

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Sandoz 25 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 50 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 100 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 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 upp till 9,31 mg sackaros, upp till 0,51 mg glukos och 4,45 mg laktos som laktosmonohydrat.

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

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 18,63 mg sackaros, upp till 1,02 mg glukos och 7,18 mg laktos som laktosmonohydrat.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 37,25 mg sackaros, upp till 2,04 mg glukos och 7,11 mg laktos som laktosmonohydrat.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 74,51 mg sackaros, upp till 4,07 mg glukos och 10,26 mg laktos som laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett.

25 mg, 50 mg, och 200 mg:

Vit, avlång tablett, brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg:

Ljusbult, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni

- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Profylaktisk behandling för att förhindra hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av en myokardinfarkt
- Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar
- Migränprofylax
- Stabil symtomatisk hjärtsvikt (NYHA II-IV, ejektionsfraktion i vänster kammare <40 %) kombinerat med annan behandling för hjärtsvikt (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år
Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

Metoprolol tabletter ska intas en gång per dag, helst tillsammans med frukost. Tabletterna ska sväljas hela eller delade utan att tuggas eller krossas. Tabletterna bör tas tillsammans med vatten (minst ett halvt glas).

Dosen bör justeras enligt följande riktlinjer:

Hypertoni

50 mg en gång dagligen till patienter med lätt till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 100-200 mg dagligen, alternativt kan ett annat antihypertensivt medel läggas till behandlingen.

Angina pectoris

100-200 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan något annat läkemedel för behandling av koronar arteriell hjärtsjukdom läggas till behandlingen.

Arytmier

100-200 mg en gång dagligen.

Profylaktisk behandling efter myokardinfarkt

200 mg en gång dagligen.

Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar

100 mg en gång dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till 200 mg.

Migränprofylax

100-200 mg en gång dagligen.

Stabil symtomatisk hjärtsvikt

Dosen är individuell för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som kontrolleras genom annan behandling för hjärtsvikten. Den rekommenderade startdosen för NYHA III-IV patienter är 12,5 mg en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 25 mg en gång dagligen under den andra veckan. Den rekommenderade startdosen för NYHA II patienter är 25 mg en gång dagligen under de två första veckorna. Dubblering av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen ökas varannan vecka upp till 200 mg dagligen eller till maximalt tolererad dos. Vid långtidsbehandling bör måldosen sättas till 200 mg dagligen eller till maximalt tolererad dos. Behandlande läkare bör känna till hur stabil symtomatisk hjärtsvikt behandlas. Efter varje dosökning bör patientens tillstånd kontrolleras noggrant. 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 bör minskas tills patientens tillstånd är stabilt.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion är elimineringen av metoprololsuccinat reducerad, vilket under vissa förhållanden kräver en dossänkning. Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt leverfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Äldre

Det finns inga studier på patienter över 80 års ålder. Dosen bör ökas med extra försiktighet.

Pediatrisk population

Hypertoni

Den rekommenderade initiala dosen till hypertensiva patienter över 6 år är 0,5 mg/kg en gång dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram ska vara den som ligger närmast den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1 mg/kg, men den får inte överstiga 50 mg. Hos patienter som inte svarar på 1 mg/kg kan dosen ökas till den maximala dagliga dosen 2 mg/kg. Doser som överstiger 200 mg en gång dagligen har inte studerats på barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid användning till barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol rekommenderas således inte till den åldersgruppen.

Dosförändringar eller utsättning av behandlingen

Utsättning av behandlingen eller dosförändring måste ordinerats av behandlande läkare. Behandlingens varaktighet ska bestämmas av behandlande läkare.

Om behandlingen med Metoprolol Sandoz skulle avbrytas tillfälligt eller sättas ut efter en längre tids användning (särskilt hos patienter med hjärtsvikt, kranskärslssjukdom eller hjärtinfarkt) ska detta göras gradvis under minst två veckor, med stegvis halvering av dosen tills den lägsta dosen har nåtts, dvs. en halv Metoprolol Sandoz depottablett 25 mg. Denna slutdos ska tas minst fyra dagar innan läkemedlet sätts ut. Vid besvär ska nedtrappningen saktas ned. Ett plötsligt avbrott kan leda till förvärrad hjärtsvikt, med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med förvärrad kärlkramp eller hjärtinfarkt, eller till återfall i hypertoni.

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol Sandoz är kontraindicerat vid:

- känd överkänslighet mot metoprolol och besläktade derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot andra betablockerare (korskänslighet mellan betablockerare kan förekomma)
- AV-block II eller III
- obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotension) och pågående eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (beta-receptoragonism)
- manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens mindre än 50 slag/min. i vila före behandlingen)
- sick sinus-syndrom, förutom hos patienter med permanent pacemaker
- kardiogen chock
- SA-block av hög grad
- allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- hypotoni (systoliskt tryck <90 mmHg)
- metabolisk acidosis
- allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv sjukdom
- samtidig användning av MAO-hämmare (annan än MAO-B-hämmare).

Metoprololsuccinat är kontraindicerat för patienter med kronisk hjärtsvikt med:

- instabil, dekompenenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni),
- kontinuerlig eller intermittent behandling med positivt inotrop betasympatomimetikum,
- hjärtfrekvens under 68 slag/min. i vila före behandlingen,
- sänkt blodtryck, under 100 mmHg (kräver upprepad undersökning innan behandling inleds).

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil eller diltiazem eller andra antiarytmiläkemedel (som disopyramid) är kontraindicerat (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann medicinsk övervakning krävs

- vid AV-block av grad I, eftersom en försämring som kan leda till totalt AV-block kan uppträda
- för diabetespatienter med fluktuerande blodglukosnivåer och strikt fasta
- för patienter med hormonproducerande tumörer i binjuremärken (feokromocytom, tidigare och samtidig behandling med alfablockerare krävs)
- för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med akut hjärtinfarkt har en ökad risk för kardiogen chock observerats. Eftersom hemodynamiskt instabila patienter är särskilt drabbade kan metoprolol endast administreras efter att patienterna har stabiliserats hemodynamiskt.

Patients med psoriasis, eller med individuell eller familjehistorik med psoriasis ska endast ges betablockerare efter en noggrann nytta-riskanalys.

Hos patienter med astma ska samtidig behandling med beta-2-sympatomimetika sättas in (i tablettform och/eller för inhalation). Under vissa förhållanden måste dosen beta-2-sympatomimetika justeras (höjas) när behandling med metoprololsuccinat inleds.

Före kirurgiska ingrepp måste narkosläkaren underrättas om att patienten behandlas med metoprolol. Patienter som genomgår andra ingrepp än hjärtoperation ska inte ges en akut första behandling med höga doser metoprolol eftersom detta har kopplats till bradykardi, hypotoni och stroke (även med dödlig utgång) hos patienter med hjärt-kärlriskfaktorer.

Patienter som tar betareceptorblockerare uppvisar ett svårare sjukdomsförlopp vid anafylaktisk chock.

Det finns för närvarande otillräcklig erfarenhet av behandling med metoprololsuccinat av patienter med hjärtsvikt och följande samtidiga sjukdomar:

- instabil hjärtsvikt NYHA IV (patienter med hypoperfusion, hypotoni och/eller lungödem)
- akut hjärtinfarkt och instabil kärlkramp under de senaste 28 dagarna
- nedsatt njurfunktion
- nedsatt leverfunktion
- patienter över 80 års ålder
- patienter under 40 års ålder
- hemodynamiskt relevant hjärklaffssjukdom
- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- under eller efter hjärtoperation inom de senaste fyra månaderna före behandling med metoprolol.

Bradykardi

Erfarenheterna av samtidig användning av betablockerare och fingolimod är begränsade. Eftersom initiering av behandling med fingolimod också är förknippad med långsammare hjärtfrekvens kan

samtidig användning av betablockerare vid initiering av fingolimodbehandling resultera i svår bradykardi och hjärtblock.

På grund av den potentiella additiva effekten på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som samtidigt får behandling med betablockerare (se även avsnitt 4.5).

För sådana patienter ska behandling med fingolimod övervägas endast om den förväntade nyttan överstiger de potentiella riskerna. Om behandling med fingolimod övervägs ska en kardiolog konsulteras före initiering av behandlingen angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen. Om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas ska kardiologen konsulteras angående lämplig övervakning efter första dosen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

Prinzmetals angina

Betablockerare kan öka antalet anginaattacker och deras varaktighet hos patienter med Prinzmetals angina (variantangina).

Okulomukokutant syndrom

Fullt utvecklat okulomukokutant syndrom har inte rapporterats med metoprolol. Delar av detta syndrom (torra ögon, antingen enbart eller i enstaka fall tillsammans med hudutslag) har emellertid förekommit. I de flesta fall försvann dessa symtom när behandlingen med metoprolol avbröts. Patienterna bör observeras noga med avseende på potentiella okulära effekter. Om sådana effekter uppträder, bör stegvis utsättning av metoprolol övervägas.

Perifera arteriella cirkulationsrubbingar

Metoprolol bör användas med försiktighet till patienter med perifera arteriella cirkulationsrubbingar (till exempel Raynauds sjukdom eller fenomen, claudicatio intermittens), eftersom behandling med betablockerare kan förvärra sådana tillstånd (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Tyreotoxikos

Betablockerare döljer vissa av de kliniska tecknen på tyreotoxikos. När metoprolol administreras till patienter med känd tyreotoxikos eller som misstänks håller på att utveckla detta tillstånd, bör både sköldkörtel- och hjärtfunktion övervakas noga.

Metoprolol Sandoz innehåller sackaros, glukos och laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på metoprolol

Metoprolol är ett substrat för cytokrom P-450-enzymet CYP2D6. Ett läkemedel som innehåller substanser som kan inducera eller hämma enzymer kan påverka plasmanivån av metoprolol. Plasmanivån av metoprolol kan öka om metoprolol används tillsammans med andra ämnen som metaboliseras av CYP2D6. Dessa inkluderar antiarytmika, antihistaminer, histamin-2-receptorantagonister, antidepressiva, antipsykotika, COX-2-hämmare, antiretrovirala läkemedel såsom ritonavir, malarialäkemedel såsom hydroxiklorokin eller kinidin och antimykotika såsom terbinafin. Plasmanivån av metoprolol sänks av rifampicin och kan ökas av alkohol och hydralazin. Metoprolols och andra blodtryckssänkande läkemedels effekter på blodtrycket är vanligen additiva. Patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker katekolaminer, andra betablockerare (inklusive timolol-innehållande ögondroppar) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) ska övervakas noga. Dessutom finns en teoretisk risk för att en eventuellt betydande hypertoni kan uppträda i upp till 14 dagar efter att den samtidiga behandlingen med en irreversibel MAO-hämmare har satts ut.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Kalciumkanalblockerare (intravenös användning)

Kalciumkanalblockerare som verapamil och diltiazem kan förstärka betablockerares depressiva effekter på blodtrycket, hjärtfrekvensen, hjärtats kontraktilitet och AV-överledningen.

Kalciumkanalblockerare av typen verapamil (fenylalkylamin) bör inte administreras intravenöst till patienter som står på metoprolol på grund av den risk för hjärtstillestånd som föreligger i denna situation (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Kalciumkanalblockerare (oral användning)

Samtidig administrering av en adrenerg betablockerare och en kalciumkanalblockerare kan ge upphov till en additiv minskning av myokardiets kontraktilitet på grund av negativa kronotropa och inotropa effekter. Patienter som tar en oral kalciumkanalblockerare av typen verapamil i kombination med metoprolol bör övervakas noga.

Antiarytmika

Betablockerare kan förstärka den negativa inotropa effekten av antiarytmika och deras effekt på den atriella överledningstiden. Särskilt hos patienter med redan befintlig sinusknutdysfunktion kan samtidig administrering av amiodaron resultera i additiva elektrofysiologiska effekter såsom bradykardi, sinusarrest och atrioventrikulärt block. Antiarytmika som kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid, propafenon och disopyramid kan förstärka metoprolols effekter på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning. Detta kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör också undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-överledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Nitroglycerin

Nitroglycerin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av metoprolol.

Sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer

Samtidig användning av betablockerare och andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen, såsom sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (t.ex. fingolimod), kan resultera i additiva hjärtfrekvens-sänkande effekter. På grund av de potentiella additiva effekterna på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som får behandling med betablockerare (se avsnitt 4.4). Om behandling med fingolimod övervägs för sådana patienter ska en kardiolog konsulteras angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid initiering av behandlingen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas, om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Aldesleukin

Samtidig användning av betablockerare och aldesleukin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten.

Narkosmedel

Vissa inhaleda narkosmedel kan förstärka betablockerares hjärtdepressiva effekter (se avsnitt 4.4). Narkosläkare ska därför informeras om behandlingen med metoprolol.

Hydralazin

Samtidig administrering av hydralazin kan hämma metoprolols första passage-effekt, vilket leder till ökade koncentrationer av metoprolol.

Alfa-adrenoceptorantagonister

Den akuta posturala hypotoni som kan följa på den första dosen av prazosin eller doxazosin kan förvärras hos patienter som redan tar en betablockerare.

Digitalisglykosider

Samtidig användning av digitalisglykosider kan leda till kraftig bradykardi och/eller förlängning av den atrioventrikulära överledningstiden. Övervakning av hjärtfrekvens och PR-intervall rekommenderas.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Sympatomimetika

Adrenalin eller andra sympatomimetika (till exempel hostdämpande medel eller näs- och ögondroppar) kan framkalla hypertona reaktioner vid samtidig användning med betablockerare. Detta är mindre sannolikt med terapeutiska doser av β_1 -selektiva läkemedel än med icke-selektiva betablockerare.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, däribland COX-2-hämmare, och en betablockerare, kan minska den blodtryckssänkande effekten av metoprolol, eventuellt som resultat av hämningen av den renala prostaglandinsyntesen och natrium- och vätskeretention orsakad av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Inducerare av leverenzym

Enzyminducerande läkemedel kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempelvis sänker rifampicin plasmakoncentrationen av metoprolol.

Metoprolols effekt på andra läkemedel

Anti-adrenerga medel

Den blodtryckssänkande effekten av adrenerga alfablockerare som guanetidin, betanidin, reserpin, alfa-metyldopa och klonidin kan förstärkas av betablockerare. I motsats till detta kan adrenerga betablockerare även förstärka den hypertoni som kan uppträda när klonidin sätts ut hos patienter som samtidigt behandlas med klonidin och adrenerga betablockerare. Om en patient behandlas med klonidin och metoprolol samtidigt och klonidinbehandlingen ska avbrytas, bör metoprolol sättas ut flera dagar innan behandlingen med klonidin avbryts.

Antidiabetiska läkemedel och insulin

Betablockerare kan påverka det normala hemodynamiska svaret på hypoglykemi och ge blodtrycksökning med svår bradykardi. Hos diabetespatienter som använder insulin kan behandling med betablockerare vara förenad med ökad eller förlängd hypoglykemi. Betablockerare kan också motverka sulfonureiders hypoglykemiska effekt. Risken för dessa effekter är mindre med ett β_1 -selektivt läkemedel som metoprolol än med icke-selektiva betablockerare. Diabetespatienter som får metoprolol bör emellertid övervakas för att säkerställa att diabeteskontrollen upprätthålls (se avsnitt 4.4).

Lidokain

Metoprolol kan sänka clearance av lidokain, med ökade lidokaineffekter som följd.

Nifedipin

Vid samtidig användning av kalciumantagonister av nifedipintyp kan blodtryckssänkningen bli alltför kraftig.

Kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika

Vid samtidig användning av kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika, krävs noggrann övervakning av patienten, eftersom hypotoni, negativa inotropa effekter, bradykardi eller andra hjärtrytmrubbningar kan uppträda.

Intravenös administrering av kalciumantagonister eller antiarytmika ska därför undvikas under behandling med metoprololsuccinat.

De hjärtdämpande effekterna av metoprolol och antiarytmika kan vara additiva.

Ergotalkaloider

Administrering samtidigt med betablockerare kan förstärka den kärlkontraherande effekten av ergotalkaloider.

Dipyridamol

Administreringen av en betablockerare ska i allmänhet avbrytas innan dipyridamol provas, med noggrann övervakning av hjärtfrekvensen efter dipyridamolinjektionen.

Alkohol

Vid samtidigt intag av alkohol och metoprolol kan alkoholhalten i blodet bli högre och sjunka långsammare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

När graviditet har konstaterats ska kvinnor omedelbart informera läkaren. Välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor saknas och det finns en begränsad mängd data från användningen av metoprolol i gravida kvinnor. Det saknas erfarenhet av användningens säkerhet under första och andra trimestern hos människa. Vid användning av metoprolol under graviditetens sista tre månader har ingen skada på det nyfödda barnet observerats hos omkring 100 mor-barnpar. Därför får metoprolol endast användas under graviditet om det föreligger ett uppenbart behov.

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtretardation har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster, nyfödda och barn som ammas. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotension, ökad bilirubinhalt och hämrat svar på anoxi hos det nyfödda barnet.

Vid behandling med metoprolol under graviditet ska lägsta möjliga dos användas, och behandlingen bör avbrytas 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 betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Djurstudier har visats reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Metoprolol passerar moderkakan och koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Vid födseln är moderns och barnets serumkoncentrationer jämförbara. Metoprolol får en ungefär tre gånger högre koncentration i bröstmjolk jämfört med den serumkoncentration som uppmäts hos modern. Vid ett dagligt intag av 200 mg metoprolol, frisätts ungefär 225 mikrogram metoprolol per liter mjölk. Denna mängd visade inga tecken på betablockad hos spädbarnet i kliniska studier. Även om risken för skadliga reaktioner på barn som ammas verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet (förutom hos långsamma metaboliserare) bör det ammade barnet observeras noga avseende tecken på betablockad. Metoprololsuccinat ska inte intas under amning annat än om det är absolut nödvändigt.

Fertilitet

Metoprolols effekter på människans fertilitet har inte studerats. Metoprololtartrat uppvisade effekter på spermatogenesis hos hanrättor vid terapeutiska doser, men hade i fertilitetsstudier på djur, där mycket högre doser användes, ingen effekt på konceptionsfrekvensen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med detta läkemedel kräver regelbunden medicinsk övervakning. Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om hur metoprolol påverkar honom/henne eftersom yrsel, trötthet eller nedsatt syn kan inträffa under behandling med metoprolol (se avsnitt 4.8). Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol eller vid byte från ett annat läkemedel.

4.8 Biverkningar

Följande kategorier används för biverkningsfrekvensen: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	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					Trombocytopeni, leukopeni	
Metabolism och nutrition			Viktökning			
Psykiska störningar			Depression, försämrad koncentration, dåsigheit, sömnlöshet, mardrömmar	Nervositet, oro	Glömska eller nedsatt minnesförmåga, förvirring, hallucination, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvängningar)	
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet	Yrsel, huvudvärk	Parestesi		Smakrubbning	
Ogon				Nedsatt syn, irritation i ögonen, minskad tårproduktion (ska beaktas vid användning av kontaktlinser)		
Oron och balansorgan				konjunktivit	Tinnitus, hörselsrubbningar	
Hjärtat		Bradykardi, palpitationer, köldkänsla i armar och ben	Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt med perifert ödem, AV-block I, bröstsmärta, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt	Arytmier, överledningsstörningar		
Blodkärl		Ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope			Nekros hos patienter med allvarlig perifer kärlstörning	Försämring av intermittent claudicatio eller

					före behandlingen	Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Andnöd vid ansträngning hos predisponerad e patienter (t.ex. astmapatienter)	Bronkospasm	Rinit		
Mag- tarmkanalen		Overgående mag- tarmbesvär såsom illamående, magsmärtor, diarré, förstoppning	Kräkningar	Muntorrhet		
Lever och gallvägar				Onormala värden vid leverfunktio nstest	Hepatit	
Hud och subkutan vävnad			Hudreaktioner såsom rodnad eller klåda samt hudutslag (t.ex. i form av psoriasiform hudsjukdom och dystrofiska hudförändringar , ökad svettning	Hårfall	Ljuskänslighets- reaktioner med uppträdande av hudutslag efter exponering för ljus, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis	
Muskuloskelet ala systemet och bindväv			Muskelkramper		Artralgi, muskelsvaghet	
Reproduktions organ och bröstkörtel				Impotens och libidostörnin gar, induratio penis plastica (Peyronies sjukdom)		

I synnerhet i början av behandlingen är det mycket vanligt med besvär från centrala och perifera nervsystemet, såsom trötthet, och vanligt med vertigo och huvudvärk.

Latent diabetes mellitus kan uppträda, eller så kan befintlig diabetes förvärras i sällsynta fall. Tecken på lågt blodglukos (t.ex. ökad hjärtfrekvens) kan maskeras.

Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens). Följande biverkningar har härletts från erfarenhet av metoprolol efter försäljningsgodkännandet via spontana rapporter och fall från litteraturen. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en population av obestämmd storlek och påverkas av störvariabler går det inte att tillförlitligt skatta deras frekvens, vilken därför har klassificerats som ej känd.

Undersökningar

Förhöjd nivå av triglycerider i blodet och sänkt nivå av HDL (högdensitetslipoprotein).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Den kliniska bilden beror på intoxikationens omfattning, men generellt uppträder följande hjärtsymtom och symtom från centrala och perifera nervsystemet: allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, nedsatt medvetandegrad (även koma), kramper, illamående, kräkning, cyanos och dödsfall.

Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater förvärrar tecknen och symtomen.

De första manifestationerna av överdosering uppträder 20 minuter till 2 timmar efter intag av metoprolol.

Effekterna av massiv överdosering kan kvarstå i flera dagar, trots sjunkande plasmakoncentrationer.

Behandling

Patienten ska läggas in på sjukhus, som regel på intensivvårdsavdelning, med kontinuerlig monitorering av hjärtfunktion, blodgaser och blodkemi. Akuta understödjande åtgärder, som artificiell ventilation eller elektrisk hjärtstimulering med pacemaker, bör sättas in vid behov.

Även till synes opåverkade patienter som har tagit en liten överdos bör observeras noga i minst 4 timmar med avseende på tecken på förgiftning.

I händelse av en potentiellt livshotande oral överdos ska kräkning framkallas eller ventrikeln sköljas (inom 4 timmar efter intag av metoprolol) och/eller medicinskt kol tillförs för att avlägsna läkemedlet från magtarmkanalen. Det är osannolikt att hemodialys kan bidra till att eliminera metoprolol i någon väsentlig grad.

Andra kliniska tecken på överdos ska behandlas symtomatiskt utifrån moderna intensivvårdsmetoder.

Atropin, sympatomimetika eller en pacemaker kan användas vid bradykardi och överledningsstörningar i hjärtat.

Hypotoni, akut hjärtinfarkt och chock kan behandlas med lämpliga volymexpanderande medel, en glukagoninjektion (vid behov följd av glukagoninfusion) och intravenös användning av sympatomimetika, såsom dobutamin (vid befintlig vasodilatation tillsammans med en alfa-1-adrenoreceptorantagonist). Även intravenös administrering av kalciumjoner kan övervägas.

Vid bronkospasm kan inhalation av beta-sympatomimetika (eller intravenös användning vid otillräcklig effekt) eller intravenöst aminofyllin användas.

Vid generaliserade anfall rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

Reaktioner som uppträder vid utsättande av betablockerare (se avsnitt 4.4) kan förekomma efter en överdos.

Hittills finns ingen erfarenhet av överdosering av metoprololsuccinat hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metoprolol är en β_1 -sektiv betablockerare, dvs. den blockerar β_1 -receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av β_2 -receptorer.

Metoprolol har endast en obetydlig membranstabiliserande effekt och substansen har inte någon 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, ökad hjärtoutput och ökad hjärtkontraktilitet, vanligen orsakad av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänks blodtrycket.

Plasmakoncentrationen och effekten (β_1 -blockaden) hos metoprololsuccinat depottabletter är jämnare under en given 24 timmars period än vad som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska β_1 -selektiviteten bättre jämfört med vad som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare. Dessutom är risken för skadliga effekter som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal.

Om nödvändigt kan metoprolol administreras samtidigt med en β_2 -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

I MERIT HF-studien (3991 patienter NYHA II-IV, ejektionsfraktion ≤ 40 %) där metoprolol kombinerades med standardbehandling vid hjärtsvikt, (dvs. ett diuretikum, ACE-hämmare eller hydralazin om ACE-hämmare inte tåldes, långtidsverkande nitrat eller angiotensin-II-receptor antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglukosid) visades bland annat resultat som att övergripande dödlighet minskades med 34 % ($p = 0,0062$ (justerat); $p = 0,00009$ (nominellt)). Övergripande dödlighet var 145 i metoprololgruppen (7,2 % per patientår vid uppföljning) jämfört med 217 (11,0 %) i placebogruppen, relativ risk 0,66 (95 % CI 0,53-0,81).

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut hjärtinfarkt (COMMIT-studien) var kardiogen chock signifikant vanligare vid metoprololbehandling (5,0 %) än med placebo (3,9 %). Skillnaden var särskilt påtaglig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens av kardiogen chock i COMMIT-studien i individuella patientgrupper:

Patientegenskap	Behandlingsgrupp	
	Metoprolol	Placebo
Ålder ≥ 70 år	8,4 %	6,1 %
Blodtryck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hjärtfrekvens ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %

Killip-klass III	15,6 %	9,9 %
-------------------------	--------	-------

Pediatrisk population

I en 4 veckor lång studie på 144 pediatriska patienter (i åldern 6-16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprololsuccinat visat sig sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg i dosen 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg i dosen 1,0 mg/kg ($p=0,027$) och 6,3 mmHg i dosen 2,0 mg/kg ($p=0,049$), med en högsta dos på 200 mg/dag, jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades för ålder, Tannerskala och etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metoprolol absorberas fullständigt efter en oral administrering. På grund av metoprolollets omfattande förstapassage-metabolism är biotillgängligheten av en oral engångsdos ca 50 %. Biotillgängligheten för depottabletter är ca 20-30 % lägre än för konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (pulsen) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter.

Varje metoprololsuccinat depottablett innehåller ett stort antal depotkorn med metoprololsuccinat. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprolollets frisläppningshastighet.

Distribution

Endast en liten del av metoprolol, ca 10 %, är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 5,5 l/kg.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol i en jämn takt under en period på 20 timmar. Efter administrering en gång dagligen är $C_{\max}$ cirka två gånger högre än $C_{\min}$ nivåerna.

Metabolism

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

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, genom leverenzymet CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med lång metabolismkapacitet (ca 7-8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med hög metabolismkapacitet. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

Eliminering

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

Äldre

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre.

Nedsatt njurfunktion

Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens. Eliminationshastigheten av metaboliterna är emellertid lägre än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolollets betablockerande effekt.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika hypertensiva patienter i åldern 6-17 år liknar den farmakokinetik som tidigare beskrivits för vuxna. Synbar oral clearance för metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Ökning i exponering är emellertid klinisk relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är ca 0,3 l/min. och AUC-värdena ca 6 gånger högre än hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Betablockerare har inte visat någon teratogen potential hos djur men däremot minskat blodflöde i navelsträngen, långsammare tillväxt, minskad benbildning och högre incidenser av fosterdöd och postnatale dödsfall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Krospovidon
Glukos
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol 4000
Magnesiumstearat
Majsstärkelse
Polyakrylat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Sackaros
Talk
Titandioxid (E 171)

I 100 mg depottablett dessutom:
gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister:
18 månader

HDPE-burk
2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottabletterna är förpackade i blister av PP/aluminium eller PVC/aklar/aluminium och inlagda i en kartong eller förpackade i HDPE-burk och inlagda i en kartong.

Blister:

25 mg och 200 mg:

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 och 112 depottabletter

50 mg och 100 mg:

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 och 112 depottabletter

HDPE-burk:

Förpackningsstorlekar: 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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 21631

50 mg: 21632

100 mg: 21633

200 mg: 21635

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-04-29

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-03-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-09-03