

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

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Sandoz 25 mg depottablett

Metoprolol Sandoz 50 mg depottablett

Metoprolol Sandoz 100 mg depottablett

Metoprolol Sandoz 200 mg depottablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg:

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

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, glukos och 4,445 mg laktos som laktosmonohydrat.

50 mg:

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

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, glukos och 7,18 mg laktos som laktosmonohydrat.

100 mg:

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, glukos och 7,11 mg laktos som laktosmonohydrat.

200 mg:

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, glukos och 10,26 mg laktos som laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

25 mg, 50 mg, och 200 mg:

Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg:

Ljusbult, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Profylaktisk behandling för att förhindra hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av en myokardinfarkt
- Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar
- Migränprofylax
- Stabil symtomatisk hjärtsvikt (NYHA II-IV, ejektionsfraktion i vänster kammare < 40 %) kombinerat med annan behandling för hjärtsvikt (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper)

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år

Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosen bör justeras enligt följande riktlinjer:

Hypertoni

50 mg en gång dagligen till patienter med lätt till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100-200 mg dagligen, alternativt kan ett annat antihypertensivt medel läggas till behandlingen.

Angina pectoris

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

Arytmier

100-200 mg en gång dagligen.

Profylaktisk behandling efter myokardinfarkt

200 mg en gång dagligen.

Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar

100 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till 200 mg.

Migränprofylax

100-200 mg en gång dagligen.

Stabil symtomatisk hjärtsvikt

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

stabil symtomatisk hjärtsvikt behandlas. Efter varje dosökning bör patientens tillstånd kontrolleras noggrant. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinering. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen bör minskas tills patientens tillstånd är stabilt.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarlig leversvikt (t ex shunt-opererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas (se 5.2 Farmakokinetiska egenskaper).

Äldre

Det finns inget som tyder på att dosen behöver ändras till äldre, i övrigt friska, patienter. Emellertid är försiktighet indicerat hos äldre patienter eftersom en alltför stor sänkning av blodtrycket eller pulsen kan leda till otillräcklig blodtillförsel till vitala organ.

Det finns otillräckliga data gällande patienter över 80 år. Dosen bör ökas med extra försiktighet.

Pediatrik population

Den rekommenderade initiala dosen till hypertensiva patienter ≥ 6 år är 0,5 mg/kg en gång dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram ska vara den som ligger närmast den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1 mg/kg, men den får inte överstiga 50 mg. Hos patienter som inte svarar på 1 mg/kg kan dosen ökas till den

maximala dagliga dosen 2 mg/kg. Doser som överstiger 200 mg en gång dagligen har inte studerats på barn och ungdomar. Effekt och säkerhet vid användning till barn <6 år har inte studerats. Metoprolol rekommenderas således inte till den åldersgruppen.

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol får inte användas vid:

- Känd överkänslighet mot metoprolol och besläktade derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1; överkänslighet mot andra betablockerare (korskänslighet mellan betablockerare kan förekomma)
- AV-block II eller III
- Obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotension) och pågående eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (beta-receptor agonism)
- Manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens <50/min.)
- Sick sinus syndrom
- Kardiogen chock
- Allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- Hypotension (systoliskt tryck <90 mmHg)
- Metabolisk acidosis
- Allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv sjukdom
- Obehandlat feokromocytom (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)
- Samtidig användning av MAO-hämmare (annan än MAO-B-hämmare)
- Samt hos patienter med misstänkt eller konstaterad myokardinfarkt som har en puls som understiger 45-50

slag/min, en PQ-tid som överstiger 0,24 sek., ett systoliskt blodtryck som understiger 100 mmHg och/eller svår hjärtsvikt.

Dessutom får metoprolol inte användas till patienter med hjärtsvikt och med systoliskt blodtryck, vid upprepad mätning, <100 mmHg (undersökning före behandling krävs).

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av typen Verapamil eller Diltiazem eller andra antiarytmika (som disopyramid) är kontraindicerat (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Hjärta och blodkärl

Betablockerare, däribland metoprolol, bör inte användas till patienter med obehandlad kronisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer). Detta tillstånd ska först stabiliseras.

På grund av deras negativa effekt på den atrioventrikulära överledningen bör betablockerare, däribland metoprolol, ges med försiktighet endast till patienter med AV-block av första graden (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Om patienten utvecklar ökande bradykardi (puls som understiger 50-55 slag per minut), ska doseringen gradvis sänkas eller behandlingen gradvis sättas ut (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Hjärtinfarkt

Om signifikant hypotoni uppstår hos patienter med hjärtinfarkt ska behandling med metoprolol avbrytas och patientens hemodynamiska status och myokardischemins omfattning

utvärderas noga. Intensiv hemodynamisk övervakning kan behövas och lämpliga behandlingar ska sättas in. Om hypotoni är förknippad med signifikant bradykardi eller AV-block ska behandlingen fokusera på att avhjälpa dessa.

Nedsatt leverfunktion

Metoprolol genomgår betydande förstapassagemetabolism i levern och elimineras huvudsakligen via levermetabolism (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Nedsatt leverfunktion kan därför öka metoprolols systemiska biotillgänglighet och minska dess totala clearance, med höjda plasmakoncentrationer som följd.

Prinzmetals angina

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

Okulomukokutant syndrom

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

Bronkospastiska sjukdomar

Generellt bör patienter med bronkospastiska sjukdomar inte ges betablockerare, däribland metoprolol. Med tanke på dess relativa hjärtselektivitet kan emellertid oralt metoprolol administreras med försiktighet vid lindriga till måttligt svåra bronkospastiska sjukdomar hos patienter som inte svarar på, eller inte tolererar,

andra lämpliga behandlingar. Eftersom beta₁-selektivitet inte är absolut, bör en beta₂-agonist administreras samtidigt, och den lägsta möjliga dosen av metoprolol användas.

Diabetespatienter

Metoprolol bör användas med försiktighet till patienter med diabetes mellitus, särskilt de som behandlas med insulin eller orala hypoglykemiska medel (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Diabetespatienter bör informeras om att betablockerare, däribland metoprolol, kan dölja den takykardi som uppträder vid hypoglykemi. Emellertid kan det hända att andra symtom på hypoglykemi, som yrsel och svettning, inte undertrycks i någon betydande grad, och svettning kan öka.

Perifera arteriella cirkulationsrubbingar

Metoprolol bör användas med försiktighet till patienter med perifera arteriella cirkulationsrubbingar (till exempel Raynauds sjukdom eller fenomen, claudicatio intermittens), eftersom behandling med betablockerare kan förvärra sådana tillstånd (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Feokromocytom

Hos patienter med känt eller misstänkt feokromocytom bör metoprolol alltid ges i kombination med en alfablockerare och endast efter att behandlingen med alfablockeraren har inletts (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Tyreotoxikos

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

Anestesi och kirurgi

Kroniskt administrerad behandling med beta-blockerare ska inte rutinmässigt sättas ut före en större operation. Hjärtats försämrade förmåga att svara på reflektoriska adrenerga stimuli kan förstärka riskerna i samband med narkos och kirurgiska ingrepp. Om en patient som behandlas med metoprolol behöver narkos, bör narkosläkaren informeras om att patienten står på en betablockerare. Ett narkosmedel med så svag hjärtdepressiv effekt som möjligt bör användas (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner). Om det anses nödvändigt att avbryta behandling med betablockerare, däribland metoprolol, inför en operation, bör utsättandet ske gradvis och ha slutförts cirka 48 timmar före induktion av narkos.

Plötslig utsättning

Behandling med betablockerare bör inte avbrytas plötsligt. Om behandlingen ska avbrytas bör detta om möjligt ske gradvis, under en period på minst två veckor, genom att dosen gradvis minskas med hälften tills den minsta dosen av en halv depottablett på 23,75 mg metoprololsuccinat (= 11,875 mg metoprololsuccinat, motsvarande 12,5 metoprololtartrat) uppnåtts. Denna slutdos bör intas under minst fyra dagar innan behandlingen avbryts helt och hållet. Om patienten utvecklar symptom bör dosminskningen ske ännu långsammare. Plötslig utsättning av betablockerare kan förvärra hjärtsvikt och öka risken för myokardinfarkt och plötslig död.

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner som utlöses av andra substanser kan vara särskilt svåra hos patienter som tar betablockerare och kan vara refraktära mot normala doser av adrenalin. I den mån det är möjligt bör betablockerare, däribland metoprolol, undvikas hos patienter som löper förhöjd risk att utveckla anafylaxi.

Varningar

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observerade interaktioner som gör att samtidig användning är kontraindicerad:

Kalciumkanalblockerare (intravenös administrering)

Kalciumkanalblockerare som verapamil och diltiazem kan förstärka betablockerares depressiva effekter på blodtrycket, hjärtfrekvensen, hjärtats kontraktilitet och AV-överledningen. Kalciumkanalblockerare av typen verapamil (fenylalkylamin) bör inte administreras intravenöst till patienter som står på metoprolol på grund av den risk för hjärtstillestånd som föreligger i denna situation (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Interaktioner som ska beaktas (interaktioner som påverkar metoprolol):

Andra blodtryckssänkande läkemedel

Metoprolols och andra blodtryckssänkande läkemedels effekter på blodtrycket är vanligen additiva. Patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker katekolaminer, andra betablockerare (inklusive timololinnehållande ögondroppar) eller monoaminoxidas-(MAO)-hämmare bör övervakas noga. Dessutom finns en teoretisk risk för att en eventuellt betydande hypertoni kan uppträda i upp till 14 dagar efter att den samtidiga behandlingen med en irreversibel MAO-hämmare har satts ut.

Kalciumkanalblockerare (oral administrering)

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

Antiarytmika

Betablockerare kan förstärka den negativa inotropa effekten av antiarytmika och deras effekt på den atriella överledningstiden. Särskilt hos patienter med redan befintlig sinusknutdysfunktion kan samtidig administrering av amiodaron resultera i additiva elektrofysiologiska effekter såsom bradykardi, sinuserrest och atrioventrikulärt block. Antiarytmika som kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid, propafenon och disopyramid kan förstärka metoprolols effekter på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning. Detta kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt

vänsterkammarmfunktion. Kombinationen bör också undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-överledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Nitroglycerin

Nitroglycerin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av metoprolol.

Narkosmedel

Vissa inhalerade narkosmedel kan förstärka betablockerares hjärtdepressiva effekter (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

CYP2D6-hämmare

Potenta hämmare av detta enzym kan höja plasmakoncentrationen av metoprolol. Kraftig hämning av CYP2D6 skulle leda till förändring av fenotypen till långsamma metaboliserare (fenokopiering, se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska egenskaper). Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig administrering av potenta CYP2D6-hämmare och metoprolol. Till kända, kliniskt signifikanta hämmare av CYP2D6 hör antidepressiva som fluvoxamin, fluoxetin, sertralin, paroxetin, bupropion, klomipramin, desipramin, antipsykotika som flufenazin, haloperidol, tioridazin, klorpromazin, triflupromazin och klorprotixen, antiarytmika som kinidin eller propafenon, antiretrovirala medel som ritonavir, antihistaminer som difenhydramin, malariamedel som hydroxiklorokin eller kinidin och antimykotika som terbinafin. Man har också rapporterat om hämmande effekt på CYP 2D6 avseende de antiarytmiska medlen amiodaron och kinidin.

Hydralazin

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

Alfa-adrenoceptorantagonister

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

Digitalisglykosider

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

Sympatomimetika

Adrenalin eller andra sympatomimetika (till exempel hostdämpande medel eller näs- och ögondroppar) kan framkalla hypertona reaktioner vid samtidig användning med betablockerare. Detta är mindre sannolikt med terapeutiska doser av beta1-selektiva läkemedel än med icke-selektiva betablockerare.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

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

Inducerare av leverenzzymer

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

Interaktioner som leder till effekter på andra läkemedel:

Anti-adrenerga medel

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

Antidiabetiska läkemedel och insulin

Betablockerare kan påverka det normala hemodynamiska svaret på hypoglykemi och ge blodtrycksökning med svår bradykardi. Hos diabetespatienter som använder insulin kan behandling med betablockerare vara förenad med ökad eller förlängd hypoglykemi. Betablockerare kan också motverka sulfonureiders hypoglykemiska effekt. Risken för dessa effekter är mindre med ett beta1-selektivt läkemedel som metoprolol än med icke-selektiva betablockerare. Diabetespatienter som får metoprolol bör emellertid övervakas för att säkerställa att diabeteskontrollen upprätthålls (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Lidokain (xylokain)

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

Ergotalkaloider

Administrering samtidigt med betablockerare kan förstärka den kärilkontraherande effekten av ergotalkaloider.

Dipyridamol

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

Alkohol

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

När graviditet har konstaterats ska kvinnor omedelbart informera läkaren. Välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor saknas och det finns en begränsad mängd data från användningen av metoprolol i gravida kvinnor. Därför får metoprolol endast användas under graviditet om det föreligger ett uppenbart behov.

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

hypotension, ökad bilirubinhalt och hämrat svar på anoxi hos det nyfödda barnet.

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

Betablockerare har inte visat teratogen risk bland djur men minskat umbilikalt blodflöde, tillväxtretardation, minskad benbildning och ökad förekomst av foster- och postnatal död.

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjölks i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Även om risken för skadliga reaktioner på det ammande barnet verkar vara låga vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet (förutom hos långsamma metaboliserare) bör det ammade barnet observeras noga avseende tecken på betablockad.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om hur metoprolol påverkar honom/henne

eftersom yrsel, trötthet eller nedsatt syn kan inträffa under behandling med metoprolol (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol eller efter preparatbyte.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har i regel varit lindriga och av övergående natur. De biverkningar som listas nedan har inträffat under kliniska studier eller i klinisk användning, framför allt vid användning av metoprololtartrat-tabletter. I många fall har kausalsamband med metoprolol inte bekräftats.

	Mycket vanliga ≥1/10	Vanliga ≥1/100, <1/10	Mindre vanliga ≥1 000, <1/100	Sällsynta ≥1/10 000, <1/1000	Mycket sällsynta <1/10000 10 000 inklusive isolerade fall
Blodet och lymfsystemet					Trombocytopeni, leukopeni
Endokrina systemet				Förvärrande av latent diabetes mellitus	
Metabolism och nutrition			Viktökning		
					Glömska eller nedsatt

Psykiska störningar			Depression, dåsighet, sömnlöshet, mardrömmar	Nervositet, anspänning	minnesförmåga, förvirring, hallucination, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvägningar)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk	Parestesi	Nedsatt medvetandegrad	
Ögon				Nedsatt syn, torra ögon, irritation i ögonen, konjunktivit	
Öron och balansorgan					Tinnitus, hörselsrubbningar
		Bradykardi, balansstörningar (i isolerade	Hjärtsvikt, AV-block I,	Funktionella hjärtsymptom,	

Hjärtat		fall med associerad synkope), palpitationer	bröstsmärt	arytmier, överledningss störningar	
Blodkärl	Uttalad sänkning av blodtrycket och ortostatisk hypotension, i mycket sällsynta fall med synkope	Kalla händer och fötter		Försämring av intermittent claudication eller Raynauds fenomen	Nekros hos patienter med allvarlig perifer kärlstörning före behandlingen,
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd vid ansträngning	Bronkospasm	Rinit	
Mag-tarmkanalen		Illamående och kräkning, magsmärt		Muntorrhet	Smakförändringar, retriperitoneal fibros (sambandet med metoprolol har inte

		a, diarré, förstoppning			fastställt slutgiltigt)
Lever och gallvägar				Onormala värden vid leverfunktionsstest	Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Utslag (urtikaria av psoriasis typ och dystrofiska , kutana lesioner), ökad svettning	Håravfall	Ljuskänslighetsreaktioner, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis, psoriasisliknande kutana förändringar
Muskuloskelettsystemet och bindväv			Muskelspasmer		Artralgi, muskelsvaghet, artrit
				Impotens och libidostörningar, Induration penis	

Reproduktionsorgan och bröstkörtel				plastica (Peyronies sjukdom)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Trötthet		Ödem		

Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens).

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

Centrala och perifera nervsystemet

Konfusion

Undersökningar

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

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Överdoserings av metoprolol kan leda till allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, nedsatt medvetandegrad (även koma), kramper, illamående, kräkning, cyanos och dödsfall.

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

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

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

Behandling

Patienten ska läggas in på sjukhus, som regel på intensivvårdsavdelning, med kontinuerlig monitorering av hjärtfunktion, blodgaser och blodkemi. Akuta understödande åtgärder, som artificiell ventilation eller elektrisk hjärtstimulering med pacemaker, bör sättas in vid behov.

Även till synes opåverkade patienter som har tagit en liten överdos bör observeras noga i minst 4 timmar med avseende på tecken på förgiftning.

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

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

Efter överdosering kan sådana reaktioner som uppträder vid utsättande av betablockerare (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet) förekomma.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva.
ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en beta1-selektiv betablockerare, dvs. den blockerar beta1-receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av beta2-receptorer.

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

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

Plasmakoncentrationen och effekten (beta1-blockaden) hos metoprololsuccinat depottabletter är jämnare under en given 24 timmars period än vad som uppnås med konventionella tablettformer av beta1-selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska beta1-selektiviteten bättre jämfört med vad som uppnås med

konventionella tablettformer av beta1-selektiva betablockerare. Dessutom är risken för skadliga effekter som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal.

Om nödvändigt kan metoprolol administreras samtidigt med en beta2-agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Metoprolol absorberas fullständigt efter en oral administrering. På grund av metoprolollets omfattande förstapassage-metabolism är biotillgängligheten av en oral engångsdos ca. 50 %.

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

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

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol i en jämn takt under en period på 20 timmar. Elimineringshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se nedan "Metabolism och eliminering"). Efter administrering en gång dagligen är C_{\max} cirka två gånger högre än C_{\min} nivåerna.

Metabolism och eliminering

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

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, genom leverenzymet CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen

varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med lång metabolismkapacitet (ca. 78 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med hög metabolismkapacitet. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

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

Elimineringshalveringstiden i plasma för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (mellan 1 och 9 timmar). Total clearance är ca. 1 l/min.

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens. Eliminationshastigheten av metaboliterna är emellertid lägre än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprololens betablockerande effekt.

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

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Ökning i exponering är emellertid klinisk relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt

leverfunktion eller shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är ca. 0,3 l/min. och AUC-värdena ca. 6 gånger högre än hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Krospovidon

Glukos

Hypromellos

Laktosmonohydrat

Makrogol

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Polyakrylat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Sackaros

Talk

Titandioxid (E 171)

I tillägg före 100 mg:

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister (PP/Al), blister (PVC/aklar-Al):

18 månader

HDPE-burk

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PP/Al)

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 och 112 depottabletter

Blister (PVC/aklar-Al)

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 och 112 depottabletter

HDPE-burk

Förpackningsstorlekar: 30, 60, 100, 250 och 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar och -typer att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 21631

50 mg: 21632

100 mg: 21633

200 mg: 21635

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2005-04-29

Förnyat godkännande: 2010-03-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-04-26