

Metoprolol Orion

M R F

Orion Pharma

Depottablett 200 mg

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

selektiva betablockerare

Aktiv substans:

Metoprolol

ATC-kod:

C07AB02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2018-07-19.

Indikationer

Vuxna:

- Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq$ 40 %) som tillägg till vanlig standardbehandling med ACE-hämmare och diuretika samt vid behov hjärtglykosider (se avsnitt "Farmakodynamik" för ytterligare detaljer).

Barn och ungdomar 6-18 år:

- Behandling av hypertoni

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 50 mg/100 mg/200 mg:

Vuxna:

- Hypertoni
- Angina pectoris

- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- Migränprofylax.

Kontraindikationer

Metoprolol är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll
- AV-block II eller III
- Höggradigt sinoatrialt block
- Obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotoni) och kontinuerlig eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (betareceptoragonism)
 - Manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50 slag/min.)
- Sjuk sinusknuta
- 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).

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

Metoprolol får heller inte användas till patienter med hjärtsvikt och med systoliskt blodtryck på < 100 mmHg vid upprepade mätning. (Ny undersökning krävs före behandling.)

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller andra antiarytmika (som disopyramid) är kontraindicerad (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

Dosering

Dosering.

Dosen ska justeras enligt följande riktlinjer:

Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion

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 är 12,5 mg metoprololtartrat en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 25 mg metoprololtartrat dagligen under den andra behandlingsveckan.

Den rekommenderade startdosen för NYHA II-patienter är 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 200 mg metoprololtartrat dagligen eller upp till högsta tolererad dos. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 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.

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 50 mg/100 mg/200 mg

Hypertoni

50 mg metoprololtartrat en gång dagligen till patienter med lindrig till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100 – 200 mg metoprololtartrat dagligen eller så kan behandlingen utökas med ett annat antihypertensivt medel.

Angina pectoris

50 – 200 mg metoprololtartrat en gång dagligen. Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av koronar hjärtsjukdom ges som komplement.

Arytmier (takykardi)

50 – 200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt

100 – 200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom

50 – 200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Migränprofylax

100 – 200 mg metoprololtartrat en gång dagligen. I allmänhet räcker det med 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 Farmakokinetik).

Äldre patienter

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

Pediatrisk population

Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg Metoprolol Orion dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram bör vara så nära som möjligt den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg, men inte överstiga 50 mg. Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till maximalt 2,0 mg/kg. Doser över 200 mg per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekten och säkerheten för barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol Orion kan därför inte rekommenderas för denna åldersgrupp.

Dosjustering eller utsättande av behandling

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 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 Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Metoprolol Orion bör tas en gång dagligen, företrädesvis till frukosten. Tabletterna bör sväljas hela eller delas, men får inte tuggas eller krossas. Tabletten bör tas med vatten (minst ½ glas).

Varningar och försiktighet

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en astmatiker använder en β_2 -agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av β_2 -agonist en utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. På grund av den konstanta plasmahalten är effekten av Metoprolol Orion depottabletter på β_2 -receptorer lägre än effekten av konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare.

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 Metoprolol Orion depottabletter än vid användning av konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare och markant lägre än vid användning av icke-selektiva betablockerare.

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

Till patienter med Prinzmetals angina ska β_1 -selektiva medel användas med försiktighet.

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

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

Behandling med metoprolol kan dölja symtom på hypertyreos.

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

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 Dosering). 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.

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 Interaktioner).

Betablockerare kan förvärra eller ge upphov till psoriasis.

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

- Instabil hjärtsvikt (NYHA IV)
- 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.

Hjälpämnen

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

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 verapamiltyp ska inte ges intravenöst till patienter som står på betablockerare.

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.

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 "Kontraindikationer"). 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.

Samtidig användning av metoprolol och noradrenalin, adrenalin eller andra sympatomimetika 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).

Metoprololtartrat kan minska symtomen på hypoglykemi, speciellt takykardi. Betablockerare kan hämma insulinfrisättning hos patienter med diabetes typ II. Blodsockerhalten ska regelbundet kontrolleras och dos en antidiabetika (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 "Varningar och försiktighet").

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol fungerar som substrat för CYP2D6, ett cytokrom P450-isoenzym.

Enzyminducerande och -hämmande substanser kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol.

Rifampicin och barbitursyraderivat inducerar metoprolols metabolism genom enzyminduktion och sänker plasmakoncentrationen av metoprolol. Cimetidin, alkohol och hydralazin kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. Metoprolol metaboliseras till största delen, men inte helt och hållet, genom

leverenzymcytokrom CYP 2D6 (se även avsnitt "Farmakokinetik"). Substanser med hämmande effekt på CYP 2D6 som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare såsom paroxetin, fluoxetin och sertralin, liksom difenhydramin, hydroxiklorokin, celecoxib, terbinafin, neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen) och eventuellt propafenon kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. När behandling med läkemedel som hämmar CYP 2D6 inleds till patienter som redan behandlas med metoprolol, behöver dosen metoprolol eventuellt minskas.

Det har också rapporterats att de antiarytmiska medlen amiodaron och kinidin kan ha en hämmande effekt på CYP 2D6.

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

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.

Betablockerare minskar genombloodningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtfördröjning har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster och nyfödd. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotoni, ökad bilirubinhalt och hämrat 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.

Trafik

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 och efter ökning av metoprololdosen.

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

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Viktökning

Psykiska störningar

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

Sällsynta: Nervositet, ångest

Mycket sällsynta: Glömska eller 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, 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, magsmärtor, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: Kräkningar

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: Hårfall

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Symtom

Överdoser av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasmer, medvetslöshet (även koma), illamående, kräkningar och cyanos. Symtomen kan förvärras om alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater används samtidigt. De första tecknen på överdoser märks 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet.

Behandling

Medicinskt kol, om nödvändigt ventrikelsköljning. 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 β_1 -agonist inte finns tillgänglig kan dopamin användas. Atropinsulfat kan också ges (0,5–2,0 mg intravenöst) 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. Användning av pacemaker kan vara nödvändig. För att undvika bronkospasm kan patienten få en β_2 -agonist intravenöst.

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.

Farmakodynamik

Metoprolol är en β_1 -selektiv betablockerare, dvs. den blockerar β_1 -receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av β_2 -receptorer.

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 (β_1 -blockaden) av Metoprolol Orion

depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella β_1 -selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska β_1 -selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -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 β_2 -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

I MERIT HF-studien (3 991 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 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 ≥ 70 år	8,4 %	6,1 %
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 fyra veckors studie med 144 patienter mellan 6 och 16 år med essentiell hypertoni sänkte Metoprolol Orion det systoliska blodtrycket med 5,2 mmHg vid doser på 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg vid doser på 1,0 mg/kg ($p=0,027$) och 6,3 mmHg vid doser på 2,0 mg/kg ($p=0,049$) med högst 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg för placebo. För det diastoliska blodtrycket var motsvarande sänkning 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 mmHg ($p=0,017$) respektive 2,1 mmHg. Inga synbara skillnader i blodtryck kunde observeras baserat på ålder, Tanner stadium eller etnicitet.

Farmakokinetik

Absorption och distribution

Metoprolol absorberas fullständigt efter oral administrering. På grund av metoprolols uttalade förstapassage-metabolism är biotillgängligheten efter en oral engångsdos cirka 50 %. 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 Metoprolol Orion 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"). 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.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatriska patienter med hypertoni i åldern 6-17 år liknar den tidigare beskrivna farmakokinetiken hos vuxna. Skenbar oral clearance (CL / F) för metoprolol ökade linjärt med kroppsvikt.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 1,84 mg sackaros.

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

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 3,68 mg sackaros.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 7,36 mg sackaros.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 14,72 mg sackaros.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Sackaros

Majsstärkelse

Makrogol

Etylakrylat-metylmetakrylat-kopolymer

Talk

Povidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

D-glukos

Tablettdragring:

Hypromellos

Talk

Makrogol

Titandioxid (E 171)

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:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 1.61 \mu\text{g/L}$$

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 = $10 \cdot 10^6$

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 _r C50 - Based on Average Specific Growth Rate	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	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 _b C50 - Based on Areas Under the Growth Curve	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	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 _r C50 - Based on Logarithmic Growth Rate					58.3 mg/L Note 1,2	
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	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	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	Cladoceran	EPA 600/490/027	48 H	45.3 mg/L	6
LC50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	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	<i>Danio rerio</i>	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).

$$\text{PNEC} = 7300 \mu\text{g/L} / 1000 = 7.3 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 1.6/7.3 = 0.22$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 1$ 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_requirements_r16_en.pdf
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_requirements_r10_en.pdf/bb902be7-a503-4
11. Metoprolol Succinate: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7827. September 2004.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år

Förvaras vid högst 25° C.

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 25 mg Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor

30 tablett(er) blister, 120:44, F

100 tablett(er) blister, 148:49, F

Depottablett 50 mg Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

30 tablett(er) blister, 100:34, F

100 tablett(er) blister, 131:49, F

Depottablett 100 mg Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

100 tablett(er) blister, 148:49, F

Depottablett 200 mg Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

100 tablett(er) blister, 369:49, F