

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Aurobindo 50 mg filmdragerade tabletter
Metoprolol Aurobindo 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 50 mg metoprololtartrat.
1 filmdragerad tablett innehåller 100 mg metoprololtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Metoprolol Aurobindo 50 mg:

Persikofärgade, runda (diameter 8,1 mm), filmdragerade tabletter, präglade med "C" ovanför "74" på ena sidan och med en djup brytskåra på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Metoprolol Aurobindo 100 mg:

Ljusblå, runda (diameter 10,6 mm), filmdragerade tabletter, präglade med "C" ovanför "75" på ena sidan och med en djup brytskåra på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Metoprolol Aurobindo är avsett för vuxna för:

- hypertoni
- angina pectoris
- takykardi, särskilt supraventrikulär takykardi
- förebyggande av hjärtdöd och återinfarkt efter hjärtinfarktens akuta fas
- profylax mot migrän.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen måste alltid justeras efter patientens enskilda behov, men bör inte överskrida 400 mg/dag.
Följande är riktlinjer:

Vuxna:

Hypertoni: Inledningsvis 100 mg dagligen. Detta kan vid behov ökas till 200 mg dagligen i en enskild dos eller uppdelade doser. Kombinationsbehandling med andra antihypertensiva läkemedel kan även övervägas för att ytterligare sänka blodtrycket.

Angina pectoris: Vanligtvis 50–100 mg två gånger dagligen. Dosen kan ökas ytterligare eller kombineras med nitrater.

Takykardi: En daglig dos på 100–200 mg är vanligtvis tillräcklig. Dosen kan vid behov ökas.

Efter akut intravenös behandling av hjärtinfarkt: Peroral behandling bör påbörjas 15 minuter efter senaste intravenösa injektion med 50 mg var 6:e timme under 48 timmar.

Profylax efter hjärtinfarkt: Underhållsdosen är 100 mg två gånger dagligen.

Profylax mot migrän: 50–100 mg två gånger dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eliminationshastigheten påverkas obetydligt av njurfunktionen och därför krävs ingen dosjustering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Metoprolol kan vanligtvis ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Dosminskning bör endast övervägas vid tecken på svårt nedsatt leverfunktion (dvs. shuntopererade patienter) (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Det finns inte tillräckliga data gällande användning till patienter över 80 år. Vidta särskilda försiktighetsåtgärder vid dosökning. Försiktighet rekommenderas dock hos äldre patienter eftersom ett blodtrycksfall eller kraftig bradykardi kan ha mer uttalad effekt.

Pediatrik population:

Metoprolol Aurobindo rekommenderas inte till barn och ungdomar på grund av begränsade data gällande användning av metoprolol till barn och ungdomar.

Administreringsätt

Tabletterna ska intas på fastande mage (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metoprolol, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- AV-block grad II eller III.
- Patienter med instabil eller akut dekompenenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni), där kontinuerlig eller periodisk intravenös inotrop behandling med betareceptoragonist är indicerad.
- Manifest och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50/min).
- Sjuka sinus-syndrom.
- Kardiogen chock.
- Svår perifer arteriell sjukdom.
- Hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg).
- Metabolisk acidosis.
- Svår bronkialastma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom.
- Sinoatriellt block av högre grad.

Metoprolol ska inte administreras till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt och hjärtfrekvens < 50 slag/min, PQ-intervall > 0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

Samtidig intravenös administrering av kalciumblockerare av typen verapamil eller diltiazem, eller andra antiarytmika (t.ex. disopyramid) är kontraindicerad (undantag: intensivvårdsavdelning) (se avsnitt 4.5).

Obehandlat feokromocytom.

4.4 Varningar och försiktighet

Betablockerare måste administreras med försiktighet till astmatiker. Om en astmatiker behandlas med en beta-2-agonist (som tablett eller via inhalation) när behandling med metoprolol inleds, måste dosen av beta-2-agonisten kontrolleras och vid behov ökas.

Metoprolol kan minska effekten av diabetesbehandling och maskera symtomen på hypoglykemi.

Störningar i AV-ledningen kan i sällsynta fall förvärras i samband med metoprololbehandling (risk för AV-block). Betablockerare ska endast ges med försiktighet till patienter med AV-block grad I (se avsnitt 4.3).

Metoprolol kan förvärra symtomen på perifera vaskulära sjukdomar på grund av dess antihypertensiva effekt.

När metoprolol förskrivs till patienter med feokromocytom måste en alfablockerare först användas innan behandlingen inleds samt under behandling med metoprolol.

Hos patienter med Prinzmetals angina bör beta-1-selektiva läkemedel användas med försiktighet eftersom det kan öka antalet anginaanfäll och dess varaktighet.

Behandling med metoprolol kan eventuellt maskera symtomen på tyreotoxikos. Därför ska metoprolol administreras med försiktighet till patienter med eller som misstänks utveckla tyreotoxikos och både tyroidea- samt hjärtfunktionen bör kontrolleras noggrant.

Innan operation måste narkosläkaren informeras om att patienten behandlas med betablockerare. Att avbryta behandling med betablockerare under ett kirurgiskt ingrepp rekommenderas ej.

Behandling med betablockerare får inte avbrytas plötsligt. Om behandlingen ska avbrytas måste den, där det är möjligt, minskas gradvis under en period på minst två veckor, under vilken dosen gradvis sätts ut och doserna minskas till 25 mg under de sista 6 dagarna innan behandlingen avbryts. Om patienten uppvisar några symtom, ska dosen minskas med en lägre hastighet. Plötsligt utsättande av betablockerare kan eventuellt försämra hjärtsvikt och öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död.

Liksom andra betablockerare kan även metoprolol öka både känsligheten för allergener och svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Behandling med adrenalin ger inte alltid önskad terapeutisk effekt hos patienter som behandlas med betablockerare (se även avsnitt 4.5).

Betablockerare kan utlösa eller förvärra psoriasis.

Fram tills nu finns otillräckliga data gällande användning av metoprolol till patienter med hjärtsvikt och följande åtföljande faktorer:

- 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 signifikanta klaffsjukdomar
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- under eller efter hjärtkirurgi inom de senaste fyra månaderna innan behandling med metoprolol.

Vid tilltagande bradykardi bör dosen minskas eller behandlingen gradvis sättas ut.

Metoprolol Aurobindo får inte administreras till patienter med obehandlad hjärtsvikt. Först måste man få hjärtsvikten under kontroll. Vid samtidig behandling med digoxin måste man komma ihåg att båda

läkemedlen gör AV-ledningen långsammare och att det därför finns risk för AV-dissociation. Dessutom kan lindriga kardiovaskulära komplikationer uppstå i form av yrsel, bradykardi och en benägenhet till kollaps.

Torra ögon antingen enbart, eller i vissa fall med hudutslag, har förekommit. I de flesta fall försvann symtomen när behandlingen med metoprolol sattes ut. Patienten bör observeras noggrant för eventuell påverkan på ögonen. Om sådan påverkan uppstår, ska utsättande av metoprolol övervägas.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med metoprolol bör undvikas:

Barbitursyraderivat Barbiturater (studie på pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol genom enzyminduktion.

Propafenon När propafenon påbörjades hos fyra patienter, som sedan behandlades med metoprolol, ökade plasmakoncentrationerna av metoprolol 2–5 gånger och två patienter fick typiska biverkningar av metoprolol. Interaktionen bekräftades i en studie på åtta friska försökspersoner. Interaktionen beror troligtvis på det faktum att propafenon, liksom kinidin, hämmar metabolismen av metoprolol via cytokrom P450 2D6. Kombinationen är troligen svår att hantera på grund av det faktum att propafenon även har betareceptorblockerande egenskaper.

Kalciumantagonister Vid samtidig behandling med kalciumantagonister av typerna verapamil eller diltiazem kan en ökning av negativa inotropa och kronotropa effekter förekomma. Kalciumantagonister av typen verapamil bör inte administreras intravenöst till patienter som behandlas med betablockerare på grund av risken för hypotoni, störningar i AV-ledningen och vänsterkammarsvikt (se avsnitt 4.3). Kombinationen är kontraindicerad hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Liksom med andra betablockerare kan samtidig behandling med dihydropyridiner (t.ex. nifedipin och amlodipin) öka risken för hypotoni och hjärtsvikt kan förekomma hos patienter med latent hjärtinsufficiens.

Följande kombinationer med metoprolol kan kräva dosjustering:

Amiodaron Ett fall tyder på att patienter som behandlas med amiodaron kan utveckla svår sinusbradykardi under samtidig behandling med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (cirka 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan förekomma en lång tid efter utsättande av läkemedlet.

Klass I antiarytmika Klass I antiarytmika och betareceptorblockerare har additiva negativa inotropa effekter, vilket kan resultera i svåra hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarsvikt. Kombinationen bör undvikas vid "sjuka sinus-syndromet" och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel/antireumatiska läkemedel (NSAID) Antiflogistika av typen NSAID motverkar den antihypertensiva effekten hos betareceptorblockerande läkemedel. Studier har i huvudsak utförts på indometacin. Denna interaktion anses inte förekomma med sulindak. I en studie med diklofenak har någon sådan interaktion inte kunnat påvisas.

CYP2D6-hämmare Metoprolol är ett CYP2D6-substrat. Läkemedel som hämmar detta enzym kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på kliniskt signifikanta hämmare av CYP2D6 är antidepressiva som fluoxetin, paroxetin eller bupropion, antipsykotika som tioridazin, antiarytmika som propafenon, antiretrovirala läkemedel som ritonavir, antihistaminer som difenhydramin, antimalariamedel som hydroxiklorokin eller kinidin, svampmedel som terbinafin samt läkemedel mot

magsår, t.ex. cimetidin. När behandling med dessa läkemedel inleds hos patienter som behandlas med metoprolol kan metoprololdosen behöva minskas.

Difenhydramin Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP 2 D6, samtidigt som effekterna av metoprolol ökar.

Digitalisglykosider Digitalisglykosider i samband med betareceptorblockerare kan öka den atrioventrikulära ledningstiden och inducera bradykardi.

Epinefrin Ett dussin rapporter förekommer beträffande svår hypertoni och bradykardi hos patienter som behandlats med icke-selektiva betareceptorblockerare (inklusive pindolol och propranolol) och som administrerades epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även antytts att epinefrin, administrerat som lokalanestesi, kan framkalla dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken bör vara avsevärt lägre med kardioselektiva betareceptorblockerare.

Fenylpropanolamin Fenylpropanolamin (norefedrin) i enskilda doser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska nivåer hos friska försökspersoner. I allmänhet motverkar propranolol den blodtrycksökning som utlöses av fenylpropanolamin. Betareceptorblockerare kan dock utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som behandlas med höga doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har rapporterats i ett par fall.

Kinidin Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol i så kallade "snabba hydroxylerare" (strax över 90 % i Sverige), med signifikant förhöjda plasmanivåer och resulterande ökning av betablockaden. Liknande reaktion kan förväntas förekomma med andra betablockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2 D6).

Sympatiska ganglieblockerare eller andra betablockerare Patienter som samtidigt behandlas med sympatiska ganglieblockerare eller andra betablockerare (inklusive i form av ögondroppar) måste fortsätta kontrolleras.

MAO-hämmare MAO-hämmare ska användas med försiktighet eftersom samtidig administrering med betablockerare kan leda till bradykardi och en förstärkt hypotensiv effekt. Kontroll av blodtryck och puls rekommenderas under inledande användning.

Centralverkande antihypertensiva läkemedel (klonidin, guanfacin, moxonidin, metyldopa, rilmenidin) Plötsligt utsättande, särskilt innan utsättande av betablockerare, kan öka risken för "rebound-hypertoni".

Samtidig behandling med klonidin och en icke-selektiv betablockerare, och möjligen även med en selektiv betablockerare, ökar risken för rebound-hypertoni. Vid samtidig administrering av klonidin måste administreringen av klonidin fortsätta under en tid efter att behandlingen med betablockerare har satts ut.

Paroxetin Kan öka plasmanivåerna av metoprolol, vilket leder till förstärkta betablockerande effekter.

Ergotamin Eftersom betablockerare kan påverka den perifera cirkulationen, måste försiktighet iakttas vid samtidig behandling med läkemedel som har liknande verkan, t.ex. ergotamin.

Nitrater Nitrater kan förstärka den hypotensiva effekten av metoprolol.

Parasympatomimetika Samtidig behandling med parasympatomimetika kan leda till långvarig bradykardi.

Sympatomimetika Metoprolol motverkar beta-1-effekten av sympatomimetiska läkemedel, men torde ha liten påverkan på de bronkdilaterande effekterna av beta-2-agonister vid normala terapeutiska doser.

Generella anestetika En ökning av den kardiodepressiva effekten på grund av samtidig administrering av inhalationsanestetika är möjlig, men eftersom betablockad kan förhindra kraftiga blodtrycksvariationer medan patienten är intuberad och snabbt motverkas med betasympatomimetika, är samtidig behandling inte kontraindicerad (se avsnitt 4.4).

Insulin och perorala antidiabetika Den blodsockersänkande effekten av insulin och perorala blodsockersänkande läkemedel kan förstärkas av betablockerare, särskilt icke-selektiva betablockerare. I detta fall måste dosen av det perorala blodsockersänkande läkemedlet justeras.

Alfablockerare som prazosin, tamsulosin, terazosin, doxazosin Ökad risk för hypotoni, särskilt svår ortostatisk hypotoni.

Floktafenin: Betablockerare kan hämma de kompensatoriska kardiovaskulära reaktionerna som förknippas med hypotoni eller chock som kan induceras av floktafenin.

Skelettmuskelavslappnande läkemedel Muskelavslappnande kurareläkemedel tillsammans med metoprolol förstärkte den neuromuskulära blockaden. Blodtrycket ska kontrolleras och vid behov ska dosen av det antihypertensiva läkemedlet justeras.

Lidokain Metoprolol kan minska clearance av lidokain.

Leverenzyminducerare Enzyminducerande läkemedel (t.ex. rifampicin) kan minska plasmakoncentrationen av metoprolol.

Meflokin Ökad risk för bradykardi.

Antacida En ökning av plasmakoncentrationerna av metoprolol har observerats när läkemedlet administrerades samtidigt med antacida.

Alkohol Under samtidigt intag av alkohol och metoprolol kan alkoholkoncentrationen i blodet nå högre nivåer och kan minska i långsammare takt.

Effekterna av metoprolol och andra antihypertensiva läkemedel på blodtrycket är vanligtvis additiva. Försiktighet bör iaktas vid kombination med andra antihypertensiva läkemedel eller läkemedel som kan sänka blodtrycket, t.ex. tricykliska antidepressiva, barbiturater och fenotiaziner. Kombinationer av antihypertensiva läkemedel kan dock ofta användas med fördel för att förbättra kontrollen av hypertoni.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Eftersom det inte finns några välkontrollerade studier på användning av metoprolol till gravida kvinnor, ska metoprolol endast användas under graviditet om nyttan för modern överväger risken för fostret.

Betablockerare minskar placentaperfusionen och kan leda till fosterdöd och prematur förlösning. Intrauterin tillväxthämning har observerats efter långtidsbehandling av gravida kvinnor med lindrig till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka långdragen förlösning samt bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Det har även förekommit rapporter om hypoglykemi, hypotoni, förhöjd bilirubinemi och hämmad respons på anoxi hos nyfödda barn. Därför ska lägsta möjliga dos användas och behandlingen bör avbrytas 48–72 timmar före beräknat födelsedatum. Om detta inte är möjligt ska det nyfödda barnet övervakas under 48–72 timmar postpartum efter tecken och symtom på betablockad (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Betablockerare har inte uppvisat någon potentiell teratogen aktivitet hos djur, men minskat blodflöde i navelsträngen, tillväxthämning, minskad benbildning och ökat antal foster- och postnatala dödsfall.

Amning:

Koncentrationen av metoprolol i bröstmjolk är cirka tre gånger högre än den i moderns plasma. Även om risken för biverkningar hos det ammande barnet torde vara låg efter administrering av terapeutiska doser av läkemedlet (förutom hos individer med dålig metabolisk förmåga) ska ammande barn kontrolleras efter tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Liksom med alla betablockerare kan metoprolol påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Man bör ta hänsyn till att yrsel eller trötthet kan förekomma i enstaka fall. Patienten bör informeras om detta. Dessa effekter kan möjligen förstärkas vid samtidigt intag av alkohol eller efter byte till annat läkemedel.

4.8 Biverkningar

Metoprolol tolereras väl och biverkningarna är vanligtvis lindriga och övergående. Den vanligaste rapporterade biverkningen under behandling är trötthet. Gangrän (hos patienter med svår perifer cirkulationsstörning), trombocytopeni och agranulocytos kan förekomma i mycket sällsynta fall (färre än 1 fall per 10 000 patienter). Följande biverkningar har rapporterats under kliniska studier eller har rapporterats efter rutin användning. I många fall har ingen koppling till användningen av metoprolol (tartrat) kunnat fastställas med säkerhet.

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10,000)
Blodet och lymf-systemet					Trombocytopeni, leukopeni
Endokrina systemet				Försämring av latent diabetes mellitus	
Metabolism och nutrition			Viktökning		
Psykiska störningar			Depression, koncentrations-svårigheter, sömnhet eller sömnlöshet, mardrömmar	Oro, ångest	Glömska eller försämrat minne, förvirring, hallucinationer, personlighetsförändringar (t.ex. humörförändringar)
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk	Parestesi		
Ögon				Synstörningar, torra eller irriterade ögon, konjunktivit	

Öron och balansorgan					Tinnitus, hörselbesvär
Hjärtat		Bradykardi, balansstörningar (mycket sällan med åtföljande synkopé), hjärtklappning	Tillfällig försämring av symtom på hjärtsvikt, AV-block grad I, bröstsmärta	Funktionella hjärtsymtom, hjärtarytmi, ledningsstörningar	
Blodkärlet	Uttalad blodtrycks-sänkning och ortostatisk hypotoni, mycket sällan med synkopé	Kalla händer och fötter			Nekros hos patienter med svår perifer vasculär sjukdom innan behandling, försämring av claudicatio intermittens eller Raynauds syndrom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Funktionell dyspné	Bronkospasm	Rinit	
Magtarmkanalen		Illamående, buksmärta, diarré, förstoppning	Kräkningar	Muntorrhet	Smakförändringar
Lever och gallvägar				Onormala leverfunktionsvärden	Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Utslag (psoriasisliknande urtikaria och dystrofiska kutana lesioner), ökad svettning	Håravfall	Ljusöverkänslighetsreaktioner, försämring av psoriasis, debuterande psoriasis, psoriasisliknande dermatologiska förändringar
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper		Artralgi, muskelsvaghet
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Impotens och andra sexuella dys-	

				funktioner, induratio penis plastica (Peyronies sjukdom)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet		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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet:

7,5 g till en vuxen resulterade i letal intoxikation. 100 mg till en 5-åring gav inga symtom efter magsköljning. 450 mg till en 12-åring och 1,4 g till en vuxen resulterade i måttlig intoxikation. 2,5 g till en vuxen resulterade i svår intoxikation och 7,5 g till en vuxen resulterade i mycket svår intoxikation.

Symtom:

Överdoser av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, asystole, QT-förlängning (enstaka fall), dålig perifer perfusion, bronkospasm, medvetandeförlust (även koma), illamående, kräkningar eller cyanos. Andningsdepression, apné, trötthet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, möjlig esofageal spasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi, njurpåverkan, övergående symtom på myasthenia.

I vissa fall, särskilt hos barn och ungdomar, kan symtom från centrala nervsystemet och andningsdepression dominera.

Symtomen kan förvärras av samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva läkemedel, kinidin eller barbiturater.

De första tecknen på överdosering framträder inom 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet. Effekterna av en kraftig överdosering kan kvarstå under flera dagar, trots sjunkande plasmakoncentrationer.

Behandling:

Patienten bör läggas in på sjukhus och bör i allmänhet behandlas på en intensivvårdsavdelning med kontinuerlig övervakning av hjärtfunktion, blodgaser och blodkemi. Akuta stödåtgärder som artificiell ventilation eller hjärtstimulering bör inledas om lämpligt. Även uppenbart friska patienter som har tagit en liten överdos bör observeras noggrant efter tecken på förgiftning under minst 4 timmar.

Aktivt kol, magsköljning vid behov. OBS! Atropin (0,25–0,5 mg i.v. till vuxna, 10–20 mikrogram/kg till barn) bör administreras innan magsköljning (på grund av risken för vagusstimulering). Intubering och ventilationsstöd bör förekomma baserat på en mycket bred indikation. Adekvat volymsubstitution.

Glukosinfusion. EKG-övervakning. Atropinsulfat kan administreras (0,5–2,0 mg intravenöst) för blockering av vagusnerven. Detta kan upprepas.

Vid svår hypotoni, bradykardi eller risk för hjärtsvikt kan man ge patienten en beta-1-agonist (t.ex. prenalterol eller isoprenalin) intravenöst i intervall om 2–5 minuter eller som kontinuerlig infusion tills önskad effekt uppnås. Om ingen selektiv beta-1-agonist finns tillgänglig kan dopamin användas.

Om önskad effekt uteblir, kan ett annat sympatomimetikum användas, t.ex. dobutamin eller noradrenalin.

Man kan även ge patienten 1–10 mg glukagon. Det kan bli nödvändigt att använda en pacemaker. En beta-2-agonist kan administreras intravenöst för att förhindra bronkospasm hos patienten. Patienten bör övervakas efter tecken på hjärtarytmier under och efter administrering av ett bronkdilaterande läkemedel.

OBS! De doser som krävs för behandling av överdosering är mycket högre än de terapeutiska doser som vanligtvis tillämpas, eftersom betablockeraren har blockerat betareceptorerna.

OBS! Vid hjärtstillestånd efter överdosering med en betablockerare kan hjärt-lungräddning krävas under flera timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva.
ATC-kod: C 07 AB 02.

Verkningsmekanism

Metoprolol är en beta-1-selektiv betablockerare.

Det har en relativt större blockerande effekt på betareceptorer (dvs. de som förmedlar adrenerg stimulering av hjärtfrekvens och kontraktilitet samt frisättning av fettsyror från fettlagren) än på betareceptorer som i huvudsak är involverade i bronko- och vasodilatation.

Metoprolol uppvisar endast obetydlig membranstabiliserande effekt och har ingen stimulerande effekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekten av katekolaminer (frisätts särskilt vid fysisk eller mental stress) på hjärtat. Metoprolol minskar takykardi, minskar hjärtminutvolymen och kontraktiliteten, samt sänker blodtrycket.

Vid behov kan metoprolol även administreras samtidigt med en beta-2-agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution:

Metoprolol absorberas fullständigt efter en peroral dos och maximal plasmakoncentration inträffar 1,5–2 timmar efter dosering. På grund av en uttalad förstapassagemetabolism för metoprolol är biotillgängligheten för en enskild peroral dos cirka 50 %. Samtidigt intag av födoämnen ökar biotillgängligheten till cirka 70 %. Endast en liten del av metoprolol (cirka 5–10 %) binds till plasmaproteiner. Metoprolol passerar placentan och finns i bröstmjolk.

Metabolism och eliminering:

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

Metoprolol metaboliseras i huvudsak, men inte enbart, genom leverenzymet cytokrom (CYP) 2D6. På grund av CYP 2D6-genens polymorfi varierar omsättningshastigheten med individen. Patienter med dålig metabolisk förmåga (cirka 7–8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och långsammare eliminering än patienter med god metabolisk förmåga. Plasmakoncentrationerna är dock stabila och upprepbara hos patienterna.

Mer än 95 % av en peroral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen utsöndras i oförändrad form, i enskilda fall upp till hela 30 %. Eliminationshalveringstiden för metoprolol i plasma är i genomsnitt 3,5 timmar (intervall 1–9 timmar). Total clearance är cirka 1 liter/min.

Metoprolols farmakokinetik hos äldre patienter skiljer sig inte signifikant från den hos yngre populationer. Metoprolols systemiska biotillgänglighet och eliminering är normal hos njursviktpatienter. Elimineringen av metaboliter är dock långsammare än normalt. Signifikant ackumulation av metaboliter har observerats hos patienter med en glomerulär filtrationshastighet på mindre än 5 ml/min. Ackumulationen av metaboliter förstärker inte metoprolols betablockerande verkan.

Patienter med levercirros kan uppleva en ökning i biotillgängligheten av metoprolol och en minskning av total clearance. Exponeringsökningen har dock endast klinisk betydelse hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller med porta-cavashunt. Hos patienter med porta-cavashunt är total clearance cirka 0,3 liter/min och AUC-värden är cirka sex gånger högre än hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga andra relevanta prekliniska data än de som redan nämnts i övriga avsnitt i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Natriumlaurilsulfat
Talk
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

50 mg:

Hypromellos
Titandioxid
Polysorbat 80
Talk
Röd järnoxid (E172)

100 mg:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Polysorbat 80
Talk
Indigotin/indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Metoprolol tabletter finns i:

klar blisterförpackning av PVC/PVdC/aluminiumfolie: 20, 28, 30, 50, 56, 60 och 100 tabletter

HDPE-flaska med polypropenförslutning: 30 och 500 tabletter

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

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MT nr 50 mg : 46700

MT nr 100 mg : 46701

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22/11/2012

Förnyat godkännande: 2017-11-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-13