

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 1,84 mg sackaros.

En depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 3,68 mg sackaros.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 7,36 mg sackaros.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

- stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq 40\%$) som tillägg till vanlig standardbehandling med ACE-hämmare och diuretika samt vid behov hjärtglykosider (se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer).

Barn och ungdomar 6–18 år:

- behandling av hypertoni.

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 50 mg/100 mg/200 mg:

Vuxna:

- hypertoni
- angina pectoris
- hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- migränprofylax.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska justeras enligt följande riktlinjer:

Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion

Dosen metoprololtartrat ska ställas in individuellt för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som även får annan behandling för hjärtsvikten. Den rekommenderade startdosen för patienter med hjärtsvikt NYHA III är 12,5 mg metoprololtartrat en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 25 mg metoprololtartrat dagligen under den andra behandlingsveckan.

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

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 50 mg/100 mg/200 mg

Hypertoni

50 mg metoprololtartrat en gång dagligen till patienter med lindrig till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100–200 mg metoprololtartrat dagligen eller så kan behandlingen utökas med ett annat antihypertensivt medel.

Angina pectoris

50–200 mg metoprololtartrat en gång dagligen. Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av koronar hjärtsjukdom ges som komplement.

Arytmier (takykardi)

50–200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt

100–200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom

50–200 mg metoprololtartrat en gång dagligen.

Migränprofylax

100–200 mg metoprololtartrat en gång dagligen. I allmänhet räcker det med 100 mg metoprololtartrat en gång dagligen. Dosen kan justeras inom det nämnda intervallet enligt patientens svar.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändigt för patienter med levercirros, eftersom metoprolol binds till proteiner endast i liten grad (5–10 %). Hos patienter med allvarlig leversvikt t.ex. shunt-opererade patienter ska dosreducering övervägas (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt.

Pediatrik population

Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg Metoprolol Orion 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, men inte överstiga 50 mg. Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till maximalt 2,0 mg/kg. Doser över 200 mg per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekten och säkerheten för barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol Orion kan därför inte rekommenderas för denna åldersgrupp.

Dosjustering eller utsättande av behandling

Om behandlingen med metoprolol måste avbrytas eller utsättas (i synnerhet till patienter med hjärtsvikt, kranskärlssjukdom eller hjärtinfarkt), ska detta ske långsamt och gradvis under en period på minst två veckor under vilken dosen stegvis minskas med hälften tills den minsta dosen på en halv tablett 25 mg metoprololtartrat nås. Denna slutdos ska intas i minst fyra dagar innan läkemedlet slutligen sätts ut. Om patienten utvecklar symtom ska utsättningen ske långsammare (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Metoprolol Orion bör tas en gång dagligen, företrädesvis till frukosten. Tabletterna bör sväljas hela eller delas, men får inte tuggas eller krossas. Tabletten bör tas med vatten (minst ½ glas).

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- AV-block II eller III
- höggradigt sinoatrialt block
- obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotoni) och kontinuerlig eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (betareceptoragonism)
- manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50 slag/min.)
- sjuk sinusknuta (såvida inte patienten har en permanent pacemaker)
- kardiogen chock
- allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- obehandlat feokromocytom
- metabolisk acidosis
- allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- samtidig användning av MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare).

Metoprolol får inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt, puls < 45 slag/min., PQ-intervall > 0,24 sek. eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

Metoprolol får heller inte användas till patienter med hjärtsvikt och med systoliskt blodtryck på < 100 mmHg vid upprepad mätning. (Ny undersökning krävs före behandling.)

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller andra antiarytmika (som disopyramid) är kontraindicerad (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en astmatiker använder en beta₂-agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av beta₂-agonisten utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. På grund av den konstanta plasmahalten är

effekten av Metoprolol Orion depottabletter på β_2 -receptorer lägre än effekten av konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare.

Metoprolol kan påverka den kontrollerade behandlingseffekten vid diabetes mellitus och dölja symtom på hypoglykemi. Risken för störningar av glukosmetabolismen eller döljande av symtom på hypoglykemi är lägre vid användning av Metoprolol Orion depottabletter än vid användning av konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare och markant lägre än vid användning av icke-selektiva betablockerare.

AV-överledningsstörning kan i sällsynta fall förvärras under behandling med metoprolol (AV-block kan förekomma).

Vid tilltagande bradykardi ska dosen av Metoprolol Orion minskas eller behandlingen sätts ut gradvis.

Till patienter med Prinzmetals angina ska β_1 -selektiva medel användas med försiktighet.

Metoprolol kan förstärka symtomen på perifera cirkulationsrubbingar beroende på medlets antihypertensiva effekt.

Om metoprolol förskrivs till patienter med feokromocytom ska en alfablockerare användas före och under metoprololbehandlingen.

Behandling med metoprolol kan dölja symtom på hypertyreos.

Inför operation ska narkosläkaren informeras om att patienten står på betablockerare. Utsättning av betablockeraren under den tid operationen pågår rekommenderas inte. Med undantag av patienter som ska genomgå hjärtoperation ska akut insättning av metoprolol i höga doser undvikas, eftersom det är förknippat med bradykardi, hypotoni och stroke. Dessa kan leda till dödsfall om patienten har stora kardiovaskulära riskfaktorer.

Behandling med betablockerare ska inte utsättas plötsligt. Om behandlingen måste utsättas ska detta om möjligt ske gradvis, under en period på minst två veckor (se avsnitt 4.2). Om patienten utvecklar symtom ska dosminskningen ske ännu långsammare. Eventuell plötslig utsättning kan förvärra patientens hjärtsvikt med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med försämrad angina pectoris eller hjärtinfarkt eller återfall av hypertoni.

Metoprolol kan öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid önskad behandlingseffekt hos enskilda patienter som står på betablockerare (se även avsnitt 4.5).

Betablockerare kan förvärra eller ge upphov till psoriasis.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Patienten ska kontrolleras med avseende på negativa inotropa och kronotropa effekter om metoprolol används tillsammans med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller tillsammans med antiarytmika. Kalciumkanalblockerare av verapamiltyp ska inte ges intravenöst till patienter som står på betablockerare.

Klass I antiarytmika: Klass I antiarytmika och betareceptorblockerare har en additiv, negativ, inotrop effekt som kan ge upphov till allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt

vänsterkammarfunktion. Kombinationen ska också undvikas vid sjuk sinusknuta och AV-överledningsstörningar grad II och III. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Samtidig användning med indometacin eller med vissa andra prostaglandinsyntetashämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Om adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som står på betablockerare, påverkar kardioselektiva betablockerare blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare.

Hos patienter som använder betablockerare kan den bradykardiella effekten förstärkas av inhalede narkosmedel.

MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare) ska inte kombineras med metoprolol (se avsnitt 4.3). Om en patient behandlas med sympatiska ganglionblockerande medel i kombination med andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-B-hämmare, ska patientens kliniska tillstånd noggrant kontrolleras.

Om samtidig klonidinbehandling måste utsättas ska betablockeraren sättas ut flera dagar tidigare.

Metoprolol kan förstärka effekten av samtidigt administrerade blodtryckssänkande substanser.

Samtidig användning av metoprolol och noradrenalin, adrenalin eller andra sympatomimetika kan leda till markant ökning av blodtrycket. Samtidig administrering av metoprolol och reserpin, alfametyldopa, klonidin, guanfacin och hjärtglykosider kan ge upphov till uttalad sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjd hjärtöverledning.

Noggrann medicinsk uppföljning krävs vid behandling av patienter som samtidigt använder andra betablockerare (t.ex. ögondroppar som innehåller timolol).

Metoprololtartrat kan minska symtomen på hypoglykemi, speciellt takykardi. Betablockerare kan hämma insulinfrisättning hos patienter med diabetes typ II. Blodsockerhalten ska regelbundet kontrolleras och dosen antidiabetika (insulin och orala antidiabetika) justeras efter behov.

Effekten av adrenalin vid behandling av anafylaktiska reaktioner, kan vara försämrade hos patienter som använder betablockerare (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol fungerar som substrat för CYP2D6, ett cytokrom P450-isoenzym.

Enzyminducerande och -hämmande substanser kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på sådana läkemedel är vissa antiarytmika (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon). Rifampicin och barbitursyraderivat inducerar metaprolols metabolism genom enzyminduktion och sänker plasmakoncentrationen av metoprolol. Cimetidin, alkohol och hydralazin kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. Metoprolol metaboliseras till största delen, men inte helt och hållet, genom leverenzymcytokrom CYP 2D6 (se även avsnitt 5.2). Substanser med hämmande effekt på CYP 2D6 som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare såsom paroxetin, fluoxetin och sertralin, liksom difenhydramin, hydroxiklorokin, celecoxib, terbinafin och neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen) kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. När behandling med läkemedel som hämmar CYP 2D6 inleds till patienter som redan behandlas med metoprolol, behöver dosen metoprolol eventuellt minskas.

Det har också rapporterats att de antiarytmiska medlen amiodaron och kinidin kan ha en hämmande effekt på CYP 2D6.

Eliminationen av andra läkemedel (t.ex. lidokain) kan minskas på grund av metoprolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Då det saknas välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor, får metoprolol endast användas under graviditet om fördelen för modern överstiger risken för embryot/fostret.

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtfördröjning har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster och nyfödd. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotoni, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet. Metoprolol ska sättas ut 48–72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt ska det nyfödda barnet övervakas under 48–72 timmar post partum med avseende på symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Betablockerare har inte visat teratogen risk hos djur men minskat blodflöde i navelsträngen, tillväxtretardation, minskad benbildning och ökad förekomst av fosterdöd och postnatal död.

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som återfinns i moderns plasma. Trots att risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av den aktiva substansen (förutom hos långsamma metaboliserare), ska det ammade barnet observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om att yrsel och trötthet kan inträffa under behandling med metoprolol. Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol och efter ökning av metoprololdosen.

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 tabletter innehållande metoprololtartrat. I många fall har ett orsakssamband med metoprolol inte fastställts.

Utvärderingen av biverkningarna baseras på följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Viktökning

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, försämrad koncentrationsförmåga, somnolens eller insomni, mardrömmar

Sällsynta: Nervositet, oro

Mycket sällsynta: Amnesi eller försämrat minne, konfusion, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Parestesi

Ögon

Sällsynta: Synrubbningar, torrhet eller irritation i ögonen, konjunktivit

Öron och balansorgan

Mycket sällsynta: Tinnitus

Hjärtat

Vanliga: Bradykardi, palpitationer

Mindre vanliga: Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt*, AV-block av grad I, prekordial smärta

Sällsynta: Störningar i hjärtfunktionen, rytmrubbningar

Blodkärl

Mycket vanliga: Uttalad sänkning av blodtrycket och ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope

Vanliga: Balansrubbningar (i vissa enskilda fall förenade med synkope), kalla händer och fötter

Mycket sällsynta: Kallbrand hos patienter som före behandlingen haft allvarliga perifera cirkulationsrubbningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Dyspné vid ansträngning

Mindre vanliga: Bronkospasm

Sällsynta: Rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, magsmärta, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: Kräkning

Sällsynta: Muntorrhet

Mycket sällsynta: Dysgeusi

Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande resultat i leverfunktionstester

Mycket sällsynta: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning

Sällsynta: Alopeci

Mycket sällsynta: Fotosensitivitet, förvärrad psoriasis

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer

Mycket sällsynta: Artralgi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Impotens och andra sexuella störningar

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet

Mindre vanliga: Ödem

*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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Överdoser av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasmer, medvetslöshet (även koma), illamående, kräkning och cyanos. Symtomen kan förvärras om alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater används samtidigt.

De första tecknen på överdoser märks 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet.

Behandling

Medicinskt kol, om nödvändigt ventrikelsköljning. Om tillståndet omfattar allvarlig hypotoni, bradykardi eller hotande hjärtsvikt ska patienten ges en beta₁-agonist (t.ex. prenalterol eller dobutamin) intravenöst med 2 till 5 minuters intervall eller som kontinuerlig infusion tills önskad effekt uppnås. Om en beta₁-agonist inte finns tillgänglig kan dopamin användas. Atropinsulfat kan också ges (0,5–2,0 mg intravenöst) för att blockera vagusnerven.

Om önskad effekt inte uppnås kan något annat sympatomimetiskt medel, t.ex. adrenalin eller noradrenalin, användas.

Patienten kan också ges 1–10 mg glukagon. Användning av pacemaker kan vara nödvändig. För att undvika bronkospasm kan patienten få en beta₂-agonist intravenöst.

Obs!

De doser som krävs för att behandla en överdoser är mycket högre än de terapeutiska doser som normalt används, eftersom betablockeraren har blockerat betareceptorerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Metoprolol har endast obetydlig membranstabiliserande effekt och uppvisar ingen 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. Plasmakoncentrationen och effekten (beta₁-blockaden) av Metoprolol Orion depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella beta₁-selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska beta₁-selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av beta₁-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 beta₂-agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom. När metoprolol ges i terapeutiska doser samtidigt med en beta₂-agonist kommer metoprolol att påverka den beta₂-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 reaktionerna vid hypoglykemi i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Korttidsstudier har visat att metoprolol i viss mån kan öka triglyceridhalten och minska halten 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 förbättras livskvaliteten eller förblir på samma nivå som förut. 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 ras.

Inverkan på högt blodtryck

Metoprolol sänker blodtrycket både i liggande och stående läge. Initialt kan behandling med metoprolol orsaka en kliniskt betydelslös 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 vänsterkammarrhypertrofi och förbättra den diastoliska funktionen i vänster kammare samt kammарfyllningen.

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 ras.

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 kärlekskrampsanfall 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 symptom på hjärtsvikt (NYHA II–IV) och nedsatt ejektionsfraktion ($\leq 40\%$). Behandling med metoprolol förbättrade också ejektionsfraktionen, minskade den diastoliska och systoliska vänsterkammarmolymen, förbättrade NYHA-klassen och ökade livskvaliteten.

I MERIT HF-studien (3 991 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion $\leq 40\%$) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt dvs. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tålades, en långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglykosid.

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

Slutpunkt	Placebo	Metoprolol
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 hos sympatikus, vilket leder till en positiv förändring i kontraktilitet, hjärtfrekvens och blodtryck. Behandlingen minskar dödligheten hos riskpatienter med någon befintlig hjärtsjukdom och hos patienter med diabetes mellitus, såväl vid tidig som vid sen intervention.

Metoprolol har också konstaterats 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 (puls) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Metoprolol Orion 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”). Efter administrering en gång dagligen är metoprolols maximala plasmakoncentration cirka två gånger högre än dalvärdet.

Metabolism och eliminering

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

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, via leverenzymet cytokrom CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med långsam metabolisering (cirka 7–8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringsstid än individer med snabb metabolisering. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

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.

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Den ökade biotillgängligheten är emellertid kliniskt relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och hos shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är cirka 0,3 l/minut och AUC-värdena är cirka 6 gånger högre än hos friska personer.

Pediatrik population

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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betablockerare orsakade metoprolol mödratotoxicitet (minskat födointag och kroppsvikt) och embryo/fostertoxicitet (förhöjd resorptionsfrekvens, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser men befanns inte vara teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Sackaros

Majsstärkelse

Makrogol

Etylakrylat-metylmakrylat-kopolymer

Talk

Povidon

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
D-glukos

Tablettdragering:
Hypromellos
Talk
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-bliester
Förpackningar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 och 100 depottabletter.

HDPE-burkar med PP-skruvlock
Förpackningar om 30, 60, 100, 250 och 500 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

Metoprolol Orion 25 mg depottabletter: 26954
Metoprolol Orion 50 mg depottabletter: 26955
Metoprolol Orion 100 mg depottabletter: 26956
Metoprolol Orion 200 mg depottabletter: 26957

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-12-11

Datum för den senaste förnyelsen: 2014-08-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-09-08