

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDELTS NAMN

SelokenZOC 25 mg depottablett  
SelokenZOC 50 mg depottablett  
SelokenZOC 100 mg depottablett  
SelokenZOC 200 mg depottablett

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*1 depottablett innehåller: 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg respektive 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg, 50 mg, 100 mg respektive 200 mg metoprololtartrat.*

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELFORM

Depottablett

*Depottabletter 25 mg:* Vita, ovala med en storlek på 5,5 mm × 10,5 mm, med skåra, märkta A/β.

*Depottabletter 50 mg:* Vita, runda med en diameter på 9 mm, med skåra, märkta A/mO. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

*Depottabletter 100 mg:* Vita, runda med en diameter på 10 mm, med skåra, märkta A/mS. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

*Depottabletter 200 mg:* Vita, ovala med en storlek på 8,5 mm × 17 mm, med skåra, märkta A/mY. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna

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

##### Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

Behandling av hypertoni.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

SelokenZOC depottabletter ges en gång per dygn, företrädesvis på morgonen. Depottabletterna är delbara. De får ej tuggas eller krossas. Tabletterna skall sväljas tillsammans med minst ett halvt glas vätska. Samtidigt intag av föda påverkar ej biotillgängligheten.

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

### *Hypertoni*

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

### *Angina pectoris*

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

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

### *Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass II*

Rekommenderad startdos de två första veckorna är 25 mg en gång dagligen. Efter två veckor kan dosen ökas till 50 mg en gång dagligen och därefter kan den dubblas varannan vecka och 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 (1/2 tablett à 25 mg) givet en gång dagligen. Dosen bör avpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant eftersom förvärrade hjärtsviktssymtom kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1-2 veckor kan dosen ökas till 25 mg givet en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 50 mg givet en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubbling av dosen ske varannan vecka upp till en maximal dos av 200 mg dagligen.

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

### *Arytmier*

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

### *Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt*

Som underhållsdos ges 200 mg en gång dagligen.

### *Palpitationsbesvär 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 ej 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 gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. shunt-opererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs.

### *Pediatrik population*

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

Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg dock högst 50 mg dagligen, anpassad till tillgänglig tablettstyrka. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 2,0 mg/kg. Doser över 200 mg per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid behandling av barn under 6 år har inte studerats.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Kardiogen chock.
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- AV-block av grad II och III.
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension), och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med beta-receptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotension. Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens <45 slag/minut, P-Q intervall >0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck <100 mm Hg.
- Vid indikationen hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mm Hg omvärderas innan behandling initieras.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra beta-blockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Intravenös administrering av verapamil ska inte ges till patienter som behandlas med beta-blockerare.

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

Hos patienter med Prinzmetals angina kan antalet och omfattningen av angina-anfall öka, vilket beror på alfa-receptormedierad sammandragning av kranskärlen. Icke selektiva beta-blockerare skall därför inte användas för dessa patienter. Beta<sub>1</sub>-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta<sub>2</sub>-stimulerare behöva ökas.

Behandling med SelokenZOC kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke selektiva beta-receptorblockare.

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

Behandling med beta-blockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger ej alltid förväntad terapeutisk effekt. Om SelokenZOC ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfa-blockerare.

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

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

Plötsligt utsättande av beta-blockad, framför allt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av SelokenZOC bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor, då dosen halveras stegvis, till slutdosen då en tablett à 25 mg 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 står på SelokenZOC. Det rekommenderas inte att sätta ut beta-blockerarbehandling 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metoprolol är ett CYP2D6-substrat. Läkemedel som hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på hämmare av CYP2D6 är kinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättning av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med SelokenZOC kan dosen SelokenZOC behöva sänkas

*Följande kombinationer med SelokenZOC bör undvikas:*

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

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

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

*Följande kombinationer med SelokenZOC kan kräva dosanpassning:*

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

*Klass I-antiarytmika:* Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

*Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID):* Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

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

*Digitalisglykosider:* Digitalisglykosider i förbindelse med betareceptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

*Diltiazem:* Diltiazem och beta-receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Uttalad bradykardi har observerats (kasuistiker) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

*Epinefrin:* Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som tillförts epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva beta-receptorblockerare.

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

*Kinidin:* Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos sk snabba hydroxylerare (drygt 90% i Sverige) med kraftigt stegrade plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra beta-blockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2 D6).

*Klonidin:* Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av beta-blockerare. Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska beta-blockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

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

Patienter som behandlas samtidigt med metoprolol och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter, som behandlas med beta-receptorblockerare. Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får beta-blockerare.

Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

##### Amning

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

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

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandlingen med SelokenZOC bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

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

Biverkningar, relaterade till metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Blodet och lymfsystemet

*Sällsynta* Trombocytopeni.

##### Psykiska störningar

*Mindre vanliga* Depressioner, mardrömmar, sömnstörningar.

*Sällsynta* Minnesstörningar, konfusion, hallucinationer, nervositet, oro.

*Ingen känd frekvens* Nedsatt koncentrationsförmåga.

##### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanliga* Trötthet.

*Vanliga* Yrsel, huvudvärk.

*Mindre vanliga* Parestesier.

*Sällsynta* Smakförändringar.

*Ingen känd frekvens* Muskelkramper

Ögon <i>Sällsynta</i>	Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Konjunktivit liknande symptom
Öron och balansorgan <i>Sällsynta</i>	Tinnitus.
Hjärtat <i>Vanliga</i>	Perifer kyla i extremiteter, bradykardi, palpitationer.
<i>Mindre vanliga</i>	Övergående försämring av hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut myokardiell infarkt.
<i>Sällsynta</i>	Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Vanliga</i>	Andfåddhet vid ansträngning.
<i>Mindre vanliga</i>	Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Rinit.
Magtarmkanalen <i>Vanliga</i>	Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Muntorrhet.
Lever och gallvägar <i>Sällsynta</i>	Transaminasstegring.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hepatit.
Hud och subkutan vävnad <i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighetsreaktion från huden.
<i>Sällsynta</i>	Förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall.
Muskuloskeletala systemet och bindväv <i>Ingen känd frekvens</i>	Artralgi.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel <i>Sällsynta</i>	Reversibel libidostörning.
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället <i>Mindre vanliga</i>	Bröstsmärtor, ödem, viktökning.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

### *Toxicitet*

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

### *Symtom*

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

### *Behandling*

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

Om befogat kan ventrikelsköljning och/eller aktivt kol ges.

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

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

Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Eventuellt pacemaker. Vid cirkulationsstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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



Metoprolol är en beta<sub>1</sub>-selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats beta<sub>1</sub>-receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka beta<sub>2</sub>-receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för SelokenZOC 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<sub>1</sub>-selektivitet med ZOC-beredningen.

Metoprolol saknar beta-stimulerande effekt och har ringa membranstimulerande effekt. Beta-receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva beta-blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med beta<sub>2</sub>-receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva beta-blockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t.ex. takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och blodsockernivåns återgång till det normala sker snabbare än för icke selektiva beta-receptorblockerare.

Vid hypertoni ger SelokenZOC en uttalad blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym.

#### *Pediatrisk population*

I en fyra veckors studie med 144 patienter mellan 6 och 16 år med essentiell hypertoni minskade SelokenZOC placebo-korrigerat systoliskt blodtryck efter doser på 1,0 och 2,0 mg/kg med 4-6 mmHg. Diastoliskt tryck visade en placebo-korrigerad minskning för den högre dosen på 5 mmHg och en dosberoende minskning för 0,2, 1,0 och 2,0 mg/kg. Inga synbara skillnader beroende på ålder, Tanner stadium (pubertetsutveckling) eller ras observerades.

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

Effekt vid kronisk hjärtsvikt: I MERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II-IV) och sänkt ejektionsfraktion ( $\leq 0,40$ ), har SelokenZOC 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 SelokenZOC ökar ejektionsfraktionen och minskar vänsterkammarens slutsystoliska och slutdiastoliska volym.

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Metoprolols farmakokinetik hos barn och ungdomar med hypertoni mellan 6 och 17 år liknar den hos vuxna. Clearance av oralt tillförd metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metoprolol har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. Relevant information för förskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

# 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

## 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, paraffin, makrogol, vattenfri icke-kolloidal kiseldioxid, natriumstearylfumarat, titandioxid (E 171).

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

*Blister (aluminium/PVC/PVDC eller PVC):*

Depottabletter 25 mg (28 st)

Depottabletter 50 mg (28 st, 98 st)

Depottabletter 100 mg (28 st, 98 st)

Depottabletter 200 mg (98 st)

*Endosförpackning (aluminium/PVC/PVDC eller PVC):*

Depottabletter 25 mg (50 st)

Depottabletter 50 mg (50 st)

Depottabletter 100 mg (50 st)

*Tablettburk (HDPE):*

Depottabletter 25 mg (30 st, 100 st)

Depottabletter 50 mg (100 st)

Depottabletter 100 mg (100 st)

*Tablettburk (HDPE) för dosdispensering:*

Depottabletter 25 mg (1000 st)

Depottabletter 50 mg (1000 st)

Depottabletter 100 mg (500 st)

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej relevant.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje

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

*Depottabletter 25 mg:* 16016

*Depottabletter 50 mg:* 10786

*Depottabletter 100 mg:* 10490

*Depottabletter 200 mg:* 10491

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

*Depottabletter 25 mg:* 2000-07-21/2010-09-08

*Depottabletter 50 mg:* 1988-04-29/2010-09-08

*Depottabletter 100 mg:* 1986-12-12/2010-09-08

*Depottabletter 200 mg:* 1986-12-12/2010-09-08

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

2020-11-16