

## Seloken®

M R (F)

### Recordati

Tablett 100 mg

(Tillhandahålls ej) (vita, runda med skåra, märkta A/me, 10 mm)

Beta-receptorblockerare

### Aktiv substans:

Metoprolol

### ATC-kod:

C07AB02

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Seloken® tablett 50 mg och 100 mg

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

*Subventioneras vid nyinsättning för behandling av högt blodtryck endast för patienter som först provat andra läkemedelsklasser.*

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

## Indikationer

Hypertoni. Angina pectoris. 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. Adjuvansbehandling vid tyreotoxikos. Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom. Profylaktisk behandling vid migrän.

## 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 intermitterande 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.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra beta-blockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

Dosen bör anpassas individuellt och justeras så att bradykardi undviks. Tabletterna bör tas på fastande mage. Samtidigt intag av föda ökar biotillgängligheten av metoprolol med 40%. Följande gäller som riktlinjer:

*Hypertoni:* 100-200 mg/dag fördelat på 1 eller 2 doseringstillfällen ger hos de flesta patienter tillfredsställande effekt. Engångsdos ges på morgonen. Om 200 mg/dag ej ger önskad effekt, kan dosen ökas ytterligare eller kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp.

*Angina pectoris:* 100-200 mg/dag fördelat på 2 doseringstillfällen. Dagsdosen kan vid behov ökas ytterligare eller kombineras med nitrater.

*Arytmier:* 100-200 mg/dag fördelat på 2-3 doseringstillfällen ger hos de flesta patienter önskad effekt. Vid behov kan dosen ökas.

*Efter akut parenteral behandling vid hjärtinfarkt:* 15 minuter efter sista injektion ges 50 mg var 6:e timme i två dygn. För fortsatt behandling ges Seloken tabletter eller Seloken ZOC depottabletter.

*Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt:* Som underhållsdos ges 100 mg morgon och kväll.

*Tyreotoxikos:* Dosen bör anpassas individuellt. Följande gäller som riktlinjer. Initialt ges 50 mg 3-4 gånger dagligen, som kan ökas till 100 mg 3-4 gånger dagligen om pulsen är mer än 75 slag/minut efter 3-4 dagars behandling med initialdosen. Metabolismen av metoprolol är något ökad vid tyreotoxikos, varför något högre dosering än ordinärt kan behövas. Behandlingen behöver som regel pågå endast under inställningsskedet av annan terapi.

*Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom:* 100 mg per dag givet vid ett doseringstillfälle ger hos de flesta patienter önskad effekt. Vid behov kan dosen ökas.

*Migrän:* 100-200 mg per dag fördelat på 2 doseringstillfällen.

### *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.

## Pediatrik population

Erfarenhet vid behandling av barn med Seloken är begränsad.

## 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. Gravyt nedsatt njurfunktion. Svåra, akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidosis. Kombinationsbehandling med digitalis.

Seloken bör ej ges till patienter med latent eller manifest hjärtinsufficiens utan samtidig behandling av denna. Hos patienter med Prinzmetals angina kan antalet och omfattningen av angina-anfall öka, vilket beror på alfa-receptormedierad sammandragning av kranskärnen. Icke selektiva beta-blockerare skall därför inte användas för dessa patienter. Beta<sub>1</sub>-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta<sub>2</sub>-stimulerare behöva ökas.

Behandling med Seloken 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 Seloken ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfa-blockerare.

Eventuellt utsättande av Seloken bör om möjligt ske successivt under 2 veckor. Dosen minskas successivt till slutdosen 25 mg (halv 50 mg tablett). Under denna period ska framför allt patienter med känd ischemisk hjärtsjukdom hållas under noggrann uppsikt. Risken för koronara händelser, inklusive plötslig död, kan öka vid utsättandet av beta-blockerare.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på Seloken. 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.

Tabletten innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Tabletten innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, 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 Seloken kan dosen Seloken behöva sänkas.

*Följande kombinationer med Seloken bör undvikas:*

*Barbitursyraderivat:* Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol i ringa utsträckning 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 2 D6. 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 Seloken 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 biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion. 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 hydroxylare via CYP 2 D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

*Digitalisglykosider:* Digitalisglykosider 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 med 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

Seloken 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. Seloken 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 bröstmjolk 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 Seloken 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 all användning av metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

## Hjärtat

*Vanliga*

*Mindre vanliga*

*Sällsynta*

## Blodet och lymfsystemet

*Sällsynta*

## Centrala och perifera nervsystemet

*Vanliga*

*Mindre vanliga*

## Ögon

*Sällsynta*

*Ingen känd frekvens*

## Öron och balansorgan

*Sällsynta*

## Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

*Vanliga*

*Mindre vanliga*

*Ingen känd frekvens*

## Magtarmkanalen

*Vanliga*

*Sällsynta*

*Ingen känd frekvens*

## Hud och subkutan vävnad

*Mindre vanliga*

*Sällsynta*

## Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Ingen känd frekvens*

## Blodkärl

*Vanliga*

*Sällsynta*

*Ingen känd frekvens*

## Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

*Mycket vanliga*

*Mindre vanliga*

## Lever och gallvägar

*Sällsynta*

*Ingen känd frekvens*

## Reproduktionsorgan och bröstkörtel

*Sällsynta*

## Psykiska störningar

Bradykardi, palpitationer.

Bröstsmärtor, övergående försämring av hjärtsvikt, kardiogen shock hos patienter med akut myokardiell infarkt.

Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier.

Trombocytopeni.

Yrsel, huvudvärk.

Parestesier.

Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.

Konjunktivit.

Tinnitus.

Andfåddhet vid ansträngning.

Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär.

Rinit.

Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.

Smakförändringar.

Muntorrhet.

Överkänslighetsreaktion från huden.

Förrädd psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall.

Muskelkramper. Artralgi.

Perifer kyla i extremiteter.

Synkope.

Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.

Trötthet.

Ödem, viktökning.

Transaminasstegring.

Hepatit.

Reversibel libidostörning.

*Mindre vanliga*

*Sällsynta*

*Ingen känd frekvens*

Depressioner, mardrömmar, sömnstörningar.

Minnesstörningar, konfusion, hallucinationer, nervositet, oro.

Nedsatt koncentrationsförmåga.

#### *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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## Överdoser

### *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 retledningsrubbnings.

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  $\alpha_1$ -receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av  $\text{Ca}^{2+}$  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 (Seloken) 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. Vid ökande dos kan dock  $\beta_1$ -selektiviteten minska.

Metoprolol saknar beta-stimulerande effekt och har ringa membranstabiliserande 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 Seloken en uttalad blodtryckssänkning i såväl liggande som stående ställning. 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. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej.

Vid takyarytmier blockerar Seloken effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och ger därmed en lägre hjärtfrekvens, framför allt genom minskad automaticitet i pacemakercellerna men också genom förlängd supraventrikulär överledningstid.

Seloken har visat sig ge snabb och effektiv lindring av symtom vid tyreotoxikos. Förhöjda  $T_3$ -värden vid tyreotoxikos kan sänkas något vid hög dos metoprolol.  $T_4$  påverkas ej.

Seloken minskar risken för reinfarkt och hjärtdöd, speciellt plötslig död efter hjärtinfarkt.

## Farmakokinetik

Biologisk tillgänglighet är 40-50%. Maximal beta-blockerande effekt nås efter 1-2 timmar. Efter en peroral engångsdos av 100 mg är effekten på hjärtfrekvensen uttalad fortfarande efter 12 timmar. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med beta-blockerande effekt av klinisk betydelse.

Halveringstiden i plasma är 3-5 timmar. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5%, resterande dos i form av metaboliter.

## 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 tablett innehåller: 50 mg respektive 100 mg metoprololtartrat.

## Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykollat, vattenfri icke-kolloidal kiseldioxid, povidon, magnesiumstearat.

## 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:

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

$$PEC = 1.85 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 13 503.37 kg (total sold amount API in Sweden year 2023, 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 <sub>r</sub> C50 - Based on Average						

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	Green Alga	OECD 201	72 h	7.5 mg/L Note 1,2	4
LOEC - Based on Areas Under the Growth Curve					15 mg/L Note 1,2	
E <sub>b</sub> C50 - Based on Areas Under the Growth Curve					22.8 mg/L Note 1,2	
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 <sub>r</sub> C50 - Based on Logarithmic Growth Rate					58.3 mg/L Note 1,2	
EC50 - Based on Immobilisation					<i>Daphnia magna</i>	
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

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
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)

PEC/PNEC = 1.85/7.3 = 0.25, 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\\_requirements\\_r16\\_en.pdf](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](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

### Hållbarhet

5 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej relevant.

## Förpackningsinformation

*Tablett 50 mg* (vita, runda med skåra, märkta A/BB, 8 mm)

250 styck burk, 207:68, (F)

20 styck burk, *tillhandahålls ej*

*Tablett 100 mg* (vita, runda med skåra, märkta A/me, 10 mm)

20 styck burk, *tillhandahålls ej*