

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMIDLETS NAMN

Metoprolol 1A Farma Retard 50 mg depottabletter
Metoprolol 1A Farma Retard 100 mg depottabletter
Metoprolol 1A Farma Retard 200 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller metoprololtartrat 50 mg, 100 mg respektive 200 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Depottabletten på 50 mg är vita eller nästan vita, avlånga, konvexa tabletter med skåra på båda sidor och tryckta med MTT 50 på ena sidan. Kan delas i två lika stora doser.

Depottabletten på 100 mg är vita eller nästan vita, avlånga, konvexa tabletter tryckta med MTT 100 på ena sidan.

Depottabletten på 200 mg är vita eller nästan vita, avlånga, konvexa tabletter tryckta med MTT 200 på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Metoprolol 1A Farma Retard ges en gång per dygn, företrädesvis på morgonen. För att minska variabiliteten bör dosintag ske på ett standardiserat sätt i förhållande till måltid. Depottabletterna skall sväljas tillsammans med minst ett halvt glas vätska.

Depottabletterna får inte tuggas eller krossas.

Depottabletterna på 100 mg och 200 mg skall sväljas hela.

Depottabletterna på 50 mg är delbara.

Dosen bör anpassas individuellt och justeras så att bradykardi undviks. Följande gäller som riktlinjer:

Hypertoni

50-100 mg en gång dagligen. Om 100 mg ej ger önskad effekt, kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, i första hand diuretika eller kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller ökas.

Palpitationsbesvär utan organisk hjärtsjukdom

100 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Vanligtvis kan Metoprolol 1A Farma Retard 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

Dosökning ska ske med försiktighet.

Pediatrisk population

Erfarenheten vid behandling av barn med Metoprolol 1A Farma Retard är begränsad.

4.3 Kontraindikationer

- Kardiogen chock.
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- AV-block av grad II och III.
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension), och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med beta- receptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotension. Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens <45 slag/minut, P-Q intervall >0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck <100 mm Hg.
- Vid hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mm Hg omvärderas innan behandling initieras.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra beta-blockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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. Beta₁-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta₂-stimulerare behöva ökas.

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

Användning vid instabil ej kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

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

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på metoprolol. 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. Om Metoprolol 1A Farma Retard skall utsättas inför ett kirurgiskt ingrepp, bör detta vara genomfört minst 48 timmar före ingreppet utom i särskilda fall, t ex tyreotoxikos och feokromocytom.

Betablockerare kan maskera symtom på tyreotoxikos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga 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 metoprolol kan dosen metoprolol behöva sänkas.

Följande kombinationer med metoprolol bör undvikas

Barbitursyraderivat

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

Propafenon

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

Verapamil

I kombination med beta-receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Verapamil och beta-blockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

Följande kombinationer med metoprolol 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 vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID)

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

Difenhydramin

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

Digitalisglykosider

Digitalisglykosider i förbindelse med beta-receptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Diltiazem

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

Epinefrin

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

Fenylpropanolamin

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

Kinidin

Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos sk snabba hydroxylerare (drygt 90% i Sverige) med kraftigt stegrade plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra beta-blockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2 D6).

Klonidin

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

Rifampicin

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

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

Sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer

Behandling med sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (t.ex. fingolimod) ska inte påbörjas hos patienter som får betablockerare. Samtidigt bruk av beta-receptorblockerare med andra läkemedel som är kända för att minska hjärtfrekvensen, såsom sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer kan resultera i additiva hjärtfrekvenssänkande effekter. Om behandling med fingolimod övervägs, bör råd från en kardiolog inhämtas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metoprolol 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. Metoprolol 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10% av patienterna och är oftast dosrelaterade.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet Sällsynta:	Trombocytopeni
Metabolism och nutrition Mindre vanliga:	Viktökning
Psykiska störningar Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Depression, mardrömmar, sömnstörningar Minnesstörningar, konfusion, hallucinationer, nervositet, oro Nedsatt koncentrationsförmåga
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Trötthet Yrsel, huvudvärk Parestesier Muskelkramper
Ögon Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon Konjunktivit liknande symtom
Öron och balansorgan Sällsynta:	Tinnitus

Hjärtat Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	Bradykardi, palpitationer Övergående försämring av hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut myokardiell infarkt Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier
Blodkärl Vanliga: Ingen känd frekvens:	Perifer kyla i extremiteter Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Vanliga: Mindre vanliga: Ingen känd frekvens:	Andfåddhet vid ansträngning Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär Rinit
Magtarmkanalen Vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning Smakförändringar Muntorrhet
Lever och gallvägar Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Transaminasstegring Hepatit
Hud och subkutan vävnad Mindre vanliga: Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner från huden Förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall
Muskuloskeletala systemet och bindväv Ingen känd frekvens:	Artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel Sällsynta:	Reversibel libidostörning
Allmänna symtom och/eller symtom	

vid administreringsstället Mindre vanliga:	Bröstmärtor, 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 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 retledningsrubbningar.

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

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

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metoprolol är en β_1 -sektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats β_1 -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka β_2 -receptorer i perifera kärl och bronker.

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

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva beta-blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med β_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 metoprolol en uttalad blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym.

Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos män med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej. Vid takyarytmier blockeras effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och därmed erhålles en lägre hjärtfrekvens framför allt genom minskad automaticitet i pacemakercellerna, men också genom förlängd supraventrikulär överledningstid. Vid hypertoni behandling kan metoprolol vid behov kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen efter peroral tillförsel är fullständig och substansen upptas längs hela mag-tarmkanalen, även i kolon. Biotillgängligheten för metoprolol efter intag av Metoprolol 1A Farma Retard är 30-40%. Vid samtidigt intag av föda ökar biotillgängligheten vilket resulterar i 40 % högre maximal plasmakoncentration och 18% högre AUC.

Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med beta-blockerande effekt av klinisk betydelse. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5% i genomsnitt, resterande dos i form av metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos, povidon, Vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetylen tablettburk

Förpackningsstorlekar: 30 st och 100 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mg depottabletter: 14609

100 mg depottabletter: 14610

200 mg depottabletter: 14611

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2001-06-01

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-06-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-24