

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 50 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 100 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämne med känd effekt

25 mg: Varje depottablett innehåller 12,8 mg laktos, vattenfri.
50 mg: Varje depottablett innehåller 24,3 mg laktos, vattenfri.
100 mg: Varje depottablett innehåller 49,5 mg laktos, vattenfri.
200 mg: Varje depottablett innehåller 97,1 mg laktos, vattenfri.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottablett: Vit till benvit, oval, ungefär 8,5 mm x 4,5 mm, bikonvex, depottablett, märkt "C" på ena sidan av brytskåran och "69" på andra sidan av brytskåran. Även andra sidan av depottabletten har en brytskåra.

Metoprolol Medical Valley 50 mg depottablett: Vit till benvit, oval, ungefär 12,0 mm x 6,0 mm, bikonvex, depottablett, märkt "C" på ena sidan av brytskåran och "68" på andra sidan av brytskåran. Även andra sidan av depottabletten har en brytskåra.

Metoprolol Medical Valley 100 mg depottablett: Vit till benvit, oval, ungefär 14,0 mm x 8,0 mm, bikonvex, depottablett, märkt "C" på ena sidan av brytskåran och "67" på andra sidan av brytskåran. Även andra sidan av depottabletten har en brytskåra.

Metoprolol Medical Valley 200 mg depottablett: Vit till benvit, oval, ungefär 18,5 mm x 9,5 mm, bikonvex, depottablett, märkt "C" på ena sidan av brytskåran och "66" på andra sidan av brytskåran. Även andra sidan av depottabletten har en brytskåra.

Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Hypertoni.

- Angina pectoris.
- Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och vid ventrikulära extraslag.
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom.
- Förebyggande av hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av hjärtinfarkten.
- Profylaktisk behandling av migrän.
- Stabil kronisk symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion.

Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

- Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Metoprolol Medical Valley depottabletter ges en gång per dygn, företrädesvis på morgonen.

Metoprolol Medical Valley tabletter kan delas i två lika stora doser.

Metoprolol Medical Valley tabletter (eller delade halvor) får ej tuggas eller krossas. De skall sväljas tillsammans med minst ett halvt glas vätska.

Samtidigt intag av föda påverkar ej biotillgängligheten.

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

Hypertoni:

47,5-95 mg metoprololsuccinat (50-100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om 95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) ej ger önskad effekt kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller ökas till 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Angina pectoris:

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Vid behov kan dosen kombineras med nitrater.

Hjärtarytmier:

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk orsak:

95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt:

Som underhållsdos ges 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Migränprofylax

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Tilläggsbehandling till ACE-hämmare, diuretika och eventuellt digitalis vid symtomgivande stabil hjärtsvikt

Patienterna bör ha en stabil kronisk hjärtsvikt, utan akut svikt under de senaste 6 veckorna och en väsentligen oförändrad grundterapi under de senaste 2 veckorna.

Behandling av hjärtsvikt med betablockerare kan ibland orsaka en tillfällig försämring av symtombilden. I en del fall är det möjligt att fortsätta med behandlingen eller reducera dosen och i andra fall kan det bli nödvändigt med utsättande av behandlingen. Nyinsättning av behandling med Metoprolol Medical Valley hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV) bör endast initieras av läkare med specifik kompetens i hjärtsviktsbehandling (se avsnitt 4.4).

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass II

Rekommenderad startdos de två första veckorna är 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Efter två veckor kan dosen ökas till 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) en gång dagligen och därefter kan den dubblas varannan vecka och måldosen för långtidsbehandling är 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass III-IV

Rekommenderad startdos är 11,88 mg metoprololsuccinat (12,5 mg metoprololtartrat) (1/2 tablett à 23,75 mg metoprololsuccinat/25 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. Dosen bör avpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant eftersom förvärrade hjärtsviktssymtom kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1-2 veckor kan dosen ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubbling av dosen ske varannan vecka upp till en maximal dos av 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) dagligen.

Vid hypotension och/eller bradykardi kan det bli nödvändigt att minska övrig medicinering eller minska dosen av Metoprolol Medical Valley. Initial hypotension behöver inte betyda att dosen av Metoprolol Medical Valley inte kan tolereras vid kronisk behandling, men upptitrering av dosen får ej ske förrän tillståndet stabiliserats och skärpt kontroll av bland annat njurfunktion kan vara befogat.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Vanligtvis kan Metoprolol Medical Valley 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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Metoprolol Medical Valley vid behandling av barn och ungdomar vid andra indikationer än hypertoni har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rekommenderad startdos till barn ≥ 6 år med hypertoni är 0,48 mg/kg metoprololsuccinat (0,5 mg/kg metoprololtartrat) en gång dagligen. Den slutgiltiga dosen som administreras i milligram ska vara den närmaste approximationen av den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på dosen 0,48 mg/kg metoprololsuccinat kan dosen ökas till 0,95 mg/kg metoprololsuccinat (1,0 mg/kg metoprololtartrat), utan att överstiga 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat). Hos patienter som inte svarar på 0,95 mg/kg metoprololsuccinat, kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 1,9 mg/kg metoprololsuccinat (2,0 mg/kg metoprololtartrat). Doser över 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid behandling av barn under 6 år har inte studerats. Metoprololsuccinat rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension), och patienter med kontinuerlig eller intermittent positiv 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 indikationen hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mm Hg omvärderas innan behandling initieras.
- Kardiogen chock.
- AV-block av grad II och III.
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenös administrering av verapamil ska inte ges till patienter som behandlas med betablockerare.

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 kranskärlen. Icke selektiva betablockerare ska 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 Medical Valley kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke selektiva beta-receptorblockare. Betablockerare kan ytterligare öka risken för allvarlig hypoglykemi vid samtidig användning av sulfonureider. Diabetespatienter ska rådas att noggrant övervaka blodsockernivåerna (se avsnitt 4.5).

I enstaka fall kan en befintlig måttlig störning i AV-överledningstid förvärras (eventuellt ledande till AV-block).

Behandling med betablockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger ej alltid förväntad terapeutisk effekt. Om Metoprolol Medical Valley ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfablockerare.

Effekt-/säkerhetsdata från kontrollerade kliniska prövningar vid svår stabil symtomgivande hjärtsvikt (NYHA klass IV) är begränsad. Inledande av behandling av hjärtsvikt hos dessa patienter bör därför endast skötas av läkare med speciell erfarenhet och kompetens inom ämnesområdet (se avsnitt 4.2).

Patienter med symtomgivande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt och instabil angina pectoris exkluderades från den studie som ligger till grund för indikationen hjärtsvikt. Effekt/säkerhet för behandling av akut hjärtsvikt i samband med dessa tillstånd har därför ej dokumenterats. Användningen vid instabil ej kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Plötsligt utsättande av betablockad, framför allt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av Metoprolol Medical Valley bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor, då dosen halveras stegvis, till slutdosen då en tablett à 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) minskas till en halv tablett. Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan den utsätts helt. Om symptom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på Metoprolol Medical Valley. Det rekommenderas inte att sätta ut betablockerarbehandling 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.

Laktos

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

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, sertralín, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättande av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med Metoprolol Medical Valley kan dosen Metoprolol Medical Valley behöva sänkas.

Följande kombinationer med Metoprolol Medical Valley 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 beta-receptorblockerande egenskaper.

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

Följande kombinationer med Metoprolol Medical Valley 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 sjuka sinussyndromet 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.

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

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

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 hypertoni 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 (adrenalin) 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 s.k. snabba hydroxylerare (drygt 90 % i Sverige) med kraftigt stegrade plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra betablockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2D6).

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska betablockeraren 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 betablockerare. Samtidig användning av betablockerare och sulfonureider kan öka risken för allvarlig hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metoprolol Medical Valley ska ges under graviditet och amning endast om det är absolut nödvändigt. I allmänhet reducerar betablockerare placentas perfusion vilket är associerat 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 Medical Valley 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.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandlingen med Metoprolol Medical Valley 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.

Biverkningar, relaterade till metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt MedDRA-konventionen om frekvens:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				trombocytopeni		
Psykiatriska tillstånd			depression, mardrömmar, sömnstörningar	minnesstörningar, förvirring, hallucinationer, nervositet, ångest		nedsatt koncentration förmåga
Centrala och perifera nervsystemet	trötthet	yrsel, huvudvärk	parestesi	smakförändringar		muskelkramper
Ögon				synstörningar, torra och/eller irriterade ögon		konjunktivitliknande symtom
Öron och balansorgan				tinnitus		
Hjärtat		perifert kalla extremiteter, bradykardi, palpitationer	tillfällig förvärring av hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt	förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier		gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		andfåddhet vid ansträngning	bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär			rinit

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen		illamående, buksmärtor, kräkningar, diarré, förstoppning				muntorrhet
Lever och gallvägar				förhöjda transaminaser		hepatit
Hud och subkutan vävnad			överkänslighetsreaktion från huden	förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall		
Muskuloskeletala systemet och bindväv						artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				reversibel libidostörning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			bröstmärtor, ödem, viktökning			

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 intoxikation, 2,5 g till vuxen gav allvarlig intoxikation, 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, förvirring, medvetslöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, eventuellt oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi, njurpåverkan och 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 alfa₁-receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca²⁺ 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: Selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en beta₁-selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats beta₁-receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka beta₂-receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för metoprolol är dosberoende, men då den maximala plasmakoncentrationen för denna beredning är betydligt lägre än för samma dos av vanliga tabletter, uppnås en högre grad av beta₁-selektivitet med depotberedningen.

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 kärl dilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva betablockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med beta₂-receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva betablockerare 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.

Pediatrisk population

I en 4 veckors studie med 144 pediatrika patienter (ålder 6 till 16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprolol visats sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg med dosen 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg med dosen 1,0 mg/kg (p=0,027) och 6,3 mmHg med dosen 2,0 mg/kg (p=0,049) med en maximal dos på 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 mmHg (p=0,655), 4,9 mmHg (p=0,280), 7,5 mmHg (p=0,017) respektive 2,1 mmHg.

Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium eller etnicitet.

Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos män med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej.

Effekt vid kronisk hjärtsvikt

I MERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3 991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II-IV) och sänkt ejektionsfraktion ($\leq 0,40$), har metoprolol visats ge ökad överlevnad och minskat behov av sjukhusvård. Under långtidsbehandling upplever patienterna en generell symtomförbättring (New York Heart Association class och Overall Treatment Evaluation score).

Vidare har visats att behandling med metoprolol ökar ejektionsfraktionen och minskar vänsterkammarens slutsystoliska och slutdiastoliska volym.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I depottabletten föreligger metoprololsuccinat som mikroinkapslade granulat, vilka var och ett utgör en depotenhet. Varje enskilt korn är överdraget med en polymerfilm, som styr frisättningen av läkemedlet. Tabletten sönderfaller snabbt i kontakt med vätska, varvid de dragerade kornen fördelas över en stor yta av gastrointestinalkanalen. Frisättningen är oberoende av den omgivande vätskans pH och sker med nära nog konstant hastighet under ca 20 timmar. Beredningsformen medför en jämn plasmakoncentration och effektduration över 24 timmar.

Absorptionen efter peroral tillförsel är fullständig och substansen upptas längs hela mag-tarmkanalen, även i kolon. Biotillgängligheten för Metoprolol Medical Valley är 30-40 %. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med betablockerande effekt av klinisk betydelse. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5 %, resterande dos i form av metaboliter.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6-17 år liknar farmakokinetiken som tidigare beskrivits för vuxna. Oral apparent clearance (CL/F) av metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletterna innehåller även:

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa (E 460(i))

Etylcellulosa

Dibutylsebakat

Tributylacetylcitrat
Poly(vinylacetat)
Macrogol (E 1521)
Povidon (E 1201)
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kiseldioxid kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat
Hypromellos
Talk (E553b)

Filmdragering:

Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Makrogol (E 1521)
Talk (E 553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottablett:

HDPE-burk med försegling av aluminium med barnskyddande lock innehållande viskos.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 105, 112 depottabletter.

HDPE-burk med försegling av aluminium med skruvlock innehållande viskos.

Förpackningsstorlek: 250 depottabletter.

Metoprolol Medical Valley 50 mg depottablett:

HDPE-burk med försegling av aluminium med barnskyddande lock innehållande viskos.

Förpackningsstorlekar: 30, 32, 50, 100, 105, 112 depottabletter.

HDPE-burk med försegling av aluminium med skruvlock innehållande viskos.

Förpackningsstorlek: 250 depottabletter.

Metoprolol Medical Valley 100 mg depottablett:

HDPE-burk med försegling av aluminium med barnskyddande lock innehållande viskos.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 105, 112 depottabletter.

HDPE-burk med försegling av aluminium med skruvlock innehållande viskos.

Förpackningsstorlek: 250 depottabletter.

Metoprolol Medical Valley 200 mg depottablett:

HDPE-burk med försegling av aluminium med barnskyddande lock innehållande viskos.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 105 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 63702
50 mg: 63703
100 mg: 63704
200 mg: 63705

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-02-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-23