

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Orion Pharma 25 mg depottabletter  
Metoprolol Orion Pharma 50 mg depottabletter  
Metoprolol Orion Pharma 100 mg depottabletter  
Metoprolol Orion Pharma 200 mg depottabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Metoprolol Orion Pharma 25 mg depottabletter

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

#### Metoprolol Orion Pharma 50 mg depottabletter

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

#### Metoprolol Orion Pharma 100 mg depottabletter

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

#### Metoprolol Orion Pharma 200 mg depottabletter

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

#### Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller 12,1 mg (25 mg tablett), 24,3 mg (50 mg tablett), 48,5 mg (100 mg tablett) eller 97,1 mg (200 mg tablett) laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

#### Metoprolol Orion Pharma 25 mg depottabletter

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med en storlek på cirka 8,5 × 4,5 mm, präglade med "C" på ena sidan och "69" på den andra sidan om brytskåran, samt med brytskåra på motsatt sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### Metoprolol Orion Pharma 50 mg depottabletter

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med en storlek på cirka 12,0 × 6,0 mm, präglade med "C" på ena sidan och "68" på den andra sidan om brytskåran, samt med brytskåra på motsatt sida.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

#### Metoprolol Orion Pharma 100 mg depottabletter

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med en storlek på cirka 14,0 × 8,0 mm, präglade med "C" på ena sidan och "67" på den andra sidan om brytskåran, samt med brytskåra på motsatt sida.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

#### Metoprolol Orion Pharma 200 mg depottabletter

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, med en storlek på cirka 18,5 × 9,5 mm,

präglade med "C" på ena sidan och "66" på den andra sidan om brytskåran, samt med brytskåra på motsatt sida.  
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Vuxna

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- Profylaktisk behandling av migrän
- Stabil, symtomatisk hjärtsvikt (NYHA II–IV), vänsterkammarejektionsfraktion < 40 %, i kombination med annan behandling vid hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

#### Pediatrisk population

*Barn och ungdomar 6–18 år*

- Hypertoni.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Metropolol Orion Pharma ges en gång dagligen, antingen med mat eller på fastande mage.  
Metropolol Orion Pharma depottabletter bör sväljas hela eller delas, men får ej tuggas eller krossas.  
Tabletten ska sväljas tillsammans med vätska (minst ½ glas).

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

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypertoni                                                | 50 mg en gång dagligen till patienter med lindrig till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100–200 mg dagligen eller så kan behandlingen utökas med ett annat blodtryckssänkande läkemedel.                                                                                                                     |
| Angina pectoris                                          | 100–200 mg en gång dagligen.<br>Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av kranskärslssjukdom ges som komplement.                                                                                                                                                                                                   |
| Arytmier                                                 | 100–200 mg en gång dagligen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt                  | 200 mg en gång dagligen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Funktionella hjärtproblem associerade med palpitationer. | 100 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till 200 mg dagligen.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Profylaktisk behandling av migrän                        | 100–200 mg en gång dagligen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Stabil symtomatisk hjärtsvikt                            | Dosen Metropolol Orion Pharma ska ställas in individuellt för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som står på stabila doser av annan behandling för hjärtsvikten. Den rekommenderade startdosen för patienter med hjärtsvikt NYHA III- IV är 12,5 mg en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 25 mg |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>dagligen under den andra behandlingsveckan. Den rekommenderade startdosen för NYHA II-patienter är 25 mg en gång dagligen under de två första veckorna.</p> <p>Dubbling av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen dubblas varannan vecka upp till 200 mg dagligen eller upp till den högsta tolererade dosen. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 200 mg dagligen eller till den högsta tolererade dosen. Behandlande läkare ska ha erfarenhet från behandling av stabil symtomatisk hjärtsvikt.</p> <p>Efter varje dosökning ska patientens tillstånd noggrant kontrolleras. Om hypotoni inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinering. Hypotoni är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen ska reduceras tills patientens tillstånd är stabilt.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändigt.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändigt för patienter med levercirros, eftersom metoprolol endast i liten grad (5–10 %) binder till proteiner. Hos patienter med allvarlig leversvikt t.ex. shunt-opererade patienter ska dosreducering övervägas.

#### *Äldre patienter*

Dosjustering är inte nödvändigt. Det finns otillräckliga data för patienter >80 år. Särskilda försiktighetsåtgärder bör vidtas vid dosökning.

#### *Pediatrisk population*

Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg Metoprolol Orion Pharma (0,48 mg/kg metoprololsuccinat) en gång dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram bör vara så nära som möjligt den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg, (0,95 mg/kg metoprololsuccinat) men inte överstiga 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat). Om det inte är möjligt att uppnå dosen med Metoprolol Orion Pharma depottabletter kan ett annat lämpligt metoprololpreparat med förlängd frisättning som finns tillgängligt på marknaden användas. Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till maximalt 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat). Doser över 200 mg (190 mg metoprololsuccinat) per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekten och säkerheten för barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol Orion Pharma är därför inte rekommenderad i denna åldersgrupp.

### **4.3 Kontraindikationer**

AV-block av grad II eller III; patienter med obehandlad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni), och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi (betareceptoragonism); uttalad och kliniskt signifikant sinusbradykardi, sjuk sinusknuta (om inte patienten har en permanent pacemaker), kardiogen chock, svår perifer artärsjukdom, metabolisk acidosis.

Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens < 45 slag/minut, PQ intervall > 0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Kalciumflödeshämmare av verapamiltyp ska inte ges intravenöst (i.v.) till patienter som behandlas med betablockerare.

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en patient med astma använder en beta<sub>2</sub>-agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av beta<sub>2</sub>-agonisten utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. Dock har Metoprolol Orion Pharma mindre effekt på beta<sub>2</sub>-receptorer än effekten av konventionella tablettformer av beta<sub>1</sub>-selektiva betablockerare.

Metoprolol kan försämra behandlingseffekten vid diabetes och maskera symtom på hypoglykemi, men detta är mindre sannolikt än vid behandling med icke-selektiva betablockerare.

Betablockerare kan ytterligare öka risken för allvarlig hypoglykemi vid samtidig användning av sulfonureider. Diabetespatienter ska rådås att noggrant övervaka blodsockernivåerna (se avsnitt 4.5).

Störningar av AV-överledningen kan i mycket sällsynta fall förvärras under behandling med Metoprolol Orion Pharma (möjligt AV-block).

Vid tilltagande bradykardi hos patienten ska dosen av Metoprolol Orion Pharma minskas eller behandlingen sättas ut gradvis.

Metoprolol kan förvärra symtom vid perifer kärlsjukdom på grund av sin blodtryckssänkande effekt.

Om metoprolol ges till patient med feokromocytom ska samtidig behandling med en alfablockerare ges.

Behandling med betablockerare kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Betablockerare kan förvärra eller ge upphov till psoriasis.

Behandling med betablockerare bör inte sättas ut abrupt. Om behandlingen måste sättas ut ska detta om möjligt ske gradvis under en period på minst två veckor genom att dosen halveras stegvis ned till en slutlig dos motsvarande en halv 25 mg tablett. Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan den helt avslutas. Om symtom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande. Plötsligt utsättande av betablockad kan förvärra hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på betablockerare. 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 visat samband med bradykardi, hypotoni och stroke. Dessa kan leda till dödsfall hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter som använder betablockerare kan drabbas av en svårare anafylaktisk chock.

Adrenalinbehandling ger inte alltid den förväntade terapeutiska effekten hos patienter som står på betablockerare.

#### Hjälpämnen

Detta läkemedel 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, sertralin, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättning av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med metoprolol kan dosen av 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 CYP2D6. Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har betareceptorblockerande egenskaper.

*Verapamil:* I kombination med betablockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Verapamil och betablockerare 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 sjuk sinusknuta och patologisk AV-överledning. 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 clearance (2,5 gånger) av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP 2 D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

*Digitalisglykosider:* Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan öka AV-överledningstiden och inducera bradykardi.

*Diltiazem:* Diltiazem och betablockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutan. Uttalad bradykardi har observerats (fallrapporter) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

*Adrenalin (Epinefrin):* Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som erhållit adrenalin (epinefrin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att 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 så kallade 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 (CYP2D6).

*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 samtidigt behandlas med metoprolol och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör övervakas noggrant. 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. 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

Metoprolol Orion Pharma depottabletter bör inte användas under graviditet eller amning om det inte anses nödvändigt. Liksom alla antihypertensiva läkemedel kan också betablockerare orsaka biverkningar (ex.bradykardi) hos foster, nyfödda och spädbarn. I allmänhet reducerar beta-receptorblockerare placentas perfusion vilket är associerad med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och förtidig födsel. Därför rekommenderas lämplig övervakning av gravida kvinnor som behandlas med metoprolol samt deras foster.

Metoprolol utsöndras i bröstmjolk, men vid normala terapeutiska doser av Metoprolol Orion Pharma förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter bör vara medvetna om hur Metoprolol Orion Pharma påverkar dem innan de kör bil eller använder maskiner eftersom yrsel och trötthet kan förekomma under behandling med metoprolol.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna har vanligtvis varit lindriga och övergående. Nedan listade biverkningar har förekommit i kliniska studier eller i klinisk användning, huvudsakligen i samband med användning av tablettor innehållande metoprololtartrat. I många fall har ett orsakssamband med metoprolol inte fastställts.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: 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).

| <b>Hjärtat</b>   |                                                                                                                                                |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vanliga          | Bradykardi, palpitationer                                                                                                                      |
| Mindre vanliga   | Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt*, AV-block av grad I, ödem, prekordial smärta |
| Sällsynta        | Hjärtsjukdomar, hjärtarytmier                                                                                                                  |
| <b>Blodkärl</b>  |                                                                                                                                                |
| Vanliga          | Balansrubbingar (i vissa enskilda fall förenade med synkope), kalla extremiteter                                                               |
| Mycket sällsynta | Gangrän hos patienter som före behandlingen haft allvarliga                                                                                    |

|                                                 |                                                                                |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | perifera cirkulationsrubbingar                                                 |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       |                                                                                |
| Mycket vanliga                                  | Trötthet                                                                       |
| Vanliga                                         | Yrsel, huvudvärk                                                               |
| Mindre vanliga                                  | Parestesi, muskelkramper                                                       |
| Mycket sällsynta                                | Förändrat smaksinne                                                            |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           |                                                                                |
| Vanliga                                         | Illamående, magsmärtor, diarré, förstoppning                                   |
| Mindre vanliga                                  | Kräkning                                                                       |
| Sällsynta                                       | Muntorrhet                                                                     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                  |                                                                                |
| Mycket sällsynta                                | Trombocytopeni                                                                 |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>    |                                                                                |
| Mycket sällsynta                                | Artralgi                                                                       |
| <b>Lever och gallvägar</b>                      |                                                                                |
| Sällsynta                                       | Avvikande resultat i leverfunktionstester                                      |
| Mycket sällsynta                                | Hepatit                                                                        |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                 |                                                                                |
| Mindre vanliga                                  | Viktökning                                                                     |
| <b>Psykiatriska tillstånd</b>                   |                                                                                |
| Mindre vanliga                                  | Depression, nedsatt koncentrationsförmåga, somnolens eller insomni, mardrömmar |
| Sällsynta                                       | Ångest, nervositet, impotens och andra sexuella dysfunktioner                  |
| Mycket sällsynta                                | Minnesförluster eller minnesstörningar, förvirring, hallucinationer            |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                                                                |
| Vanliga                                         | Ansträngningsdyspné                                                            |
| Mindre vanliga                                  | Bronkospasm                                                                    |
| Sällsynta                                       | Rinit                                                                          |
| <b>Ögon</b>                                     |                                                                                |
| Sällsynta                                       | Synrubbingar, torrhet eller irritation i ögonen, konjunktivit                  |
| <b>Öron och balansorgan</b>                     |                                                                                |
| Sällsynta                                       | Tinnitus                                                                       |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                  |                                                                                |
| Mindre vanliga                                  | Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), hyperhidros    |
| Sällsynta                                       | Håravfall                                                                      |
| Mycket sällsynta                                | Fotosensivitet, förvärrad psoriasis                                            |

\*0,4 % vanligare jämfört med placebo i en studie med 46 000 patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kardiogen chock var 2,3 % i metoprololgruppen och 1,9 % i placebogruppen hos patienter i studiens subgrupp, vilka hade ett lågt riskindex för chock. Riskindexet baserades på den absoluta risken för chock hos varje enskild patient, härlett från ålder, kön, tidfördröjning, Killip-klass, blodtryck, hjärtfrekvens, EKG-avvikelse och tidigare konstaterad hypertoni. Patientgruppen med låg

risk för chock motsvarar patienterna som rekommenderas metoprolol för behandling av akut hjärtinfarkt.

#### 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](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### *Symtom*

Symtom på överdosering kan omfatta hypotoni, hjärtinsufficiens, bradykardi, bradyarytmier, hjärtledningsrubbningar och bronkospasm.

### *Behandling*

Vård bör ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.

Vid behov kan ventrikelsköljning och/eller medicinskt kol användas.

Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsrubbningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock bör behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (följt av intravenös infusion av glukagon vid behov), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av  $\alpha_1$ -receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös administrering av  $\text{Ca}^{2+}$  kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligen hävas med bronkdilaterande läkemedel.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: beta-receptorblockerande medel, beta-receptorblockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en  $\beta_1$ -selektiv betablockerare, dvs. den blockerar  $\beta_1$ -receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av  $\beta_2$ -receptorer.

Metoprolol har endast obetydlig membranstabiliserande effekt och uppvisar ingen partiell 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, förhöjd hjärtminutvolym och förhöjd hjärtkontraktilitet vilket vanligen är resultatet av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänker metoprolol blodtrycket. Om de endogena adrenalinnivåerna är höga har metoprolol mindre effekt på blodtrycksregleringen än icke-selektiva betablockerare.

Plasmakoncentrationen och effekten ( $\beta_1$ -blockaden) av Metoprolol Orion Pharma depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella  $\beta_1$ -selektiva betablockerare.



Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska  $\beta_1$ -selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av  $\beta_1$ -selektiva betablockerare. Dessutom är risken för de biverkningar som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal.

Om nödvändigt kan metoprolol ges tillsammans med en  $\beta_2$ -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom. När metoprolol ges i terapeutiska doser samtidigt med en  $\beta_2$ -agonist kommer metoprolol att påverka den  $\beta_2$ -medierade bronkdilatationen i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Metoprolols effekt på insulinfrisättning och kolhydratmetabolism är mindre än den som icke-selektiva betablockerare utövar.

Metoprolol påverkar de kardiovaskulära effekterna av hypoglykemi i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Korttidsstudier har visat att metoprolol i viss mån kan öka triglyceridkoncentrationen och minska koncentrationen av fria fettsyror i blodet. I vissa fall har en lätt minskning av HDL observerats, även om denna varit mindre markant än vid bruk av icke-selektiva betablockerare. I en långtidsstudie som pågick flera år minskade dock total kolesterol betydligt efter behandling med metoprolol.

Under behandling med metoprolol förblir livskvaliteten på samma nivå eller förbättras. Livskvaliteten har visat sig förbättras då patienter fått behandling med metoprolol efter hjärtinfarkt. Behandling med metoprolol har konstaterats förbättra livskvaliteten hos patienter med symtomgivande stabil hjärtsvikt.

#### Pediatrik population

I en 4 veckor lång studie med 144 pediatrika patienter (i åldern 6–16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprolol visats sänka det systoliska blodtrycket med 5,2 mmHg med dosen 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), med 7,7 mmHg med dosen 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) och med 6,3 mmHg med dosen 2,0 mg/kg ( $p = 0,049$ ) när den maximala dosen var 200 mg/dag, jämfört med den blodtryckssänkning på 1,9 mmHg som uppnåddes med placebo. Beträffande det diastoliska blodtrycket var motsvarande sänkningar 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 (pubertetsutveckling) eller etniskt ursprung.

#### **Inverkan på högt blodtryck**

Metoprolol sänker blodtrycket både i liggande och stående läge. Initialt kan behandling med metoprolol orsaka en kliniskt betydelselös ökning av det perifera kärlmotståndet, vilken varar i några timmar. Vid långtidsbehandling kan det perifera kärlmotståndet däremot minska till följd av reversibel arteriell hypertrofi. Vid långtidsbehandling har metoprolol också visats minska vänsterkammahypertrofi och förbättra den diastoliska funktionen och fyllnaden av vänster kammare.

I en 4 veckor lång studie med 144 barn (i åldern 6–16 år) med hypertoni, minskade metoprolol i doser om 1,0–2,0 mg/kg det placebokorrigerade systoliska blodtrycket (4–6 mmHg). Den placebokorrigerade minskningen av det diastoliska blodtrycket var i genomsnitt 5 mmHg med dosen 2,0 mg/kg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium eller etniskt ursprung.

Metoprolol har konstaterats minska risken för död till följd av hjärtsjukdom hos patienter med lindrig eller måttlig hypertoni. Detta beror huvudsakligen på en minskad risk för kardiovaskulär död, fatala och icke-fatala hjärtinfarkter samt stroke.

### **Inverkan på angina pectoris**

Hos patienter med angina pectoris har metoprolol visats minska antalet, durationen och svårighetsgraden både när det gäller krampansfall och anfall av tyst ischemi samt förbättra den fysiska funktionsförmågan.

### **Inverkan på hjärtsvikt**

Metoprolol har konstaterats förbättra prognosen och minska antalet sjukhusdagar på grund av förvärrad hjärtsvikt hos patienter med symtom på hjärtsvikt (NYHA II–IV) och nedsatt ejektionsfraktion ( $\leq 40\%$ ). Behandling med metoprolol förbättrade också ejektionsfraktionen, minskade den diastoliska och systoliska vänsterkammavolymen, förbättrade NYHA-klassen och ökade livskvaliteten.

I MERIT HF-studien (3 991 patienter) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt dvs. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tåldes, ett långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglykosid.

Slutpunkter per patientår som sågs under uppföljningsperioden presenteras i nedanstående tabell.

| <b>Slutpunkt</b>                         | <b>Placebo</b> | <b>Metoprolol</b> |
|------------------------------------------|----------------|-------------------|
| Total dödlighet                          | 10,8 %         | 7,3 %             |
| Total dödlighet och behov av sjukhusvård | 46,4 %         | 40,1 %            |
| Dödlighet i hjärt- och kärlsjukdom       | 11,2 %         | 7,0 %             |

### **Inverkan på hjärtrytmen**

Metoprolol kan användas för reglering av pulsen hos patienter som utvecklat supraventrikulär takykardi eller förmaksflimmer samt ventrikulära extrasystolier.

### **Inverkan på hjärtinfarkt**

Vid misstänkt eller konstaterad hjärtinfarkt minskar metoprolol dödligheten främst genom en minskad risk för plötslig död. Denna effekt antas bero på metoprolols förmåga att förhindra ventrikulära arytmier. Den förebyggande effekten mot ventrikelflimmer antas basera sig på två olika mekanismer. Metoprolol inverkar på vagusnerven på hjärnnivå och därigenom på hjärtats elektriska stabilitet. Dessutom minskar metoprolol den ischemiska effekten från det sympatiska nervsystemet, vilket leder till en positiv förändring i kontraktilitet, hjärtfrekvens och blodtryck. Behandlingen minskar dödligheten hos riskpatienter med befintlig hjärtsjukdom och hos patienter med diabetes mellitus, såväl vid tidig som vid sen intervention.

Metoprolol har också visat minska risken för recidiv av icke-fatala infarkter.

### **Inverkan på palpitationer**

Metoprolol kan användas för behandling av palpitationer relaterade till störningar i hjärtfunktionen.

### **Inverkan på migrän**

Metoprolol kan användas för profylaktisk behandling av migrän.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption och distribution

Metoprolol absorberas fullständigt efter oral administrering. På grund av metoprolols uttalade förstapassage-metabolism är biotillgängligheten efter en oral engångsdos cirka 50 %.

Biotillgängligheten hos depottabletter är cirka 20–30 % lägre än den hos konventionella tabletter.

Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Metoprolol Orion Pharma depottablett innehåller ett stort antal depotkorn. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprolols frisläppningshastighet.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol kontinuerligt under en period på 20 timmar. Elimineringshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se ”Metabolism och eliminering”). Därmed förblir plasmakoncentrationen av metoprolol konstant under det 24-timmars doseringsintervall. Fysiologiska faktorer såsom pH och peristaltik påverkar inte frisläppningshastigheten av metoprolol.

#### Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern främst utav CYP2D6. De tre huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

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

Metoprolols farmakokinetik hos äldre patienter skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med njurinsufficiens. Metaboliterna elimineras emellertid långsammare. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Leversvikt påverkar inte i någon större utsträckning metoprolols farmakokinetik, eftersom endast en liten del av metoprolol är proteinbunden. Om patienten däremot har svår levercirros och portokaval shunt kan biotillgängligheten av metoprolol öka och den totala clearance minska. Total clearance hos portokaval shunt-opererade patienter är cirka 0,3 l/minut och AUC-värdena är cirka 6 gånger högre än hos friska personer.

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6–17 år liknar den tidigare beskrivna farmakokinetiken hos vuxna. Skenbar oral clearance (CL/F) för metoprolol ökade linjärt med kroppsvikt.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga signifikanta fynd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin

Etylcellulosa

Dibutylsebakat

Hypromellos

Tributylacetylcitrat

Poly(vinylacetat)-dispersion 30 %

Talk

Makrogol

Povidon

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid Laktosmonohydrat 75 delar och mikrokristallin cellulosa 25 delar

Kiseldioxid, kolloidalt, vattenfri

Magnesiumstearat

#### Tablettdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVDC/PVC -aluminiumblister i kartongförpackning.  
Förpackningar om 10, 20, 30, 50, 60 och 100 depottabletter.

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**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mg: 68095  
50 mg: 68096  
100 mg: 68097  
200 mg: 68098

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2026-08-10

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2026-08-10