FASS

SelokenZOC®

Recordati

Depottablett 100 mg

(vita, runda med skåra, märkta A/mS, 10 mm)

Beta-receptorblockerare

Aktiv substans:

Metoprolol

ATC-kod:

C07AB02

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

SelokenZOC® depottablett 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-11-16.

Indikationer

Vuxna

Hypertoni. Angina pectoris. Stabil kronisk symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion. Förebyggande av hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av

hjärtinfarkten. Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och vid ventrikulära extraslag. Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom. Profylaktisk behandling av migrän.

Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

Behandling av hypertoni.

Kontraindikationer

- Kardiogen chock.
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- AV-block av grad II och III.
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension), och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med beta-receptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotension. Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens <45 slag/minut, P-Q intervall >0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck <100 mm Hg.
- Vid indikationen hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mm Hg omvärderas innan behandling initieras.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra beta-blockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

SelokenZOC depottabletter ges en gång per dygn, företrädesvis på morgonen. Depottabletterna är delbara. De får ej tuggas eller krossas. Tabletterna skall sväljas tillsammans med minst ett halvt glas vätska. Samtidigt intag av föda påverkar ej biotillgängligheten. Dosen bör avpassas individuellt och justeras så att bradykardi undviks. Följande gäller som riktlinjer:

Hypertoni
50-100 mg en gång dagligen. Om 100 mg ej ger önskad effekt kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller ökas.

Angina pectoris
100–200 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen kombineras med nitrater eller ökas.

Tilläggsbehandling till ACE-hämmare, diuretika och eventuellt digitalis vid symtomgivande stabil hjärtsvikt.
Patienterna bör ha en stabil kronisk hjärtsvikt, utan akut svikt under de senaste 6 veckorna och en väsentligen oförändrad grundterapi under de senaste två veckorna.

Behandling av hjärtsvikt med beta-blockerare kan ibland orsaka en tillfällig försämring av symtombilden. I en del fall är det möjligt att fortsätta med behandlingen eller reducera dosen och i andra fall kan det bli nödvändigt med utsättande av behandlingen. Nyinsättning av behandling med SelokenZOC hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV) bör endast initieras av läkare med specifik kompetens i hjärtsviktsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass II
Rekommenderad startdos de två första veckorna är 25 mg en gång dagligen. Efter två veckor kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen och därefter kan den dubbleras varannan vecka och måldosen för långtidsbehandling är 200 mg en gång dagligen.

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass III-IV
Rekommenderad startdos är 12,5 mg (1/2 tablett à 25 mg) givet en gång dagligen. Dosen bör avpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant eftersom förvärrade hjärtsviktssymtom kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1-2 veckor kan dosen ökas till 25 mg givet en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 50 mg givet en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubblering av dosen ske varannan vecka upp till en maximal dos av 200 mg dagligen.

Vid hypotension och/eller bradykardi kan det bli nödvändigt att minska övrig medicinering eller minska dosen av SelokenZOC. Initial hypotension behöver inte betyda att dosen av SelokenZOC inte kan tolereras vid kronisk behandling, men upptitrering av dos en får ej ske förrän tillståndet stabiliserats och skärpt kontroll av bland annat njurfunktion kan vara befogat.

Arytmier
100-200 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt
Som underhållsdos ges 200 mg en gång dagligen.

Palpitationsbesvär utan organisk orsak
100 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Migränprofylax
100-200 mg en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion
Eliminationshastigheten påverkas i ringa grad av njurfunktionen och dosjustering behövs därför ej vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Vanligtvis kan metoprolol ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Endast vid tecken på mycket gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. shunt -opererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

Äldre
Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av SelokenZOC vid behandling av barn och ungdomar vid andra indikationer än hypertoni har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg dock högst 50 mg dagligen, anpassad till tillgänglig tablettstyrka. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 2,0 mg/kg. Doser över 200 mg per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid behandling av barn under 6 år har inte studerats.

Varningar och försiktighet

Intravenös administrering av verapamil ska inte ges till patienter som behandlas med beta-blockerare.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid perifer kärlsjukdom t.ex. Claudicatio intermittens. Gravt nedsatt njurfunktion. Svåra, akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidos. Kombinationsbehandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan antalet och omfattningen av angina-anfall öka, vilket beror på alfa-receptormedierad sammandragning av kranskärlen. Icke selektiva beta-blockerare skall därför inte användas för dessa patienter. $Beta_1$-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av $beta_2$-stimulerare behöva ökas.

Behandling med SelokenZOC kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke selektiva beta-receptorblockare.
I enstaka fall kan en befintlig måttlig störning i AV-överledningstid förvärras (eventuellt ledande till AV-block).

Behandling med beta-blockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger ej alltid förväntad terapeutisk effekt. Om SelokenZOC ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfa-blockerare.

Effekt-/säkerhetsdata från kontrollerade kliniska prövningar vid svår stabil symtomgivande hjärtsvikt (NYHA klass IV) är begränsad. Inledande av behandling av hjärtsvikt hos dessa patienter bör därför endast skötas av läkare med speciell erfarenhet och kompetens inom ämnesområdet (se avsnitt Dosering).

Patienter med symtomgivande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt och instabil angina pectoris exkluderades från den studie som ligger till grund för indikationen hjärtsvikt. Effekt/säkerhet för behandling av akut hjärtsvikt i samband med dessa tillstånd har därför ej dokumenterats. Användningen vid instabil ej kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

Plötsligt utsättande av beta-blockad, framför allt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av SelokenZOC bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor, då dosen halveras stegvis, till slutdosen då en tablett à 25 mg minskas till en halv tablett. Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan den utsätts helt. Om symtom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på SelokenZOC. Det rekommenderas inte att sätta ut beta-blockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi. Akut insättning av metoprolol i hög dos hos patienter som genomgår icke-kardiell kirurgi ska undvikas eftersom det har satts i samband med bradykardi, hypotoni och stroke inklusive dödsfall hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Metoprolol är ett CYP2D6-substrat. Läkemedel som hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på hämmare av CYP2D6 är kinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättande av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med SelokenZOC kan dosen SelokenZOC behöva sänkas

Följande kombinationer med SelokenZOC bör undvikas:

Barbitursyraderivat: Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol genom enzyminduktion.

Propafenon: När propafenon insattes på fyra patienter, som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2-5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i försök på åtta friska försökspersoner. Interaktionen beror sannolikt på att propafenon, likt kinidin, hämmar metabolismen av metoprolol via cytokrom P450 2D6. Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har betareceptorblockerande egenskaper.

Verapamil: I kombination med beta-receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil

framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Verapamil och beta-blockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

Följande kombinationer med SelokenZOC kan kräva dosanpassning:

Amiodaron: En fallrapport talar för att patienter behandlade med amiodaron kan få uttalad sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar) vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Klass I-antiarytmika: Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkning ar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid ”sick sinus syndrom” och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID): Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

Difenhydramin: Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP 2 D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

Digitalisglykosider: Digitalisglykisoder i förbindelse med betareceptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Diltiazem: Diltiazem och beta-receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Uttalad bradykardi har observerats (kasuistiker) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

Epinefrin: Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som tillförts epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva beta-receptorblockerare.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen. Beta-receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

Kinidin: Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos sk snabba hydroxylerare (drygt 90% i Sverige) med kraftigt stegrade

plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra beta-blockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2 D6).

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av beta-blockerare. Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska beta-blockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

Rifampicin: Rifampicin kan inducera metabolismen av metoprolol med sänkta plasmahalter som följd.

Patienter som behandlas samtidigt med metoprolol och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter, som behandlas med beta-receptorblockerare. Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får beta-blockerare. Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

Graviditet

SelokenZOC ska ges under graviditet och amning endast om det är absolut nödvändigt. I allmänhet reducerar beta-receptorblockerare placentas perfusion vilket är associerad med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och förtidig födsel. Därför rekommenderar man lämplig övervakning av gravida kvinnor som behandlas med metoprolol samt deras foster. Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Under sista trimestern och i samband med partus bör därför dessa preparat förskrivas med beaktande av ovanstående. SelokenZOC

bör gradvis utsättas 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 betablockad (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjölk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Risken för skadliga reaktioner på det ammande barnet synes vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet. Det ammade barnet bör dock observeras angående tecken på betablockad.

Trafik

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandlingen med SelokenZOC bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10% av patienterna och är oftast dosrelaterade.
Biverkningar, relaterade till metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig (≥1/10), vanlig (≥1/100, <1/10), mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100), sällsynt (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynt (<1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni.
Psykiska störningar	

Mindre vanliga	Depressioner, mardrömmar, sömnstörningar.
Sällsynta	Minnesstörningar, konfusion, hallucinationer, nervositet, oro.
Ingen känd frekvens	Nedsatt koncentrationsförmåga.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Trötthet.
Vanliga	Yrsel, huvudvärk.
Mindre vanliga	Parestesier.
Sällsynta	Smakförändringar.
Ingen känd frekvens	Muskelkramper

Ögon

Sällsynta	Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.
Ingen känd frekvens	Konjunktivit liknande symtom

Öron och balansorgan

Sällsynta	Tinnitus.

Hjärtat

Vanliga	Perifer kyla i extremiteter, brady kardi, palpitationer.
Mindre vanliga	Övergående försämring av hjärts vikt, kardiogen chock hos patienter med akut myokardiell infarkt.
Sällsynta	Förlängd AV-överledningstid, hjär tarytmier.

Ingen känd frekvens	Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga	Andfåddhet vid ansträngning.
Mindre vanliga	Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär.
Ingen känd frekvens	Rinit.

Magtarmkanalen

Vanliga	Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.
Ingen känd frekvens	Muntorrhet.

Lever och gallvägar

Sällsynta	Transaminasstegring.
Ingen känd frekvens	Hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktion från huden.
Sällsynta	Förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens	Artralgi.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta	Reversibel libidostörning.

Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga Bröstsmärtor, ödem, viktökning.

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

Toxicitet

7,5 g till vuxen gav letal intoxikation. 100 mg till 5-åring gav efter ventrikeltömning inga symtom. 450 mg till 12-åring samt 1,4 g till vuxen gav måttlig, 2,5 g till vuxen gav allvarlig, 7,5 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom

Hjärt-kärlsymtomen är viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn och ungdomar, kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block I-III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, blodtrycksfall, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock. Andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, omtöckning, medvetslöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående,

kräkningar, eventuellt oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi. Njurpåverkan. Övergående myastent syndrom. Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva läkemedel, kinidin eller barbiturater kan förvärra patientens tillstånd. De första tecknen på överdosering kan ses 20 minuter till 2 timmar efter intag.

Behandling
Vård bör ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.

Om befogat kan ventrikelsköljning och/eller aktivt kol ges.

Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsrubbningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock som ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös infusion av glukagon), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av α_1-receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca^{2+} kan också övervägas.

Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Eventuellt pacemaker. Vid cirkulationsstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

Farmakodynamik

Metoprolol är en $beta_1$-selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats $beta_1$-receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka $beta_2$-receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för SelokenZOC är dosberoende, men då den maximala plasmakoncentrationen för denna beredning är betydligt lägre än för samma dos av vanliga tabletter, uppnås en högre grad av $beta_1$-selektivitet med ZOC-beredningen.

Metoprolol saknar beta-stimulerande effekt och har ringa membranstimulerande effekt. Beta-receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva beta-blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med $beta_2$-receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva beta-blockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t ex takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och blodsockernivåns återgång till det normala sker snabbare än för icke selektiva beta-receptorblockerare.

Vid hypertoni ger SelokenZOC en uttalad blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym.

Pediatrisk population
I en fyra veckors studie med 144 patienter mellan 6 och 16 år med essentiell hypertoni minskade SelokenZOC placebo-korrigerat systoliskt blodtryck efter doser på 1,0 och 2,0 mg/kg med 4-6 mmHg. Diastoliskt tryck visade en placebo-korrigerad minskning för den högre dosen på 5 mmHg och en dosberoende minskning för 0,2, 1,0 och 2,0 mg/kg. Inga synbara skillnader beroende på ålder, Tanner stadium (pubertetsutveckling) eller ras observerades.

Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos män med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej.

Effekt vid kronisk hjärtsvikt: I MERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II-IV) och sänkt ejektionsfraktion (≤ 0,40), har SelokenZOC visats ge ökad överlevnad och minskat behov av sjukhusvård. Under långtidsbehandling upplever patienterna en generell symtomförbättring (New York Heart Association class och Overall Treatment Evaluation score).

Vidare har visats att behandling med SelokenZOC ökar ejektionsfraktionen och minskar vänsterkammarens slutsystoliska och slutdiastoliska volym.

Vid takyarytmier blockeras effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och därmed erhålles en lägre hjärtfrekvens framför allt genom minskad automaticitet i pacemakercellerna, men också genom förlängd supraventrikulär överledningstid. Metoprolol minskar risken för reinfarkt och hjärtdöd, speciellt plötslig död efter hjärtinfarkt.

Farmakokinetik

I SelokenZOC föreligger metoprololsuccinat som mikroinkapslade granulatkorn, vilka vart och ett utgör en depotenhet. Varje enskilt korn är överdraget med en polymerfilm, som styr frisättningen av läkemedlet. Tabletten sönderfaller snabbt i kontakt med vätska, varvid de dragerade kornen fördelas över en stor yta av gastrointestinalkanalen. Frisättningen är oberoende av den omgivande vätskans pH och sker med nära nog konstant hastighet under ca 20 timmar. Beredningsformen medför en jämn plasmakoncentration och effektduration över 24 timmar.

Absorptionen efter peroral tillförsel är fullständig och substansen upptas längs hela mag-tarmkanalen, även i kolon. Biotillgänglighet en för SelokenZOC är 30-40%. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med beta-blockerande effekt av klinisk betydelse. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5%, resterande dos i form av metaboliter.

Metoprolols farmakokinetik hos barn och ungdomar med hypertoni mellan 6 och 17 år liknar den hos vuxna. Clearance av oralt tillfört metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

Prekliniska uppgifter

Metoprolol har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. Relevant information för förskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 depottablett innehåller: 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg respektive 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg, 50 mg, 100 mg respektive 200 mg metoprololtartrat.

Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, paraffin, makrogol, vattenfri icke-kolloidal kiseldioxid, natriumstearylfumarat, titandioxid (E 171).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Metoprolol

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	*Pseudokirchneriel*				7.5 mg/L Note 1,2	
LOEC - Based on Areas Under the Growth Curve					15 mg/L Note 1,2	
E_bC50 - Based on Areas Under the Growth					22.8 mg/L Note 1,2	
Curve						

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate	*la subcapitata*	Green Alga	OECD 201	72 h	7.5 mg/L Note 1,2	4
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	
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	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
EC50	*Ceriodaphnia dubia*	Cladoceran	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 Respiration 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

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej relevant.

Förpackningsinformation

Depottablett 25 mg (vita, ovala med skåra, märkta A/ß, 5,5×10,5mm)
100 styck burk, 189:45, F
50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
28 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
30 styck burk, *tillhandahålls ej*
1000 styck burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*
Depottablett 50 mg (vita, runda med skåra, märkta A/mO, 9 mm)
98 styck kalenderförpackning, 190:36, F
100 styck burk, 193:06, F
50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*
1000 styck burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*
Depottablett 100 mg (vita, runda med skåra, märkta A/mS, 10 mm)
98 styck kalenderförpackning, 280:21, F
100 styck burk, 284:75, F
50 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
28 styck kalenderförpackning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
500 styck burk (endast för dosdispensering), *tillhandahålls ej*
Depottablett 200 mg (vita, ovala med skåra, märkta A/mY, 8,5×17 mm)
98 styck kalenderförpackning, 418:07, F