PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Teva 25 mg depottablett
Metoprolol Teva 50 mg depottablett
Metoprolol Teva 100 mg depottablett
Metoprolol Teva 200 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:
En 25 mg depottablett innehåller högst 1,84 mg sackaros.
En 50 mg depottablett innehåller högst 3,68 mg sackaros.
En 100 mg depottablett innehåller högst 7,36 mg sackaros.
En 200 mg depottablett innehåller högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Metoprolol Teva 25 mg depottablett
Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 9,2 x 4,2 mm)

Metoprolol Teva 50 mg depottablett
Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 12,2 x 5,7 mm)

Metoprolol Teva 100 mg depottablett
Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 15,2 x 7,2 mm)

Metoprolol Teva 200 mg depottablett
Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 19,2 x 9,2 mm)

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

- Stabil, kronisk symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion.
- Hypertoni.
- Angina pectoris.
- Förebyggande av hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av hjärtinfarkten.
- Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarfrekvensen vid

förmaksflimmer och vid ventrikulär ektopi.
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom.
- Profylaktisk behandling av migrän.

Barn och ungdomar 6-18 år
Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Vuxna

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

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

Behandling av hjärtsvikt med betablockerare kan ibland orsaka en *tillfällig* försämring av symtomen. I en del fall är det möjligt att fortsätta med behandlingen eller reducera dosen och i andra fall kan det bli nödvändigt att avsluta behandlingen. Förstagångsbehandling med Metoprolol Teva hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV) bör endast inledas av läkare med specifik kompetens i hjärtsviktsbehandling (se avsnitt 4.4).

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass II
Rekommenderad startdos de två första veckorna är 25 mg en gång dagligen. Efter två veckor kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen och därefter kan den dubbleras varannan vecka. Måldosen för långtidsbehandling är 200 mg en gång dagligen.

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass III–IV
Rekommenderad startdos är 12,5 mg (en halv 25 mg tablett) en gång dagligen. Dosen bör avpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant eftersom förvärrade symtom på hjärtsvikt kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1–2 veckor kan dosen ökas till 25 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 50 mg en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubblering av dosen ske varannan vecka upp till en maximal dos på 200 mg dagligen.

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

Hypertoni
50–100 mg en gång dagligen. Om 100 mg inte ger önskad effekt kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller så ökas dosen.

Angina pectoris
100–200 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen kombineras med nitrater eller ökas.

Arytmier
100–200 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt

Behandling påbörjas endast hos hemodynamiskt stabila patienter. Efter behandling av den akuta fasen av hjärtinfarkten ges patienten underhållsbehandlingen 200 mg en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk orsak
100 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Migränprofylax
100–200 mg en gång dagligen.

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

Nedsatt leverfunktion
Vanligtvis kan metoprolol ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Endast vid tecken på mycket svårt nedsatt leverfunktion (t.ex. shuntopererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

Äldre
Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population
Hypertoni
Rekommenderad startdos för patienter med hypertoni som är 6 år eller äldre är 0,5 mg/kg Metoprolol Teva (0,48 mg/kg metoprololsuccinat) en gång dagligen. Den slutgiltiga dosen som administreras i milligram ska vara den närmaste approximationen av den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på dosen 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinat), utan att överstiga 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat). Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat). Doser över 200 mg (190 mg metoprololsuccinat) en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar. Effekt och säkerhet vid behandling av barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol Teva rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

<u>Administreringssätt</u>

Metoprolol Teva depottabletter bör tas en gång dagligen, företrädesvis på morgonen.

Depottabletterna kan delas. Tabletterna bör inte tuggas eller krossas. Tabletterna bör sväljas med minst ett halvt glas vätska. Samtidigt intag av föda påverkar inte biotillgängligheten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kardiogen chock.
- Sjuk sinusknuta-syndrom (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- Andra och tredje gradens AV-block.
- Patienter med instabil, icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni) och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med betareceptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotoni.
- Patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens < 45 slag/minut, P–Q-intervall > 0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.
- Hos patienter med hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mmHg omvärderas innan behandling initieras.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangrän.

4.4 Varningar och försiktighet

Verapamil ska inte administreras till patienter som behandlas med betablockerare.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid perifer kärlsjukdom, t.ex. Claudicatio intermittens. Svårt nedsatt njurfunktion. Svåra, akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidos. Kombinationsbehandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan angina-anfallen öka i antal och längd, vilket beror på alfareceptormedierad sammandragning av kranskärlen. Icke-selektiva betablockerare skall därför inte användas för dessa patienter. $Beta_1$-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av $beta_2$-stimulerare behöva ökas.

Behandling med Metoprolol Teva kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke-selektiva betareceptorblockerare.

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

Behandling med betablockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt. Om Metoprolol Teva ges till en patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfablockerare. Effektivitets-/säkerhetsdata från kontrollerade kliniska prövningar vid svår, stabil, symtomgivande hjärtsvikt (NYHA klass IV) är begränsad. Inledande av behandling av hjärtsvikt hos dessa patienter bör därför endast skötas av läkare med speciell erfarenhet och kompetens inom ämnesområdet (se 4.2).

Patienter med symtomgivande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt och instabil angina pectoris exkluderades från den studie som ligger till grund för indikationen hjärtsvikt.

Effektivitet/säkerhet av behandling av akut hjärtsvikt i samband med dessa tillstånd har därför inte dokumenterats. Användningen vid instabil icke kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se 4.3).

Plötsligt utsättande av betablockad, framför allt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av Metoprolol Teva bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor då dosen halveras stegvis till slutdosen, då en 25 mg tablett minskas till en halv tablett.

Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan den utsätts helt. Om symtom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten använder Metoprolol Teva. Det rekommenderas inte att sätta ut betablockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi. Akut insättning av metoprolol i hög dos hos patienter som genomgår icke-kardiell kirurgi ska undvikas eftersom det har satts i samband med bradykardi, hypotoni och stroke inklusive dödsfall hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter med de sällsynta ärftliga tillstånden fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist bör inte ta detta läkemedel.

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 insättande av behandling med dessa läkemedel hos patienter som behandlas med Metoprolol Teva kan dosen av Metoprolol Teva behöva sänkas.

Följande kombinationer med Metoprolol Teva bör undvikas:

Barbitursyraderivat: Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol genom enzyminduktion.

Propafenon: När behandling med propafenon inleddes hos fyra patienter som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2–5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i en studie på åtta friska försökspersoner. Interaktionen beror sannolikt på att propafenon, likt kinidin, hämmar metabolismen av metoprolol via cytokrom P450 2D6. Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har betareceptorblockerande egenskaper.

Verapamil: I kombination med betareceptorblockerare (har här beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och hypotoni. Verapamil och betablockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

Följande kombinationer med Metoprolol Teva kan kräva dosanpassning:

Amiodaron: En fallrapport tyder på att patienter behandlade med amiodaron kan få svår sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (cirka 50 dagar) vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Klass I-antiarytmika: Klass I-antiarytmika och betareceptorblockerare har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid sjuka sinus-syndromet 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 betareceptorblockerande 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 (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP2D6 samtidigt som metoprolols effekter förstärks.

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

Diltiazem: Diltiazem och betareceptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Svår bradykardi har observerats (kasuistiker) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

Adrenalin: Ett dussintal rapporter finns om svår hypertoni och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva betareceptorblockerare (bl.a. pindolol och propranolol) som fått adrenalin. Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att adrenalin administrerat som lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva betareceptorblockerare.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propanol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen. Betareceptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

Kinidin: Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos s.k. snabba hydroxylerare (drygt 90 % i Sverige) med signifikant stegrade plasmavärden och ökad betablockad som följd. Motsvarande reaktion torde kunna förekomma med andra betablockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2D6).

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Om kombinationsbehandling med klonidin ska avslutas ska betablockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

Rifampicin: Rifampicin kan inducera metabolismen av metoprolol med sänkta plasmahalter som följd.

Patienter som behandlas samtidigt med metoprolol och andra betareceptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter som behandlas med betareceptorblockerare. Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får behandling med betablockerare. Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Metoprolol Teva ska ges under graviditet endast om det är absolut nödvändigt. I allmänhet reducerar betareceptorblockerare placentas perfusion vilket är associerad med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och för tidig födsel. Därför rekommenderar man lämplig övervakning av gravida kvinnor som behandlas med metoprolol samt deras foster. Betareceptorblockerare kan ge upphov till bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Under sista trimestern och i samband med partus bör därför dessa preparat förskrivas med beaktande av ovanstående. Metoprolol Teva bör gradvis utsättas 48–72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt bör det nyfödda barnet övervakas under 48–72 timmar post partum för tecken och symtom på betablockad (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Amning
Metoprolol koncentreras i bröstmjölk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet förefaller vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet. Det ammade barnet bör dock observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandling med Metoprolol Teva bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10 % av patienterna och är oftast dosrelaterade.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:
Mycket vanliga (≥ 1/10)
Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥1/10 000, < 1/1 000	Ingen känd frekvens

Blodet och lymfsystemet				Trombocytopeni.	
Metabolism och nutrition			Viktökning.		
Psykiska störningar			Sömnstörningar, mardrömmar, depression,	Minnesstörningar, förvirring, nervositet, ångest, hallucinationer.	Nedsatt koncentrationsförmåga
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet	Huvudvärk, yrsel.	Parestesi.	Smakförändringar	
Ögon				Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.	Konjunktivit-liknande symtom
Öron och balansorgan				Tinnitus.	
Hjärtat		Bradykardi, palpitationer.	Bröstsmärtor, tillfällig förvärring av hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt.	Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier.	
Blodkärl		Perifert kalla extremiteter.			Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Andfåddhet vid ansträngning.	Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller kronisk astma.		Rinit
Magtarmkanalen		Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.			Muntorrhet.
Lever och gallvägar				Förhöjda transaminaser.	Hepatit
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighetsreaktion från huden.	Hyperhidros, håravfall, förvärrad psoriasis,	

				ljuskänslighet.	
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelkramper, artralgi.
Reproduktions-organ och bröstkörtel				Reversibel libidostörning.	
Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället			Ödem		
Undersökningar			Viktökning		

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet: 7,5 g till vuxen gav letal intoxikation. 100 mg till 5-åring gav efter ventrikeltömning inga symtom. 450 mg till 12-åring samt 1,4 g till vuxen gav måttlig intoxikation, 2,5 g till vuxen gav allvarlig intoxikation, 7,5 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom: Hjärt-kärlsymtomen är viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn, kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block I–III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, hypotoni, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock. Andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, förvirring, medvetslöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, eventuellt esofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi. Njurpåverkan. Övergående symtom på myasteni. Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva läkemedel, kinidin eller barbiturater kan förvärra patientens tillstånd. De första tecknen på överdosering kan ses 20 minuter till 2 timmar efter intag.

Behandling:
Vård ska ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.
Om befogat kan ventrikelsköljning och/eller aktivt kol ges.
Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsrubbningar.
Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös infusion av glukagon), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av α_1-receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca^{2+} kan också övervägas.
Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Överväg pacemaker. Vid hjärtstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.
Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en $beta_1$-selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats $beta_1$-receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka $beta_2$-receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för Metoprolol Teva är dosberoende, men då den maximala plasmakoncentrationen för denna beredning är betydligt lägre än för samma dos av vanliga tabletter uppnås en högre grad av $beta_1$-selektivitet med Metoprolol Teva depottablett.

Metoprolol saknar betastimulerande effekt och har milda membranstimulerande effekter. Beta-receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk stress och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre sammandragande effekt på bronkialmuskulaturen än icke-selektiva betablockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan signifikant obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med $beta_2$-receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t.ex. takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och normalisering av blodsockernivåerna sker snabbare än för icke-selektiva betareceptorblockerare.

Vid hypertoni ger Metoprolol Teva en signifikant blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym. Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos personer med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer inte.

Pediatrisk population
I en 4-veckors studie med 144 pediatriska patienter (6 till 16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprolol visats sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg med dosen 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg med dosen 1,0 mg/kg (p=0,027) och 6,3 mmHg med dosen 2,0 mg/kg (p=0,049), med en maximal dos på 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg med placebo.
För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017), respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium eller etnicitet.

Effekt vid kronisk hjärtsvikt: I MERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II–IV) och sänkt ejektionsfraktion (< 0,40) har Metoprolol Teva visats ge ökad överlevnad och minskat behov av sjukhusvård. Under långtidsbehandling upplever patienterna en generell symtomförbättring (New York Heart Association class och Overall Treatment Evaluation score).

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

Vid takyarytmier blockerar Metoprolol Teva effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och därmed erhålles en lägre hjärtfrekvens framför allt genom minskad automaticitet i pacemakercellerna, men också genom förlängd supraventrikulär överledningstid. Metoprolol minskar risken för reinfarkt och hjärtdöd, speciellt plötslig död efter hjärtinfarkt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I Metoprolol Teva har metoprololsuccinat formen av mikroinkapslade granulatkorn som vart och ett utgör en depotenhet. Varje enskilt korn är överdraget med en polymerfilm som styr frisättningen av läkemedlet. Tabletten löser sig snabbt i kontakt med vätska, varvid de dragerade kornen fördelas över en stor yta av gastrointestinalkanalen. Frisättningen är oberoende av den omgivande vätskans pH och sker med relativt konstant hastighet under cirka 20 timmar. Denna beredningsform medför en jämn plasmakoncentration och effektduration över 24 timmar.

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Sockersfärer (innehåller sackaros och majsstärkelse)
Makrogol
Etylakrylatmetylmetakrylatkopolymer
Talk
Povidon
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri.

Tablettdragering:
Hypromellos
Talk
Makrogol
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (Al/Al)
Metoprolol Teva 25 mg depottablett
14, 28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottabletter.
Metoprolol Teva 50 mg depottablett
28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottabletter.
Metoprolol Teva 100 mg depottablett
28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 depottabletter.
Metoprolol Teva 200 mg depottablett
28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, depottabletter.

Burk (HDPE) med skruvlock (PP)
30, 60, 100, 250, 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 26606
50 mg: 26607
100 mg: 26608
200 mg: 26609

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-03-27/2014-01-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-13