-intervall > 0,24 sek. eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller andra antiarytmika (som

disopyramid) är kontraindicerad hos patienter som får behandling med metoprolol (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en astmatiker använder en beta2-agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av beta2-agonisten utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. På grund av den konstanta plasmahalten är effekten av Metomylan depottabletter på beta2-receptorer lägre än effekten av konventionella tablettformer av beta1-selektiva betablockerare.

Diabetes

Metoprolol kan påverka den kontrollerade behandlingseffekten vid diabetes mellitus och dölja symtom på hypoglykemi. Risken för störningar av glukosmetabolismen eller döljande av symtom på hypoglykemi är lägre vid användning av Metomylan depottabletter än vid användning av konventionella tablettformer av beta1-selektiva betablockerare och markant lägre än vid användning av icke-selektiva betablockerare. Metoprolol måste användas med försiktighet av diabetespatienter med höga fluktuerande blodsockernivåer såväl som de som står på fasta.

AV-överledningsstörning

AV-överledningsstörning kan i sällsynta fall förvärras under behandling med metoprolol (AV-block kan förekomma).

Hjärtsjukdom

Till patienter med Prinzmetals angina ska beta1-selektiva medel användas med försiktighet.

Hos patienter med akut hjärtinfarkt finns det en ökad risk för kardiogen chock under behandling med metoprolol. Då haemodynamiskt instabila patienter drabbades särskilt, kan metoprolol endast ges efter haemodynamisk stabilisering av patienter som drabbats av en hjärtinfarkt.

Perifera cirkulationsrubbningar

Metoprolol kan förstärka symtomen på perifera cirkulationsrubbningar beroende på medlets antihypertensiva effekt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska en reducerad dos övervägas (se avsnitt 4.2)

Feokromocytom

Om metoprolol förskrivs till patienter med feokromocytom ska en alfablockerare användas före och under metoprololbehandlingen.

Hypertyreos

Behandling med metoprolol kan dölja symtom på hypertyreos.

Anestesi och kirurgi

Inför operation ska narkosläkaren informeras om att patienten står på betablockerare. Utsättning av betablockeraren under den tid som operationen pågår rekommenderas inte.

Akut initiering av högdosmetoprolol till patienter som genomgår icke-kardiell operation bör undvikas sedan det hos patienter med höga riskfaktorer påträffats bradykardi, hypotension och stroke (inklusive dödlig utgång).

Utsättning av behandling

Behandling med betablockerare ska inte utsättas plötsligt. Om behandlingen måste utsättas ska detta om möjligt ske gradvis, under en period på minst två veckor (se avsnitt 4.2). Om patienten utvecklar symtom ska dosminskningen ske ännu långsammare. Eventuell plötslig utsättning kan förvärra patientens hjärtsvikt med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med försämrad angina pectoris eller hjärtinfarkt eller återfall av hypertoni.

Om en patient utvecklar ökande bradykardi måste dosen sänkas, eller så måste behandlingen gradvis sättas ut.

Allergen känslighet och anafylaxibehandling

Metoprolol kan öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid önskad behandlingseffekt hos enskilda patienter som står på betablockerare (se även avsnitt 4.5).

Psoriasis

Betablockerare (d.v.s metoprolol) kan förvärra eller ge upphov till psoriasis. Hos patienter med psoriasis i deras personliga medicinska historik eller med en familjehereditet bör betablockerare endast skrivas ut efter att en noggrann risk-nytta analys har utförts.

Användning vid hjärtsvikt

Det finns för närvarande inga lämpliga rekommendationer om användning av metoprolol till patienter med hjärtsvikt och något av följande tillstånd:

- Instabil (NYHA Class IV kardiell insufficiens) (patienter med hypoperfusion, hypotension och/eller lungödem
- Akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de senaste 28 dagarna.
- Nedsatt njurfunktion
- Nedsatt leverfunktion
- Patienter över 80 år
- Patienter under 40 år
- Hemodynamiskt relevanta klaffsjukdomar
- Obstruktiv hypertrof kardiomyopati
- Under eller efter planerade hjärtoperationer inom 4 månader före behandling med metoprolol.

Dopingtest

Användning av metoprolol kan leda till positiva resultat i dopingtest.

Metomylan innehåller glukos och sackaros

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Patienten ska kontrolleras med avseende på negativa inotropa och kronotropa effekter om metoprolol används tillsammans med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller tillsammans med antiarytmika. Kalciumkanalblockerare av verapamil eller diltiazem-typ eller andra antiarytmika ska inte ges intravenöst till patienter som står på betablockerare (se avsnitt 4.3).

Klass I antiarytmika: Klass I antiarytmika och betareceptorblockerare har en additiv, negativ, inotrop effekt som kan ge upphov till allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen ska också undvikas vid sjuk sinusknuta och AV-överledningsstörningar grad II och III. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Samtidig användning med indometacin eller med vissa andra prostaglandinsyntetashämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Om adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som står på betablockerare, påverkar kardioselektiva betablockerare blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare, men hypertoni kan fortfarande inträffa.

Hos patienter som använder betablockerare kan den bradykardiella effekten förstärkas av inhalede narkosmedel.

MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare) ska inte kombineras med metoprolol (se avsnitt 4.3). Om en patient behandlas med

sympatiska ganglionblockerande medel i kombination med andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-B-hämmare, ska patientens kliniska tillstånd noggrant kontrolleras.

Om samtidig klonidinbehandling måste utsättas ska betablockeraren sättas ut flera dagar tidigare.

Metoprolol kan förstärka effekten av samtidigt administrerade blodtryckssänkande substanser, t.ex. nifedipin-typ kalciumantagonister och prazosin.

Samtidig användning av metoprolol och noradrenalin, adrenalin eller andra sympatomimetika (t.ex. hostmediciner, näsdroppar och ögondroppar) kan leda till markant ökning av blodtrycket. Samtidig administrering av metoprolol och reserpin, alfametyldopa, klonidin, guanfacin och hjärtglykosider kan ge upphov till uttalad sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjd hjärtöverledning.

Noggrann medicinsk uppföljning krävs vid behandling av patienter som samtidigt använder andra betablockerare (t.ex. ögondroppar som innehåller timolol).

Metoprolol kan öka effekten av insulin eller orala antidiabetika eller minska symtomen på hypoglykemi, speciellt takykardi.

Betablockerare kan hämma insulinfrisättning hos patienter med diabetes typ II. Blodsockerhalten ska regelbundet kontrolleras och dosen insulin och orala antidiabetika justeras efter behov.

Effekten av adrenalin vid behandling av anafylaktiska reaktioner, kan vara försämrad hos patienter som använder betablockerare (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol är ett metaboliskt substrat för CYP2D6-isoenzym. Läkemedel som metaboliseras av CYP2D6, eller läkemedel som hindrar isoenzymets funktion, kan påverka koncentrationen av metoprolol i plasma. Metoprololnivåerna ökar efter samtidig användning med vissa läkemedel mot arytm (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon), difenhydramin (antihistamin), cimetidin (H₂-receptorantagonist), serotoninåterupptagshämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, sertralin), tricykliska läkemedel mot depression, många neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen), och COX-2-hämmare. Rifampicin sänker metoprololkoncentrationen i plasma. Alkohol och hydralazin ökar plasmanivåerna av metoprolol.

Betablockerare kan öka de negativa inotropa och dromotropa effekterna av antiarytmika (t.ex. kinidin och amiodaron).

Eliminationen av andra läkemedel (t.ex. lidokain) kan minskas på grund av metoprolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Då det saknas välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor, får metoprolol endast användas under graviditet om fördelen för modern överstiger risken för embryot/fostret (speciellt under de första tre månaderna).

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd, missfall och prematur förllossning. Intrauterin tillväxtfördröjning har observerats efter långtidsadministrering till

gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster, nyfödd och spädbarn. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotoni, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet. Metoprolol ska sättas ut 48 – 72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt ska det nyfödda barnet övervakas under 48 – 72 timmar post partum med avseende på symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Betablockerare har inte visat teratogen risk hos djur men minskat blodflöde i navelsträngen, tillväxtretardation, minskad benbildning och ökad förekomst av fosterdöd och postnatal död.

Amning:

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som återfinns i moderns plasma. Trots att risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av den aktiva substansen (förutom hos långsamma metaboliserare), ska det ammade barnet observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om att yrsel och trötthet kan inträffa under behandling med metoprolol. Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol, vid början av behandlingen eller efter ökning av metoprololdosen.

4.8 Biverkningar

Utvärderingen av biverkningarna baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni

Endokrina systemet

Sällsynta: Förvärrande av latent diabetes mellitus

Ingen känd

frekvens: Maskering av tecken och symptom på hypoglykemi (t.ex. takyardi).

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Viktökning

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, nedsatt koncentration, dåsighet eller sömnlöshet, mardrömmar

Sällsynta: Nervositet, ångest

Mycket sällsynta: Nedsatt minnesförmåga, förvirring, hallucinationer, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvängningar)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Parestesi

Ögon

Sällsynta: Synrubbningar, torrhet eller irritation i ögonen, konjunktivit

Öron och balansorgan

Mycket sällsynta: Tinnitus, hörselrubbningar

Hjärtat

Vanliga: Bradykardi, balansstörningar (i isolerade fall med associerad synkope), palpitationer

Mindre vanliga: Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, AV-block I, kardiogen chock (i samband med akut hjärtinfarkt), prekordial smärta

Sällsynta: Funktionella hjärtsymtom, hjärtarytmier, hjärtöverledningsstörningar

Blodkärl

Mycket vanliga: Uttalad sänkning av blodtrycket och ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope

Vanliga: Kalla händer och fötter

Mycket sällsynta: Nekros hos patienter med allvarlig perifer cirkulationsrubbning före behandling, försämring av claudicatio intermittens eller Raynauds syndrom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Andnöd vid ansträngning

Mindre vanliga: Bronkospasm

Sällsynta: Rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, magsmärta, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: Kräkning

Sällsynta: Muntorrhet

Mycket sällsynta: Smakförändringar

Lever och gallvägar

Sällsynta: Onormala värden vid leverfunktionstest

Mycket sällsynta: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning

Sällsynta: Håravfall

Mycket sällsynta: Ljuskänslighet, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis, psoriasisliknande hudförändringar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer

Mycket sällsynta: Artralgi, muskelsvaghet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Impotens och andra sexuella störningar, induratio penis plastica (Peyronies sjukdom)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Mindre vanliga: Ödem

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

4.9 Överdosering

Symtom

Överdosering av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, bradyarytmi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, andnöd, bronkospasmer, medvetslöshet (även koma), illamående, kräkning, cyanos och allmänna anfall. Symtomen kan förvärras om alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater används samtidigt.

De första tecknen på överdosering märks 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet.

Behandling

Patienten måste behandlas på en vårdinrättning där nödvändig stödjande behandling, observation och övervakning kan genomföras.

Medicinskt kol, och om nödvändigt, ventrikelsköljning för att reducera upptaget från magtarmkanalen.

Vid chock och hypotension kan plasma eller plasmaersättning administreras.

Om tillståndet omfattar allvarlig hypotoni, bradykardi eller hotande hjärtsvikt ska patienten ges en beta1-agonist (t.ex. prenalterol eller dobutamin) intravenöst med 2 till 5 minuters intervall eller som kontinuerlig infusion tills önskad effekt uppnås. Om en beta1-agonist inte finns tillgänglig kan dopamin användas. Atropinsulfat kan också ges (0,5–2,0 mg intravenöst som bolus) för att blockera vagusnerven.

Om önskad effekt inte uppnås kan något annat sympatomimetiskt medel, t.ex. adrenalin eller noradrenalin, användas.

Patienten kan också ges 1–10 mg glukagon intravenöst, följt av 2–2,5 mg/timme kontinuerlig infusion.

Tillfällig användning av pacemaker kan vara nödvändigt vid refraktär bradykardi .

Administrering av kalciumjoner kan också övervägas.

För att undvika bronkospasm kan patienten få en beta2-agonist eller aminofyllin inhalerat. Om patienten inte svarar på inhalation kan det ges intravenöst.

För allmänna anfall rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

Obs!

De doser som krävs för att behandla en överdosering är mycket högre än de terapeutiska doser som normalt används, eftersom betablockeraren har blockerat betareceptorerna.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betablockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en beta1-selektiv betablockerare, dvs. den blockerar beta1-receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av beta2-receptorer. Vid högre doser har metoprolol också en effekt på beta2-receptorer, t.ex. i bronkerna och blodkärlen.

Metoprolol har endast obetydlig membranstabiliserande effekt och uppvisar ingen 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, förhöjd hjärtminutvolym och förhöjd hjärtkontraktilitet vilket vanligen är resultatet av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänker metoprolol blodtrycket. Plasmakoncentrationen och effekten (beta1-blockaden) av Metomylan depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella beta1-selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska beta1-selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av beta1-selektiva betablockerare. Dessutom är risken för de biverkningar som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal. Om nödvändigt kan metoprolol ges tillsammans med

en beta2-agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

Metoprolol har visats förbättra prognosen och minska antalet sjukhusbehandlingar på grund av förvärrad hjärtsvikt hos patienter med hjärtsviktssymtom (NYHA II-IV) och som har en minskad ejektionsfraktion ($\leq 40\%$). Metoprololbehandling förbättrade också ejektionsfraktionen, minskade vänster kammars diastoliska och systoliska volym samt förbättrade NYHA-klassen och livskvaliteten.

I MERIT HF-studien (3 991 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA II-IV, ejektionsfraktion $\leq 40\%$) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt dvs. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tåldes, en långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglykosid). Denna studie visade bland annat att total dödlighet minskades med 34% [$p = 0,0062$ (justerat); $p = 0,00009$ (nominellt)] jämfört med placebo. I metoprololgruppen avled 145 patienter (dödlighet $7,2\%$ per patientår under uppföljningsperioden) jämfört med 217 patienter ($11,0\%$) i placebogruppen med en relativ risk på $0,66$ (95% CI $0,53 - 0,81$).

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut myokardinfarkt (COMMIT-studien) inträffade kardiogen chock markant oftare ($5,0\%$) med metoprolol än med placebo ($3,9\%$). Denna effekt var särskilt tydlig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens för kardiogen chock inom särskilda patientgrupper i COMMIT-studien:

Patienter	Behandlingsgrupp
-----------	------------------

	Metoprolol	Placebo
Ålder $\geq$ 70 år	8,4 %	6,1 %
Blodtryck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hjärtfrekvens $\geq$ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-klass III	15,6 %	9,9 %

Barn och ungdomar

I en 4-veckors studie på 144 pediatrika patienter (6 till 16 år) med främst essentiell hypertoni har Metomylan visat sig sänka det systoliska blodtrycket med 5,2 mmHg med 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg för 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) och 6,3 mmHg för 2,0 mg/kg doser ($p = 0,049$) med som högst 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var denna minskning 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) och 2,1 mmHg, respektive. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tanner stadium, eller etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Metoprolol absorberas nästan fullständigt efter oral administrering (95%). På grund av metoprolols uttalade förstapassage-metabolism är biotillgängligheten efter en oral engångsdos cirka 35 %.

Biotillgängligheten hos depottabletter är cirka 20 – 30 % lägre än den hos konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (puls) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5 – 10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Metomylan depottablett innehåller ett stort antal depotkorn. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprolols frisläppningshastighet.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol kontinuerligt under en period på 20 timmar. Elimineringshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se "Metabolism och eliminering"). Därmed förblir plasmakoncentrationen av metoprolol stabil under 24-timmarsintervallet mellan doser. Fysiologiska faktorer såsom pH och peristaltik påverkar inte frisättningshastigheten för metoprolol. Efter administrering en gång dagligen är metoprolols maximala plasmakoncentration cirka två gånger högre än dalvärdet.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern. De tre huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, via leverenzymet cytokrom CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med långsam metabolisering (cirka 7 – 8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med snabb metabolisering. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

Mer än 95 % av en oral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen, i enstaka fall upp till 30 %, utsöndras i oförändrad form.

Elimineringshalveringstiden i plasma för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (intervall 1 – 9 timmar). Total clearance är cirka 1 l/min.

Metoprolols farmakokinetik hos äldre patienter skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med njurinsufficiens. Metaboliterna elimineras emellertid långsammare. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Den ökade biotillgängligheten är emellertid kliniskt relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och hos shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är cirka 0,3 l/minut och AUC-värdena är cirka 6 gånger högre än hos friska personer.

Barn och ungdomar

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med högt blodtryck i åldern 6-17 år liknar den som tidigare beskrivits för vuxna. Metomylan oral clearance (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I likhet med andra betablockerare orsakade metoprolol mödratoxicitet (minskat födointag och kroppsvikt) och embryo/fostertoxicitet (förhöjd resorptionsfrekvens, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser men befanns inte vara teratogent.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Sackaros
Majsstärkelse
Makrogol 6000
Polyakrylat
Talk
Povidon K90
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
D-glukos

Tablettdragering:

Hypromellos
Talk
Makrogol 6000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blistar

Förpackningar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 och 100 depottabletter.

HDPE-burkar med PP-skruvlock

Förpackningar om 30, 60, 100, 250 och 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB

Box 23033

10435 Stockholm

Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Metomylan 50 mg depottabletter: 26947

Metomylan 100 mg depottabletter: 26948

Metomylan 200 mg depottabletter: 26949

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-12-04

Förnyat godkännande: 2014-08-20

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-01