

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Selo-Zok 25 mg depottabletter
Selo-Zok 50 mg depottabletter
Selo-Zok 100 mg depottabletter
Selo-Zok 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: 1 depottablett inneholder: metoprololsuksinat 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg eller 190 mg tilsvarende metoprololtartrat 25 mg, 50 mg, 100 mg eller 200 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Depottabletter 25 mg: Hvite til gråhvite, ovale på 5,5 mm x 10,5 mm, med delestrek på begge sider, merket A/b på den ene siden. Depottabletten kan deles i like doser.

Depottabletter 50 mg: Hvite til gråhvite, runde med diameter på 9 mm, med delestrek på den ene siden og merket A/mO på andre siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge depottabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Depottabletter 100 mg: Hvite til gråhvite, runde med diameter på 10 mm, med delestrek på den ene siden og merket A/mS på andre siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge depottabletten, og ikke for å dele den i like doser.

Depottabletter 200 mg: Hvite til gråhvite, ovale på 8,5 mm x 17 mm, med delestrek og merket A/mY på den ene siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge depottabletten, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris. Tilleggsbehandling ved hjertesvikt. Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Arytmier. Migreneprofylakse. Hypertyreose (symptomatisk behandling).

Barn og ungdom i alderen 6-18 år
Behandling av hypertensjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Individuell dosering og lavest mulig vedlikeholdsdose. Dosen skal gis én gang i døgnet. Depottablettene kan deles. Må ikke tygges eller knuses. **Skal svelges sammen med minst ½ glass væske.** Kan tas med eller uten mat.

Hypertensjon

50-100 mg i døgnet. Hvis ønsket effekt uteblir, kan dosen økes opp til 200 mg/døgn, evt. kombineres med andre antihypertensiva. Før dosejustering bør behandlingen pågå i 1-3 uker for å sikre at det nye blodtryksnivået har stabilisert seg.

Angina pectoris

Hos mange pasienter vil 1 depottablett 100 mg en gang i døgnet være tilstrekkelig. Dosen kan økes opp til 200 mg i døgnet.

Hjertesvikt

Individuell dosering. Anbefalt initialdosering de to første ukene er 25 mg en gang daglig. For pasienter i NYHA-klasse III-IV kan en halvering av dosen være å foretrekke. Dosen dobles hver annen uke opp til høyeste tolererte dose (maks 200 mg) en gang daglig. Ved hver økning av dose bør pasienten evalueres med hensyn til tolerabilitet. Ved hypotensjon kan reduksjon av ledsagende behandling være nødvendig. Initial hypotensjon betyr ikke nødvendigvis at dosen ikke tolereres, men pasienten bør holdes på et lavere dosenivå til situasjonen er stabilisert.

Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt

1 depottablett 200 mg i døgnet.

Arytmier

1 depottablett 100 mg eller 200 mg pr. døgn. Ved behov kan dosen økes.

Migreneprofylakse

1 depottablett 100 mg eller opp til 200 mg pr. døgn.

Hjerteinfarkt

Vedlikeholdsdose etter akutt fase og behandling med injeksjonsvæske og tabletter: 1 depottablett 200 mg i døgnet.

Hypertyreose

Vanlig dosering er 150-200 mg pr døgn. Ved behov kan dosen økes.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er vanligvis ikke nødvendig for pasienter med levercirrose pga. metoprolol sin lave grad av proteinbinding (5-10 %). Når det er tegn på alvorlig nedsatt leverfunksjon (for eksempel ved shuntopererte pasienter) bør dosereduksjon vurderes.

Eldre

Det er ingenting som tyder på at dosejustering er nødvendig hos ellers friske eldre pasienter. Det må imidlertid utvises forsiktighet hos eldre pasienter siden et kraftig fall i blodtrykk eller puls kan medføre at blodforsyningen til vitale organer blir redusert til et utilstrekkelig nivå.

Det er ikke tilstrekkelige data for pasienter over 80 år. Dosen bør økes med forsiktighet.

Barn og ungdom

Anbefalt startdose til hypertensive pasienter ≥ 6 år er 0,5 mg/kg Selo-Zok (0,48 mg/kg metoprololsuksinat) én gang daglig. Den administrerte dosen (mg) bør være tilnærmet lik beregnet dose (mg/kg). Hos pasienter som ikke responderer på 0,5 mg/kg kan dosen økes til 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuksinat), men må ikke overstige 50 mg (47,5 mg metoprololsuksinat). Hos pasienter som ikke responderer på 1,0 mg/kg kan dosen økes til maksimal daglig dose på 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuksinat). Doser over 200 mg (190 mg metoprololsuksinat) én gang daglig er ikke undersøkt hos barn og ungdom.

Sikkerhet og effekt av Selo-Zok hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått. Selo-Zok anbefales derfor ikke for denne aldersgruppen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet og andre β -blokkere eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Sinusknutedysfunksjon (med mindre en permanent pacemaker er satt inn) eller AV-blokk grad II og III uten pacemaker. Pasienter med ustabil eller ubehandlet hjertesvikt (lungeødem, hypoperfusjon eller hypotensjon) og pasienter med vedvarende eller periodisk inotrop behandling med β -reseptoragonist. Kardiogent sjokk. Ubehandlet feokromocytom. Alvorlig bradykardi. Alvorlig hypotensjon. Alvorlig perifer arteriell insuffisiens.

Metoprolol skal ikke gis til pasienter med mistenkt akutt hjerteinfarkt hvis hjerterytmen er < 45 bpm, P-Q-intervallet er $> 0,24$ sekunder eller det systoliske blodtrykket er < 100 mm Hg.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Intravenøs administrering av kalsiumantagonister av verapamil-typen skal ikke gis til pasienter som behandles med β -blokkere.

Bruk av β -blokkere innebærer fare for å utløse eller forverre hjertesvikt. Ved hjertesvikt må myokardiets kontraktilitet opprettholdes og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraktilkraft, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn på utvikling av hjertesvikt. β -blokkere kan brukes med forsiktighet ved kompensert hjertesvikt. β -blokkere har negativ inotrop effekt, men påvirker ikke den positive inotrope effekten av digitalis. Ved hjerteblokk, grad I må β -blokkere brukes med forsiktighet på grunn av sin negative effekt på overledningstid. Dosejustering må finne sted ved symptomgivende bradykardi.

Hos pasienter med Prinzmetals angina kan β -blokkerbetinget demaskering av α -mediert koronar vasokonstriksjon føre til økt antall og hyppighet av anfall. β_1 -selektive blokkere kan brukes med forsiktighet hos slike pasienter, men med størst mulig forsiktighet, da β_1 -selektiviteten ikke er absolutt.

Kan brukes med forsiktighet hos pasienter med obstruktiv lungesykdom. Økt luftveismotstand hos astmatikere kan ikke utelukkes. Hos pasienter som bruker β_2 -agonister kan dosejustering være nødvendig. Ved økt luftveismotstand bør β -blokkeren seponeres. Bronkospasme forårsaket av β -blokkere kan vanligvis reverseres med en β_2 -agonist (f.eks. terbutalin).

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert eller vanskelig innstillbar diabetes mellitus. β -blokkere kan maskere tegn på hypoglykemi (takykardi og tremor). β_1 -selektive blokkere påvirker karbohydratmetabolismen i mindre grad enn ikke-selektive blokkere og det er derfor mindre sannsynlighet for forsinket normalisering av blodsukker etter hypoglykemi.

β -blokkere kan maskere tegn på tyreotoksikose, men tyreoidfunksjonsprøver endres ikke.

Hos β -blokkerte pasienter med anafylaktisk reaksjon på ulike allergener kan den anafylaktiske reaksjonen forsterkes. Adrenalin i vanlige doser vil i slike tilfeller ikke alltid gi den ventede effekt.

β -blokkere kan forverre arteriell insuffisiens (sentral, perifer, Raynauds syndrom og claudicatio intermittens), psoriasis og Myasthenia gravis.

Når metoprolol forskrives til en pasient med kjent feokromocytom, bør en α -blokker gis samtidig.

Forsiktighet bør utvises ved metabolsk acidose.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika eller kalsiumantagonister (se pkt. 4.5).

Før operasjon bør anestesilegen informeres om at pasienten står på metoprolol. Det anbefales ikke å seponere β -blokker behandling hos pasienter som skal opereres.

Pasienter som gjennomgår ikke-kardiell kirurgi og som har risiko for kardiovaskulære hendelser bør ikke få en høy oppstartsdose metoprolol, da slik behandling har gitt bradykardi, hypotensjon og slag inkludert dødsfall.

Ved oral behandling bør brå seponering av legemiddelet unngås. Dette gjelder spesielt for høyrisikopasienter. Hvis behandlingen må avsluttes bør dette, hvis mulig, gjøres gradvis. De fleste pasienter kan seponere behandling i løpet av en periode på 14 dager. Dette kan gjøres ved gradvis nedtrapping av dosen til 12,5 mg en gang daglig (en halv 25 mg tablett).

Sluttdosen bør gis minst fire dager før avsluttet behandling. Om symptomer oppstår, anbefales en mer langsom seponering.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver depottablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Økt risiko for myokarddepresjon ved kombinasjon med klasse I antiarytmika (f.eks. disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse III antiarytmika).

Fare for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil, diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved overføring fra en kalsiumantagonist til en β -blokker eller omvendt må ny intravenøs terapi ikke startes før det er gått minst 48 timer etter seponering av den tidligere behandlingen.

Samtidig behandling med kalsiumantagonister som er dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan gi økt risiko for hypotensjon og kan føre til hjertesvikt hos pasienter med latent kardial insuffisiens.

Digitalisglykosider i kombinasjon med β -blokkere kan øke atriventrikular overledningstid og gi bradykardi.

β -blokkere kan gi økt risiko for hypoglykemi hos diabetikere og maskere symptomer på hypoglykemi som takykardi og tremor samt forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi, gjelder særlig ikke-selektive β -blokkere. Dosejustering av perorale antidiabetika og insulin kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker β -blokkere. β -blokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi, men kan føre til nedsettelse av den reflektoriske takykardi og øke risikoen for hypotensjon ved anestesi. Ved valg av anestetikum bør det velges et middel med minst mulig grad av negativ inotrop effekt. Hjertefunksjonen må overvåkes nøye og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med intravenøs administrering av atropin, 1-2 mg intravenøst (seponering før kirurgisk inngrep, se pkt. 4.4).

Ved seponering hos pasienter som bruker både β -blokkere og klonidin, må β -blokkeren seponeres gradvis flere dager før klonidin seponeres. Dette for å minske den potensielle "rebound" hypertensive krise som følger av seponering av klonidin. Ved erstatning av klonidin med en β -blokker er det tilsvarende viktig å seponere klonidin gradvis og starte med β -blokkerbehandling flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinestrasehemmere kan gi økt risiko for bradykardi.

Samtidig behandling med α -stimulerende adrenergika kan gi økt risiko for blodtrykkstigning (f.eks. fenylpropanolamin og adrenalin) mens samtidig behandling med β -stimulerende adrenergika gir gjensidig redusert effekt (antidot effekt).

I spesielle tilfeller, når adrenalin administreres til pasienter som tar β -blokkere, vil kardioselektive β -blokkere interfare mye mindre med kontroll av blodtrykket enn ikke-selektive β -blokkere.

Samtidig bruk av enkelte prostaglandinsyntetasehemmere (NSAID) som f.eks. indometacin og ibuprofen kan redusere den blodtrykkssenkende effekten av β -blokkere.

Steroider kan gi nedsatt blodtrykkssenkende effekt av β -blokkere.

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan gi økt risiko for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Forsterket blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig behandling med f.eks. α -blokkere, nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som f.eks. klorpromazin) og antidepressiva (tricykliske, og de fleste SSRI).

Metoprolol metaboliseres via CYP2D6, som også metaboliserer en rekke andre legemidler. Gitt samtidig kan disse kompetitivt påvirke hverandres metabolisme. Plasmakonsentrasjonen av metoprolol kan øke ved samtidig administrering av for eksempel antiarytmika, første generasjon antihistaminer, H_2 -blokkere, antidepressiva, antipsykotika og COX₂-hemmere. Plasmakonsentrasjonen av metoprolol kan reduseres av rifampicin og økes av alkohol og hydralazin.

Pasienter som får samtidig behandling med sympatisk ganglieblokkerende middel, andre β -blokkere (for eksempel øyedråper) eller monoaminooksidase (MAO)-hemmere bør kontrolleres nøye.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

β -blokkere skal bare brukes hvis fordelene av bruken oppveier risikoen for fosteret.

Graviditet

Generelt reduserer β -blokkere perfusjonen av placenta. Dette har vært assosiert med vekstreduksjon, intrauterin død, abort og prematur fødsel. Det anbefales derfor at gravide, som behandles med metoprolol, gjennomgår tilstrekkelig maternoføtal monitorering. β -blokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet og bradykardi hos foster og det nyfødte barnet. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi samt hindret respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerte og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter partus. Barnet bør derfor overvåkes 48-72 timer etter fødsel, spesielt hvis β -blokkere ikke har vært

seponert 2-3 dager før fødsel. β -blokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrøm, redusert fostervekst, forsinket forbeining og økt føtal og postnatal dødelighet.

Amming

Metoprolol går over i morsmelk i konsentrasjoner som er tre ganger morens plasma. Risikoen for bivirkninger hos barn som ammes synes å være lav når man tar terapeutiske doser av metoprolol. Barnet bør observeres for tegn på β -blokade.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienter bør informeres om at Selo-Zok kan gi bivirkninger som svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, og at dette kan nedsette reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Selo-Zok tolereres godt, og bivirkninger er vanligvis milde og forbigående.

Følgende definisjon på frekvens er benyttet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse og frekvens

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Sjeldne:

Svært sjeldne:

Symptomer

Rhinitt

Gangren hos pasienter med kjent alvorlig perifer sirkulatorisk forstyrrelse

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne:

Thrombocytopenia

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige:

Sjeldne:

Svært sjeldne:

Depresjon, søvnforstyrrelser, mareritt

Nervøsitet, engstelse,

forvirring, hallusinasjoner

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:

Mindre vanlige:

Svært sjeldne:

Posturale forstyrrelser (meget sjelden med synkope), svimmelhet, hodepine

Parestesier, nedsatt konsentrasjon

Hukommelsestap, hukommelsessvikt, smaksforstyrrelser

Øyesykdommer

Sjeldne:

Synsforstyrrelser, tørre og/eller irriterte øyne, konjunktivitt

Sykdommer i øre og labyrint

Svært sjeldne:

Øresus

Hjertesykdommer

Vanlige:

Mindre vanlige:

Bradykardi, palpitasjoner

Forbigående forverring av hjertesviktsymptomer, kardiogent sjokk hos pasienter med akutt

Organklasse og frekvens

Sjeldne:

Symptomer

hjerteinfarkt, AV blokk I
Ledningsforstyrrelser, arytmier

Karsykdommer

Vanlige:

Kalde hender og føtter

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige:

Dyspné ved anstrengelse

Mindre vanlige:

Bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige:

Kvalme, magesmerter, diaré, forstoppelse

Mindre vanlige:

Brekninger

Sjeldne:

Munntørrhet

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne:

Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige:

Utslett (som urticaria psoriasisform og dystrofiske hudlesjoner), økt svetting

Sjeldne:

Hårtap,

Svært sjeldne:

fotosensitivitetsreaksjoner, forverret psoriasis

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige:

Muskelkramper

Svært sjeldne:

Artralgi

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne:

Impotens, seksuell dysfunksjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige:

Tretthet

Mindre vanlige:

Ødem, prekordial smerte

Undersøkelser

Mindre vanlige:

Vektøkning

Sjeldne:

Avvik i leverfunksjonstester

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på overdose kan inkludere hypotensjon, hjertesvikt, bradykardi og bradyarytmi, forstyrrelse i hjertets ledningssystem, bronkospasme, nedsatt bevissthet (eller koma), kvalme, oppkast og cyanose.

Samtidig inntak av alkohol, antihypertensiva, kinidin eller barbiturater kan forsterke symptomene. De første tegn på overdosering observeres 20 min. til 2 timer etter inntak.

Behandling

Behandling bør utføres på en avdeling som kan utføre nødvendig støttende behandling, monitorering og overvåkning.

Dersom det ansees som nyttig kan ventrikkeltømming og/eller administrering av aktivt kull utføres.

Atropin, legemidler som stimulerer binyrebarken eller pacemaker for å behandle bradykardi og forstyrrelser i ledningssystemet.

Hypotensjon, akutt hjertesvikt og sjokk kan behandles med passende økning av volum, glukagoninjeksjon (etterfulgt av en intravenøs infusjon med glukagon, om nødvendig), injeksjon med legemiddel som stimulerer binyrebarken som f.eks. dobutamin med tillegg av α_1 -reseptoragonist dersom det foreligger vasodilatasjon. Intravenøs bruk av Ca^{2+} kan også vurderes.

Bronkospasme kan vanligvis reverseres med en bronkodilator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: β -blokker, selektiv, ATC-kode: C07A B02

Metoprolol har en ikke-signifikant effekt på membran-stabilisering og viser ingen agonist aktivitet.

Metoprolol reduserer eller hemmer katekolaminenes (frigjøres ved fysisk og psykisk stress) agonistiske effekt på hjertet. Dette fører til at den vanlige økningen i hjerterefrekvens, hjertets arbeidsmengde og kontraktilitet, og blodtrykk, som er en følge av akutt økning i katekolaminer, blir redusert av metoprolol.

Ved høye nivåer av endogent adrenalin interferer metoprolol mye mindre med blodtrykket enn ikke-selektive β -blokkere.

Metoprolol kan, hvis ønskelig, gis i kombinasjon med en β_2 -agonist til pasienter med symptomer på obstruktiv pulmonær sykdom. Når metoprolol gis i terapeutiske doser sammen med en β_2 -agonist interferer metoprolol mindre med β_2 -mediert bronkodilatasjon enn ikke-selektive β -blokkere.

Selo-Zok gir en jevn plasmakonsentrasjonstid og virkning (β_1 -blokkade) i 24 timer sammenlignet med konvensjonelle tablettutforminger med β_1 -selektive blokkere.

Metoprolol interferer mindre med insulinfrigjøring og karbohydratmetabolisme enn ikke-selektive β -blokkere.

Metoprolol påvirker kardiovaskulær reaksjon på hypoglykemi i betydelig mindre grad enn ikke-selektive β -blokkere.

Korttidsstudier har vist at metoprolol kan gi en liten økning av triglyserider og en senkning av frie fettsyrer i blodet. I noen tilfeller ble det observert en senkning i HDL-fraksjonen, men mindre enn ved bruk av ikke-selektive β -blokkere. Det ble imidlertid funnet signifikant reduksjon i total serum kolesterol nivåer i en studie som gikk over flere år.

Effekt ved hypertoni

Metoprolol senker høyt blodtrykk både i stående og liggende stilling. En kortvarig (noen få timer) og klinisk ubetydelig økning i perifer resistans kan observeres etter iverksetting av behandling med metoprolol. Ved langvarig behandling kan total perifer resistans reduseres, på grunn av reversering av hypertrofi i arterielle motstandsårer. Langvarig antihypertensiv behandling med metoprolol har også vist seg å redusere venstre ventrikulære hypertrofi og forbedre venstre ventrikulære diastolisk funksjon og venstre ventrikulære fylling.

Hos menn med mild til moderat hypertensjon har metoprolol vist risikoreduksjon for å dø av en kardiovaskulær sykdom. Dette skyldes hovedsakelig risikoreduksjon for plutselig kardiovaskulær død, fatal og ikke-fatal hjerteinfarkt og slag.

Barn og ungdom

I en 4-ukers studie av 144 pediatrike pasienter (6 til 16 år) med primær essensiell hypertensjon har Selo-Zok vist å redusere systolisk blodtrykk med 5,2 mmHg ved 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg ved 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) og 6,3 mmHg ved 2,0 mg/kg doser ($p = 0,049$), til et maksimum på 200 mg/dag sammenlignet med 1,9 mmHg for placebo. For diastolisk blodtrykk var reduksjonen på henholdsvis 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) og 2,1 mmHg. Ingen tydelige forskjeller i blodtryksreduksjon er observert basert på alder, Tanner-stadium eller rase.

Effekt ved hjertesvikt

Hos pasienter med symptomer på hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV) og nedsatt ejectivesjonsfraksjon ($< 0,40$) er metoprolol vist å øke overlevelse, redusere antall sykehusinnleggelser relatert til forverret hjertesvikt og redusere antall liggedager. Majoriteten av pasientene inkludert i studiene hadde hjertesvikt i NYHA klasse II og III, mens få pasienter med NYHA klasse IV var inkludert i studiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Langsomme og forlenget absorpsjon i forhold til vanlige tabletter. Den langsomme absorpsjonen medfører en nedsatt biologisk tilgjengelighet i forhold til vanlige tabletter uten konsekvenser for den kliniske effekt. Absorpsjonen etter peroral tilførsel er fullstendig og substansen opptas i hele magetarmkanalen, til og med i kolon. Absorpsjonen øker noe ved samtidig inntak av mat. Biotilgjengeligheten for Selo-Zok er 30-40 %.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er 5,6 l/kg. Proteinbindingen er ca. 5-10 %. Lavere maksimalkonsentrasjoner, jevnere og tilnærmet konstant plasmakonsentrasjon under hele døgnet i forhold til konvensjonelle tabletter. Depottabletten består av flere hundre kuler med metoprolol succinat. Hver kule er belagt med en polymermembran som styrer hastigheten på utløsningen av metoprolol. Depottabletten løses hurtig og etter inntak og kulene spres i gastrointestinalkanalen og utløser metoprolol kontinuerlig i ca. 20 timer. Utløsningshastigheten er uavhengig av fysiologiske faktorer som pH, mat og peristaltikk. Halveringstiden er ca. 3,5 timer, og derved oppnås en jevn metoprolol-plasmakonsentrasjon over et doseringsintervall på 24 timer. Fordeles hurtig til vev.

Biotransformasjon

Metaboliseres i lever hovedsakelig via CYP2D6. Metoprolol har moderat første-passasje metabolisme. Tre hovedmetabolitter er identifisert, men ingen av den har β -blokkerende effekt av klinisk betydning.

Eliminasjon

Som regel gjenfinnes over 95 % av en oral dose i urinen. Ca. 5 % av administrert dose utskilles uendret i urinen, dette tallet er så høyt som 30 % i enkelttilfeller. Total clearancehastighet er ca. 1 liter/minutt.

Pasientfaktorer

Metoprolols farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke av alder. Den systemiske biotilgjengeligheten og eliminasjonen for metoprolol er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av dens lave proteinbinding, påvirkes metoprolols farmakokinetiske egenskaper lite av nedsatt leverfunksjon, og dosereduksjon er normalt ikke nødvendig. Hos pasienter med alvorlig levercirrhose og en porta-cava-shunt, kan biotilgjengeligheten for metoprolol øke og total clearance reduseres, og en reduksjon av dosen bør vurderes.

Den farmakokinetiske profilen til metoprolol hos pediatrike pasienter med høyt blodtrykk i alderen 6-17 år tilsvarer farmakokinetikken som tidligere er beskrevet for voksne. Clearance av peroralt metoprolol (CL/F) økte lineært med kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Etylcellulose, hydroksypropylcellulose, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, parafin, makrogol, silika, natriumstearylfumarat, titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Depottabletter 25 mg: Kalenderpakning 14 stk og 28 stk og endosepakning 50 x 1 stk.

Depottabletter 50 mg: Kalenderpakning 28 stk og 98 stk og endosepakning 50 x 1 stk.

Depottabletter 100 mg: Kalenderpakning 28 stk og 98 stk og endosepakning 50 x 1 stk. Plastboks 250 stk.

Depottabletter 200 mg: Kalenderpakning 98 stk og endosepakning 50 x 1 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENS NUMMER (NUMRE)

25 mg: MT-nr.: 99-6713
50 mg: MT-nr.: 7690
100 mg: MT-nr.: 7196
200 mg: MT-nr.: 7197

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 mg: 13. desember 2000
50 mg: 20. november 1991
100 mg: 10. august 1987
200 mg: 10. august 1987

Dato for siste fornyelse: 25 mg: 14. september 2010
50 mg: 14. september 2010
100 mg: 14. september 2010
200 mg: 14. september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

05.05.2022