

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metoprolol Sandoz 25 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 50 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 100 mg depottabletter
Metoprolol Sandoz 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 23,75 mg metoprololsuksinat tilsvarende 25 mg metoprololtartrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver depottablett inneholder opptil 9,31 mg sukrose, opptil 0,51 mg glukose og 4,45 mg laktose (som monohydrat).

Hver depottablett inneholder 47,5 mg metoprololsuksinat tilsvarende 50 mg metoprololtartrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver depottablett inneholder opptil 18,63 mg sukrose, opptil 1,02 mg glukose og 7,18 mg laktose (som monohydrat).

Hver depottablett inneholder 95 mg metoprololsuksinat tilsvarende 100 mg metoprololtartrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver depottablett inneholder opptil 37,25 mg sukrose, opptil 2,04 mg glukose og 7,11 mg laktose (som monohydrat).

Hver depottablett inneholder 190 mg metoprololsuksinat tilsvarende 200 mg metoprololtartrat.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver depottablett inneholder opptil 74,51 mg sukrose, opptil 4,07 mg glukose og 10,26 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

25 mg, 50 mg og 200 mg depottabletter:

Hvit, avlang tablett, delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like doser.

100 mg depottabletter:

Lys gul, avlang tablett, delestrek på begge sider

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Hypertensjon
- Angina pectoris
- Hjerterytmier, spesielt supraventrikulær takykardi
- Profylaktisk behandling for å forebygge hjertedød og reinfarkt etter den akutte fasen av hjerteinfarkt
- Palpitasjoner på grunn av funksjonelle hjertesykdommer
- Migreneprofylakse
- Stabil symptomatisk hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV, venstreventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %) kombinert med annen behandling for hjertesvikt (se Seksjon 5.1 Farmakodynamiske Egenskaper).

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Metoprololsuksinat tabletter bør tas én gang daglig, fortrinnsvis til frokost. Tablettene bør svelges hele eller deles, men uten at de tygges eller knuses. Tablettene bør tas med væske (minst et halvt glass).

Dosen bør justeres i henhold til følgende retningslinjer:

Hypertensjon

50 mg én gang daglig til pasienter med mild til moderat hypertensjon. Hvis nødvendig kan dosen økes til 100 – 200 mg daglig, eller man kan gi andre antihypertensiva i tillegg.

Angina pectoris

100 – 200 mg én gang daglig. Hvis nødvendig kan man legge til andre legemidler for koronar arteriesykdom.

Arytmier

100 – 200 mg én gang daglig.

Profylakse etter hjerteinfarkt

200 mg én gang daglig.

Palpitasjoner på grunn av funksjonelle hjertesykdommer

100 mg én gang daglig. Hvis nødvendig kan dosen økes til 200 mg.

Migreneprofylakse

100 – 200 mg én gang daglig.

Stabil symptomatisk hjertesvikt

Dosen metoprololsuksinat er individuell til pasienter med stabil symptomatisk hjertesvikt som kontrolleres av andre legemidler mot hjertesvikt. Anbefalt startdose for NYHA-klasse III – IV pasienter er 12,5 mg én gang daglig den første uken. Dosen kan økes til 25 mg daglig i løpet av den andre uken. Anbefalt startdose for NYHA-klasse II pasienter er 25 mg én gang daglig i de to første ukene. Dobling av dosen anbefales etter de to første ukene. Dosen økes hver annen uke opp til 200 mg daglig eller til maksimal tolererte dose. Ved langtidsbehandling bør mål-dosen settes til 200 mg daglig eller til maksimal tolererte dose. Det anbefales at behandlende lege er kjent med behandling av stabil symptomatisk hjertesvikt. Etter hver doseøkning bør pasientens tilstand sjekkes nøye. Hvis blodtrykksfall oppstår kan det bli nødvendig å redusere dosen av andre legemidler som gis samtidig. Et blodtrykksfall er ikke nødvendigvis til hinder for langtidsbehandling med metoprolol, men dosen bør reduseres inntil pasientens tilstand er stabil.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen studier hos pasienter med kronisk hjertesvikt og nedsatt nyrefunksjon. Doseøkning må derfor gjøres med spesiell forsiktighet hos slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Ved nedsatt leverfunksjon er eliminasjonen av metoprololsuksinat redusert og krever under visse omstendigheter en dosereduksjon. Det finnes ingen studier hos pasienter med kronisk hjertesvikt og svekket leverfunksjon. Doseøkning må derfor gjøres med spesiell forsiktighet hos slike pasienter.

Eldre

Det er ingen studier hos pasienter over 80 år. Dosen bør økes med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

Hypertensjon

Anbefalt startdose av metoprololsuksinat hos hypertensive pasienter over 6 år, er 0,48 mg/kg én gang daglig. Endelig dose administrert i milligram bør være nærmest mulig den beregnede dose i mg/kg. Hos pasienter som ikke responderer på 0,48 mg/kg, kan dosen av metoprololsuksinat økes til 0,95 mg/kg, men må ikke overskride 47,5 mg metoprololsuksinat. Hos pasienter som ikke responderer på 0,95 mg/kg metoprololsuksinat, kan dosen økes til en maksimal daglig dose på 1,9 mg/kg metoprololsuksinat. Doser over 190 mg metoprololsuksinat én gang daglig er ikke studert hos barn og ungdom.

Effekt og sikkerhet ved bruk hos barn under 6 år er ikke studert. Metoprolol er derfor ikke anbefalt for denne aldersgruppen.

Doseendringer eller seponering av behandling

En seponering av behandling eller doseendring må bestemmes av behandlende lege.

Behandlingsvarigheten må bestemmes av behandlende lege.

Hvis behandlingen med Metoprolol Sandoz bør avbrytes eller seponeres etter en lang bruksperiode (særlig hos pasienter med hjertesvikt, koronar hjertesykdom eller hjerteinfarkt), må dette gjøres gradvis over minst to uker, med trinnvis halvering av dosen til laveste dose, dvs. en halv Metoprolol Sandoz 25 mg depottablett, er nådd. Siste dose må tas minst fire dager før legemidlet er seponert. Ved plager skal prosedyren forsinkes. Brå seponering kan medføre en forverring av hjertesvikt med en økt risiko for plutselig hjerterelatert død eller hjerteiskemi med forverring av angina pectoris eller hjerteinfarkt, eller tilbakefall av høyt blodtrykk

4.3 Kontraindikasjoner

Metoprolol Sandoz er kontraindisert ved:

- overfølsomhet overfor metoprolol og relaterte derivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- overfølsomhet overfor andre betablokkere (krysssensitivitet mellom betablokkere kan forekomme),
- grad II og III atrioventrikulær blokk,
- ubehandlet hjertesvikt (lungeødem, nedsatt blodgjennomstrømming eller hypotensjon) og vedvarende eller periodisk behandling som gir økt myokardkontraktilitet (betareseptoragonisme),
- manifest og klinisk signifikant sinusbradykardi (hjerterefrekvens mindre enn 50 slag/min ved hvile før behandling)
- sick sinus syndrome, unntatt hos pasienter med permanent pacemaker,
- kardiogent sjokk,
- høy grad SA-blokker,
- alvorlige forstyrrelser i den perifere arterielle sirkulasjonen,
- hypotensjon (systolisk < 90 mm Hg),
- metabolsk acidose,
- alvorlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungesykdom,

-
- samtidig bruk av MAO-hemmere (med unntak av MAO-B-hemmere).

Metoprololsuksinat er kontraindisert hos pasienter med kronisk hjertesvikt med:

- ustabil, dekompensert hjertesvikt (lungeødem, hypoperfusjon eller hypotensjon),
- kontinuerlig eller intermitterende behandling med positive inotrope betasympatomimetika,
- hjerterytme på <68 slag/minutt ved hvile før behandling,
- gjentatt redusert blodtrykk, under 100 mmHg (krever gjentatt undersøkelse før behandlingsstart)

Samtidig intravenøs administrering av kalsiumkanalblokkere av typen verapamil eller diltiazem eller andre antiarytmika (f.eks. disopyramid) er kontraindisert (unntak: intensivavdelingen).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Spesielt tett medisinsk overvåking er nødvendig ved:

- grad I AV-blokk, da forverring kan forekomme som kan føre til en total AV-blokk,
- diabetespasienter med fluktuerende blodglukosenivåer og streng fasting,
- pasienter med hormonproduserende binyremargtumorer (feokromocytom, tidligere og nødvendig samtidig terapi med alfablokkere),
- pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (se 4.2).

Hos pasienter med akutt hjerteinfarkt er det observert en økt risiko for kardiogent sjokk. Da hemodynamiske ustabile pasienter blir spesielt påvirket, kan metoprolol kun administreres etter at pasientene er blitt hemodynamisk stabilisert.

Pasienter med psoriasis, eller med en individuell eller familiær sykehistorie med psoriasis må kun gis betablokkerende midler etter en nøye nytte-risikoanalyse.

Hos pasienter med astma, må en samtidig terapi med beta-2-sympatomimetika introduseres (som tablett og/eller som inhalasjon). Dosen av beta-2-sympatomimetika må justeres (økes) under visse omstendigheter ved behandlingsstart med metoprololsuksinat.

Før en operasjon må anestesilogen informeres om at pasienten behandles med metoprolol. Pasienter som får ikke-hjertekirurgi må ikke få en akutt første behandling med høye metoprololdoser, da de har blitt koblet til bradykardi, hypotensjon og slag (inkludert fatalt utfall) hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer.

Pasienter som bruker beta-reseptor-blokkere viser en forverring av sykdom i anafylaktisk sjokk.

Det finnes ikke tilstrekkelig erfaring med terapi med metoprololsuksinat hos pasienter med hjertesvikt og følgende samtidige lidelser:

- ustabil NYHA IV-hjertesvikt (pasienter med hypoperfusjon, hypotensjon, og/eller lungeødem),
- akutt hjerteinfarkt og ustabil angina pectoris de siste 28 dagene,
- nedsatt nyrefunksjon,
- nedsatt leverfunksjon,
- pasienter over 80 år,
- pasienter under 40 år,
- hemodynamisk relevante hjerteklaffsykdommer,
- obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati,
- under eller etter hjertekirurgi i løpet av de siste fire månedene før behandling med metoprolol.

Bruk av metoprolol kan føre til positive resultater i dopingtester.

Bradykardi

Det er begrenset erfaring med bruk av fingolimod hos pasienter som får samtidig behandling med betablokkere. Siden oppstart av behandling med fingolimod også er assosiert med nedsatt hjerterytme, kan samtidig bruk av betablokkere under oppstart med fingolimod være assosiert med alvorlig bradykardi og hjerteblokk.

På grunn av den potensielle additive effekten på hjerterytmen bør ikke behandling med fingolimod startes hos pasienter som blir behandlet med betablokkere (se også pkt. 4.5).

Hos disse pasientene skal behandling med fingolimod kun vurderes dersom de antatte fordelene oppveier de potensielle risikoene. Dersom behandling med fingolimod vurderes, bør det søkes råd hos en kardiolog angående bytte til legemidler som ikke senker hjerterytmen før oppstart av behandling. Hvis det ikke er mulig å avbryte behandling med hjerterytme-senkende legemidler, bør det søkes råd hos kardiolog for å fastslå egnet overvåking av første dose. Forlenget overvåking (minst over natten) er anbefalt (se også pkt. 4.5).

Prinzmetals angina

Betablokkere kan øke hyppigheten og varigheten av anginaanfall hos pasienter med Prinzmetals angina (angina pectoris).

Okulomukokutant syndrom

Fullstendig okulomukokutant syndrom er ikke rapportert ved bruk av metoprolol. Enkelte tegn på dette syndromet (tørre øyne, alene eller i enkelte tilfeller med utslett) har forekommet. I de fleste tilfeller har symptomene forsvunnet ved seponering av metoprolol. Pasientene bør overvåkes nøye med tanke på mulige okulære effekter. Dersom slike effekter oppstår, bør gradvis seponering av metoprolol vurderes.

Perifer arteriesykdom

Metoprolol må brukes med forsiktighet hos pasienter med perifer arteriesykdom (for eksempel Raynauds sykdom/fenomen, intermitterende klaudikasjon), siden behandling med betablokker kan forverre slike tilstander (se pkt. 4.3).

Tyrotoksikose

Betablokkere maskerer noen av de kliniske tegnene på tyrotoksikose. Når metoprolol blir administrert til pasienter som har, eller som man tror kan utvikle, tyrotoksikose, skal derfor både skjoldbruskkjertel- og hjertefunksjon overvåkes nøye.

Metoprolol Sandoz inneholder sukrose, glukose og laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon, fruktoseintoleranse eller sukrose-isomaltasemangel bør ikke innta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på metoprolol

Metoprolol er et substrat av cytokrom P-450 isoenzym CYP2D6. Et legemiddel som inneholder substanser som induserer eller hemmer enzymer, kan påvirke plasmanivået av metoprolol. Plasmanivået av metoprolol kan øke hvis metoprolol brukes sammen med andre substanser som blir metabolisert av CYP2D6. Dette omfatter antiarytmika, antihistaminer, histamin-2-reseptorantagonister, antidepressiva, antipsykotika, COX-2-hemmere, antiretrovirale midler som ritonavir, malariamidler som hydroksyklorokin eller kinidin og antimykotika som terbinafin. Plasmanivået av metoprolol reduseres av rifampicin og kan økes av alkohol og hydralazin. Metoprolols og andre antihypertensive legemidlers effekter på blodtrykket, er vanligvis additive. Pasienter som samtidig blir behandlet med katekolamintappende legemidler, andre betablokkere (deriblant timololholdige øyedråper) eller hemmere av monoaminoksidase (MAO), bør overvåkes nøye. I tillegg kan mulig signifikant hypertensjon teoretisk forekomme opp til 14 dager etter avbrudd av samtidig administrasjon av en irreversibel MAO-hemmer.

Følgende legemidler kan øke effekten eller plasmakonsentrasjonen av metoprolol

Kalsiumkanalblokkere (intravenøs bruk)

Kalsiumkanalblokkere som verapamil og diltiazem kan potencere de depressive effektene betablokkere har på blodtrykk, hjerterefrekvens, hjertets kontraktilitet og atrioventrikulær ledning. En kalsiumkanalblokker av verapamil-typen (fenylalkylamin) bør ikke gis intravenøst til pasienter som får metoprolol siden det er en risiko for hjertestans i denne situasjonen (se pkt 4.3, Kontraindikasjoner).

Kalsiumkanalblokkere (oral bruk)

Samtidig administrasjon av en betablokker og en kalsiumkanalblokker kan gi en additiv reduksjon i myokardial kontraktilitet på grunn av negativ kronotrop og inotrop effekt. Pasienter som bruker en peroral kalsiumkanalblokker av verapamil-typen i kombinasjon med metoprolol, bør overvåkes nøye.

Antiarytmika

Betablokkere kan potencere den negative inotrope effekten av antiarytmika og deres virkning på atrieledningstid. Særlig hos pasienter med eksisterende sinusknutedysfunksjon kan samtidig administrasjon av amiodaron føre til additive elektrofysiologiske virkninger som for eksempel bradykardi, sinusarrest og atrioventrikulær blokk. Antiarytmika som kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid, propafenon og disopyramid kan potencere effektene av metoprolol på hjerterefrekvens og atrioventrikulær ledning. Dette kan gi alvorlige hemodynamiske bivirkninger hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon. Kombinasjonen bør også unngås ved sick sinus syndrome og patologisk AV-ledning. Interaksjonen er grundigst dokumentert for disopyramid.

Nitroglyserin

Nitroglyserin kan forsterke den hypotensive effekten av metoprolol.

Sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer

Samtidig administrasjon av betablokkere og andre legemidler som er kjent for å senke hjerterytmen, som sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer (f.eks. fingolimod), kan føre til additive hjerterytme-senkende effekter. Behandling med fingolimod skal ikke igangsettes hos pasienter som får betablokkere, på grunn av de potensielle additive effektene på hjerterytmen (se pkt. 4.4). Dersom det vurderes å gi disse pasientene behandling med fingolimod, bør det søkes råd hos kardiolog angående bytte til legemidler som ikke senker hjerterytmen eller egnet overvåking for oppstart av behandling. Det anbefales overvåking minst over natten hvis det ikke er mulig å avbryte behandlingen med hjerterytme-senkende legemidler.

Aldesleukin

Samtidig administrasjon av betablokkere og aldesleukin kan føre til økt hypotensiv effekt.

Generelle anestetika

Noen inhalasjonsanestetika kan forsterke den kardiodepressive effekten av betablokkere (se pkt. 4.4). Anestesiologen må derfor informeres om behandlingen med metoprolol.

Hydralazin

Samtidig administrasjon av hydralazin kan hemme førstepassasjemetabolismen av metoprolol, og det kan føre til økte konsentrasjoner av metoprolol.

Alfablokkere

Den akutte posturale hypotensjon som kan oppstå etter første dose av prazosin eller doksazosin, kan være kraftigere hos pasienter som allerede bruker en betablokker.

Digitalisglykosider

Samtidig bruk av digitalisglykosider kan føre til uttalt bradykardi og/eller økt atrioventrikulær ledningstid. Overvåking av hjerterefrekvens og PR-intervallet anbefales.

Følgende legemidler kan redusere effekten eller plasmakonsentrasjonen av metoprolol

Sympatomimetika

Adrenalin eller andre sympatomimetiske midler (for eksempel i antitussiva eller nese- og øyedråper) kan fremkalle hypertensive reaksjoner når det blir brukt samtidig med betablokkere. Det er imidlertid mindre sannsynlig at dette skjer ved terapeutiske doser av beta₁-selektive legemidler enn med ikke-selektive betablokkere.

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Samtidig behandling med ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, inkludert COX-2-hemmere, med en betablokker kan redusere den antihypertensive effekten av metoprolol, muligens som en følge av hemming av den renale prostaglandinsyntesen og natrium- og væskeretensjon, forårsaket av ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler.

Leverenzyminduktorer

Enzyminduserende legemidler kan påvirke plasmakonsentrasjonen av metoprolol. Plasmakonsentrasjonen av metoprolol blir redusert av for eksempel rifampicin.

Effekten av metoprolol på andre legemidler

Antiadrenerge midler

Antihypertensive effekter av alfablokkere som f.eks. guanetidin, betanidin, reserpin, alfametyldopa og klonidin kan potensières av betablokkere. På den annen side kan betablokkere også potensiere den hypertensive responsen på seponering av klonidin hos pasienter som får klonidin og betablokkere samtidig. Dersom en pasient blir behandlet med klonidin og metoprolol samtidig og klonidinbehandlingen skal seponeres, bør metoprolol bli seponert flere dager før klonidin.

Antidiabetika og insulin

Betablokkere kan interferere med den vanlige hemodynamiske responsen på hypoglykemi og skape en økning av blodtrykket som er forbundet med alvorlig bradykardi. Hos diabetespasienter som bruker insulin, kan behandling med betablokker være relatert til forverret eller forlenget hypoglykemi. Betablokkere kan også antagonisere de hypoglykemiske effektene av sulfonylurea-forbindelser. For begge effekter medfører et beta₁-selektivt legemiddel som metoprolol lavere risiko enn en ikke-selektiv betablokker. Diabetespasienter som får metoprolol, bør imidlertid overvåkes for å sikre god diabeteskontroll (se også pkt. 4.4).

Lidokain

Metoprolol kan redusere clearance av lidokain, og dette øker effekten av lidokain.

Nifedipin

Ved samtidig bruk av kalsiumantagonister av nifedipintype, kan blodtrykksfallet være kraftig.

Kalsiumantagonister av verapamil- eller diltiazem-typer, eller antiarytmika

Ved samtidig bruk av kalsiumantagonister av verapamil- eller diltiazem-typer, eller antiarytmika, er nøye overvåking av pasienten nødvendig, da hypotensjon, negative inotropiske effekter, bradykardi eller andre forstyrrelser i hjerterytmen kan oppstå.

Intravenøs administrasjon av kalsiumantagonister eller antiarytmika bør derfor unngås under behandling med metoprololsuksinat.

De kardiodepressive effektene av metoprolol og antiarytmika kan være additive.

Ergotalkaloider

Samtidig administrasjon med betablokkere kan forsterke den vasokonstriktive virkningen av ergotalkaloider.

Dipyridamol

Generelt bør administrasjon av betablokkere avbrytes før dipyridamoltesting med nøye overvåking av hjerterfrekvensen etter dipyridamolinjeksjon.

Alkohol

Ved samtidig inntak av alkohol og metoprolol kan blodkonsentrasjonen av alkohol bli høyere og synke langsommere.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ved bekreftelse av graviditet bør kvinnen umiddelbart informere legen om dette. Det foreligger ikke velkontrollerte studier på bruk av metoprolol hos gravide kvinner, og det er begrensede data på bruk av metoprolol hos gravide kvinner. Ingen erfaring om sikkerheten ved bruk i første og andre trimester av svangerskapet hos mennesker er tilgjengelig. Ved bruk av metoprolol i de siste tre månedene av svangerskapet, ble ingen skade på den nyfødte observert så langt hos ca. 100 par av mor-barn. Derfor skal metoprolol bare brukes under graviditet dersom det er åpenbart nødvendig.

Betablokkere reduserer perfusjon av placenta og kan forårsake forsterdød og prematur fødsel. Intrauterin vekstreduksjon er observert i forbindelse med langvarig bruk hos gravide med mild og moderat hypertensjon. Det er rapportert at betablokkere kan føre til økt fødselsvarighet og bradykardi hos fosteret, det nyfødte barnet og diende barn. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi og hindret respons på anoksi hos den nyfødte.

I tilfelle det blir gitt metoprololbehandling under graviditeten skal lavest mulige dose brukes, og seponering bør vurderes 48–72 timer før beregnet fødsel. Dersom det ikke er mulig, må den nyfødte overvåkes 48–72 timer etter fødsel for tegn og symptomer på betablokade (som f.eks. hjerte- og lungekomplikasjoner).

Studier hos dyr har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Metoprolol passerer placenta og finnes i morsmelk i konsentrasjoner tre ganger mengden som finnes i morens plasmakonsentrasjon. Ved fødselen er serumkonsentrasjonene hos mor og barn sammenlignbare. Metoprolol gir ca. 3 ganger høyere konsentrasjon i brystmelk sammenlignet med serumkonsentrasjon målt hos moren. Ved et daglig inntak på 200 mg metoprolol, blir ca. 225 mikrogram metoprolol frigitt per liter melk. Denne mengden metoprolol viste ingen tegn på en betablokkering hos spedbarnet i kliniske studier. Selv om risikoen for bivirkninger ser ut til å være liten for diende spedbarn ved vanlige terapeutiske doser (med unntak av langsomme metaboliserere), bør diende spedbarn overvåkes nøye for tegn på betablokade. Metoprololsuksinat bør ikke tas ved amming med mindre det er absolutt nødvendig.

Fertilitet

Virkningen av metoprolol på fertilitet hos menneske er ikke studert. Metoprololtartrat viste effekter på spermatogenesis hos hannrotter ved terapeutiske dosenivåer, men hadde ingen effekter på unnfangelsesraten ved mye høyere doser i fertilitetsstudier hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Behandling med dette legemidlet krever regelmessig medisinsk overvåking. Før man kjører bil eller bruker maskiner bør pasienten være klar over hvordan metoprolol påvirker ham/henne, fordi svimmelhet, fatigue og nedsatt syn kan forekomme under metoprololbehandling (se pkt. 4.8). Effektene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol eller når man bytter fra et annet legemiddel.

4.8 Bivirkninger

Følgende kategorier brukes for frekvensen av bivirkninger: 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 ($< 1/10\,000$), ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

	Svært vanlige	Vanlige $\geq 1/100$ og	Mindre vanlige	Sjeldne $\geq 1/10\,000$ og <	Svært sjeldne $< 1/10\,000$	Ikke kjent (frekvens
--	---------------	-------------------------	----------------	-------------------------------	-----------------------------	----------------------

	$\geq 1/10$	$< 1/10$	$\geq 1/1000$ og $< 1/100$	$1/1000$		kan ikke anslås utifra tilgjengelige data
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					trombocytopeni, leukopeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			vektøkning			
Psykiatriske lidelser			depresjon, svekket konsentrasjon, døsighet eller søvnløshet, mareritt	nervøsitet, angst	glemsomhet eller nedsatt hukommelse, forvirring, hallusinasjon, personlighetsforandringer (f.eks. stemnings-svingninger	
Nevrologiske sykdommer	fatigue	svimmelhet, hodepine	parestesi		smaksforstyrrelser	
Øyesykdommer				nedsatt syn, irriterte øyne, konjunktivitt, redusert tåreproduksjon (merkes ved bruk av kontaktlinser)		
Sykdommer i øre- og labyrint					tinnitus, hørselsforstyrrelser	
Hjertesykdommer		bradykardi, palpitasjoner, kuldefølelse i lemmene	midlertidig forverring av symptomer på hjertesvikt med perifert ødem, grad I atrio-ventrikulær blokk, brystmerter, kardiogent sjokk hos pasienter med akutt hjerteinfarkt	arytmier, hjerterledningsforstyrrelser		
Karsykdommer		ortostatisk hypotensjon, svært sjelden			nekrose hos pasienter med alvorlig perifere	forverring hos pasienter med

		med synkope			kar-sykdommer før behandlingen,	intermitterende claudicatio eller Raynauds syndrom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		kortpustethet ved anstrengelse hos predisponerte pasienter (f.eks. hos astmapasienter)	bronkospasme	rhinitt		
Gastrointestinale sykdommer		transient gastrointestinale komplikasjoner som kvalme, magesmerter, diaré, forstoppelse	oppkast	tørr munn		
Sykdommer i lever og galleveier				unormale leverfunksjonstestverdier	Hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer			hudreaksjoner som rødme eller kløe samt utslett (f.eks. i form av psoriasistype dermatose, og dystrofiske hudlesjoner). økt svette	håravfall	foto-sensitivitetsreaksjoner med forekomst av hudutslett etter eksponering for lys, psoriasis utbrudd, nye tilfeller av psoriasis,	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			muskelkramper		artralgi, muskelsvakhet	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				impotens og libidoproblemer, Induratio penis plastica (Peyronies sykdom)		

Spesielt ved behandlingsstart er CNS-forstyrrelser, som fatigue, svært vanlige, mens vertigo og hodepine er vanlige.

Latent diabetes mellitus kan oppstå eller en eksisterende diabetes kan forsterkes i sjeldne tilfeller. Tegn på lav blodglukose (f.eks. økt hjerterytme) kan maskeres.

Bivirkninger fra spontanrapporter og tilfeller i litteraturen (hyppighet ikke kjent)

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring av metoprolol via spontane kasusrapporter og tilfeller i litteraturen. Siden bivirkningene er frivillig rapportert fra en populasjon av ukjent størrelse

og omfatter konfunderende faktorer, er det ikke mulig å gi et pålitelig estimat for disse bivirkningenes frekvens og de er derfor klassifisert som ikke kjent.

Undersøkelser

Forhøyet blodnivå av triglyserider og redusert nivå av High Density Lipoprotein (HDL).

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

Det kliniske bildet avhenger av graden av intoksikasjon, men generelt forekommer følgende kardiovaskulære og CNS-symptomer: alvorlig hypotensjon, sinusbradykardi, atrioventrikulærblokk, hjerteinfarkt, hjertesvikt, kardiogent sjokk, hjertestans, bronkospasme, nedsatt bevissthet (eller til og med koma), kramper, kvalme, oppkast, cyanose og død.

Samtidig inntak av alkohol, antihypertensiva, kinidin eller barbiturater forverrer tegn og symptomer.

De første tegn på overdose oppstår 20 minutter til 2 timer etter inntak av metoprolol.

Effektene av massiv overdose kan vedvare i flere dager, til tross for synkende plasmakonsentrasjon.

Håndtering

Pasienten bør innlegges på sykehus, vanligvis på intensivavdeling, med kontinuerlig overvåking av hjertefunksjon, blodgasser og blodkjemi. Støttebehandling som kunstig ventilasjon eller hjertepacing skal benyttes dersom det er hensiktsmessig. Også tilsynelatende friske pasienter som har tatt en liten overdose, bør observeres nøye i minst 4 timer med tanke på tegn på forgiftning.

Ved en potensielt livstruende peroral overdose skal det induseres emese eller foretas ventrikkeltømming (innen 4 timer etter inntak av metoprolol) og/eller gis aktivt kull for å fjerne legemidlet fra gastrointestinalkanalen. Det er lite sannsynlig at hemodialyse vil bidra til å fjerne metoprolol.

Andre kliniske manifestasjoner på overdosering skal håndteres symptomatisk, basert på moderne metoder for intensivbehandling.

Atropin, sympatomimetika eller en pacemaker kan brukes ved bradykardi og kardiale ledningsforstyrrelser.

Hypotensjon, akutt hjerteinfarkt og sjokk kan behandles med egnet mengde tilførte midler, en glukagoninjeksjon (om nødvendig fulgt av en glukagoninfusjon) og intravenøs bruk av sympatomimetika, som dobutamin (i eksisterende vasodilasjon sammen med en alfa-1-resptorblokker). Intravenøs administrasjon av kalsiumioner kan også vurderes.

Ved bronkiale spasmer, kan inhalasjon av beta-sympatomimetika (eller intravenøs bruk ved utilstrekkelig effekt) eller intravenøs aminofyllin, brukes.

Ved generaliserte anfall, anbefales en sakte IV-administrasjon av diazepam.

De samme problemer som kan oppstå etter seponering av betablokkere (se pkt. 4.4), kan forekomme etter overdose.

Til nå har det ikke vært noen erfaring med overdose av metoprololsuksinat hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Betablokkere, selektive
ATC-kode: C07A B02.

Metoprolol er en beta₁-selektiv betablokker, dvs. den blokkerer beta₁-reseptorer i hjertet ved doser langt lavere enn nødvendig for å blokkere beta₂-reseptorer.

Metoprolol har bare en minimal membranstabiliserende effekt og det innehar ikke en agonistisk effekt.

Metoprolol reduserer eller blokkerer den agonistiske effekten av katekolaminer (frigitt spesielt i forbindelse med fysisk og mentalt stress) på hjertet. Metoprolol reduserer takykardi, økt hjerte-output og økt kontraktilitet på hjertet vanligvis forårsaket av plutselig økning av katekolaminer så vel som senking av blodtrykket.

Plasmakonsentrasjon og effekt (beta₁-blokkade) av metoprololsuksinat depottabletter er mer jevn over en gitt 24-timers periode enn de som oppnås med vanlige tablettyper av beta₁-selektive betablokkere.

Siden plasmakonsentrasjonene er stabile, er den kliniske beta₁-selektiviteten bedre enn den som oppnås med vanlige tablettyper av beta₁-selektive betablokkere. Videre er risikoen for bivirkninger forbundet med konsentrasjonstopper (f.eks. bradykardi og kraftløshet i lemmer) minimal.

Hvis nødvendig kan metoprolol gis samtidig med en beta₂-agonist til pasienter med symptomer på obstruktiv lungesykdom.

Effekt på hjertesvikt

MERIT-HF-studien (3991 pasienter NYHA-klasse II–IV, ejeksjonsfraksjon $\leq 40\%$), der metoprolol ble kombinert med standardbehandling for hjertesvikt (dvs. et diuretikum, en ACE-hemmer eller hydralazin hvis en ACE-hemmer ikke ble tolerert, langtidsvirkende nitrat eller angiotensin-II-reseptorantagonist og hvis nødvendig en hjerteglykosid), viste blant annet at den totale dødeligheten ble redusert med 34 % ($p = 0,0062$ (justert); $p = 0,00009$ (nominell)). Dødelighet uansett årsak var 145 i gruppen som fikk metoprolol (7,2 % per pasientår ved oppfølging) mot 217 (11,0 %) i gruppen som fikk placebo, relativ risiko 0,66 [95 % CI 0,53–0,81].

I en kinesisk studie med 45 852 pasienter med akutt hjerteinfarkt (COMMIT-studie), var kardiogent sjokk betydelig hyppigere ved metoprololbehandling (5,0 %) enn ved placebo (3,9 %). Forskjellen var spesielt tydelig hos følgende pasientgrupper:

Relativ hyppighet av kardiogent sjokk i COMMIT-studien hos individuelle pasientgrupper:

Pasientkarakteristika	Behandlingsgruppe	
	Metoprolol	Placebo
Alder ≥ 70 år	8,4 %	6,1 %
Blodtrykk < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hjertefrekvens ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-klasse III	15,6 %	9,9 %

Pediatrisk populasjon

Hos 144 pediatriske pasienter (i alderen 6 til 16 år) med primær essensiell hypertensjon, er det i en 4-ukers studie vist at metoprololsuksinat reduserer systemisk blodtrykk med 5,2 mmHg ved en dose på 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 ($p = 0,049$), maksimalt 200 mg/døgn, sammenlignet med 1,9 mmHg ved bruk av placebo. For diastolisk blodtrykk var reduksjonen henholdsvis 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) og 2,1 mmHg. Ingen tydelig forskjell i blodtryksreduksjon ble observert på bakgrunn av alder, Tanner-stadium eller etnisitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Metoprolol absorberes fullstendig etter en oral dose. På grunn av den uttalte first-pass metabolismen til metoprolol er biotilgjengeligheten etter en enkelt oral dose ca. 50 %. Biotilgjengeligheten av depottabletter er ca. 20-30 % lavere enn den til vanlige tabletter, men dette har ingen klinisk signifikant betydning da AUC verdiene (puls) forblir de samme som når man bruker vanlige tabletter. Hver metoprololsuksinat depottablett inneholder et stort antall metoprololsuksinat depotpellets. Hver pellet er belagt med en polymermembran som styrer hastigheten på utløsningen av metoprolol.

Distribusjon

Bare en liten andel av metoprolol, ca 10 %, er bundet til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er 5,5 l/kg.

En depottablett oppløses raskt og depotpellets sprer seg i gastrointestinal traktus og frigir metoprolol med en jevn hastighet over en periode på 20 timer. Etter inntak én gang daglig vil de maksimale plasmakonsentrasjonene av metoprolol i plasmaet bli dobbelt så høye som minimumsnivåene.

Biotransformasjon

Metoprolol metaboliseres ved oksidering i leveren. De tre kjente hovedmetabolittene har ikke vist å ha klinisk signifikant betablokkerende egenskaper.

Metoprolol metaboliseres hovedsakelig, men ikke utelukkende, av leverenzymeret cytokrom (CYP) 2D6. På grunn av polymorfisme av CYP 2D6 gener varierer metaboliseringshastigheten mellom individer, dårlige metaboliserere (ca. 7–8 %) viser høyere plasmakonsentrasjoner og langsommere eliminering enn gode metaboliserere. Hos samme individ derimot er plasmakonsentrasjonene stabile og reproducerbare.

Eliminasjon

Over 95 % av en oral dose utskilles i urinen. Ca. 5 % av dosen utskilles uforandret, i enkelte tilfeller opp til 30 %. Plasmahalveringstiden til metoprolol er gjennomsnittlig 3,5 timer (mellom 1-9 timer). Total clearance er ca 1 liter/min.

Eldre

Farmakokinetikken til metoprolol hos eldre skiller seg ikke signifikant fra det som er sett hos den yngre befolkningen.

Nedsatt nyrefunksjon

Den systemiske biotilgjengeligheten og elimineringen av metoprolol er normal hos pasienter med nyresvikt. Likevel er elimineringen av metabolittene langsommere enn normalt. Signifikant akkumulering av metabolitter er sett hos pasienter med en glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) på mindre enn 5 ml/min. Likevel forsterker akkumuleringen av metabolitter ikke den betablokkerende effekten av metoprolol.

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske profilen til metoprolol hos pediatriske hypertensive pasienter i alderen 6-17 år, tilsvarer farmakokinetikken som tidligere er beskrevet hos voksne. Metoprolols tilsynelatende perorale clearance (CL/F) økte lineært med kroppsvekt.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levercirrhose kan biotilgjengeligheten til metoprolol øke og total clearance nedsettes. Økningen i eksponering regnes imidlertid bare som klinisk relevant hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller en portokaval shunt. Den totale clearance hos pasienter med en portokaval shunt er ca 0,3 liter/min og AUC verdier ca seks ganger høyere enn de som sees hos friske individer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyr, men det er sett redusert navlestrom, vekstreduksjon, forsinket forbeining og økt føtal og post-natal dødelighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Krysspovidon
Glukose
Hypromellose
Laktosemonohydrat
Makrogol 4000
Magnesiumstearat
Maisstivelse
Polyakrylat
Vannfri, kolloidal silika
Sukrose
Talkum
Titandioksid (E 171)

I tillegg for 100 mg depottablett:
Jernoksid, gul (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blistere:
18 måneder

HDPE-bokser:
2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Depottablettene er pakket i PP/aluminium-blistere eller PVC/aluminium-blistere i en eske, eller er pakket i en HDPE-boks i en eske.

Blisterpakning:

25 mg og 200 mg:

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 og 112 depottabletter

50 mg og 100 mg:

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 og 112 depottabletter

HDPE-bokser:

Pakningsstørrelser: 30, 60, 100, 250 og 500 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 06-4178

50 mg: 06-4179

100 mg: 06-4180

200 mg: 06-4182

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2006-08-23

Dato for siste fornyelse: 2009-09-06

10. OPPDATERINGSDATO

09.08.2021