

1. LEGEMIDLETS NAVN

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 50 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 100 mg depottabletter
Metoprolol Medical Valley 200 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 23,75 mg metoprololsuksinat, tilsvarende 25 mg metoprololtartrat.
Hver depottablett inneholder 47,5 mg metoprololsuksinat, tilsvarende 50 mg metoprololtartrat.
Hver depottablett inneholder 95 mg metoprololsuksinat, tilsvarende 100 mg metoprololtartrat.
Hver depottablett inneholder 190 mg metoprololsuksinat, tilsvarende 200 mg metoprololtartrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

25 mg: Hver depottablett inneholder 12,8 mg laktose.
50 mg: Hver depottablett inneholder 24,3 mg laktose.
100 mg: Hver depottablett inneholder 49,5 mg laktose.
200 mg: Hver depottablett inneholder 97,1 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottabletter: Hvit til off-white, oval, ca. 8,5 mm x 4,5 mm, bikonveks depottablett, preget med C og 69 på hver sin side av delestreken, og med delestrek på den andre tablett siden.

Metoprolol Medical Valley 50 mg depottabletter: Hvit til off-white, oval, ca. 12,0 mm x 6,0 mm, bikonveks depottablett, preget med C og 68 på hver sin side av delestreken, og med delestrek på den andre tablett siden.

Metoprolol Medical Valley 100 mg depottabletter: Hvit til off-white, oval, ca. 14,0 mm x 8,0 mm, bikonveks depottablett, preget med C og 67 på hver sin side av delestreken, og med delestrek på den andre tablett siden.

Metoprolol Medical Valley 200 mg depottabletter: Hvit til off-white, oval, ca. 18,5 mm x 9,5 mm, bikonveks depottablett, preget med C og 66 på hver sin side av delestreken, og med delestrek på den andre tablett siden.

Tablettene kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

- hypertensjon
- angina pectoris
- hjertearytmier, særlig inkludert supraventrikulær takykardi, reduksjon av ventrikulær frekvens ved arterieflimmer og ved ventrikulære ekstrasystoler
- funksjonell hjertesykdom med palpitasjoner

- forebygging av hjertedød og gjentatt infarkt etter akutfase av hjerteinfarkt
- migreneprofylakse
- stabil, kronisk, symptomatisk hjertesvikt med nedsatt systolisk venstre ventrikkelfunksjon

Barn og ungdom 6-18 år:

- behandling av hypertensjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Metoprolol Medical Valley depottabletter tas én gang daglig, fortrinnsvis om morgenen.

Metoprolol Medical Valley kan deles i like doser.

Metoprolol Medical Valley tabletter (eller delte tabletter) skal ikke tygges eller knuses. De bør svelges med minst et halvt glass væske.

Samtidig matinntak påvirker ikke biotilgjengeligheten.

Dosen bør justeres individuelt for å unngå bradykardi etter følgende retningslinjer:

Hypertensjon

47,5-95 mg metoprololsuksinat (50-100 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Hos pasienter som ikke responderer på 95 mg metoprololsuksinat (100 mg metoprololtartrat), kan dosen kombineres med andre antihypertensiva, fortrinnsvis diuretika og kalsiumantagonister av typen dihydropyridin, eller økes til 190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Angina pectoris

95-190 mg metoprololsuksinat (100-200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Om nødvendig kan dosen kombineres med nitrater.

Hjertearytmier

95-190 mg metoprololsuksinat (100-200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Funksjonell hjertesykdom med palpitasjoner

95 mg metoprololsuksinat (100 mg metoprololtartrat) én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til

190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Forebyggende behandling etter hjerteinfarkt

Vedlikeholdsdose er 190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Migreneprofylakse

95-190 mg metoprololsuksinat (100-200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Tilleggsbehandling til ACE-hemmere, diuretika og mulig digitalis ved stabil symptomatisk hjertesvikt

Pasienten bør ha en stabil kronisk hjertesvikt, uten akutt svikt de siste 6 ukene og en vesentlig uendret grunnbehandling de siste 2 ukene.

Behandling av hjertesvikt med betablokkere kan av og til forårsake en forbigående forverring av sykdomsbildet. I noen tilfeller er det mulig å fortsette behandlingen eller redusere dosen, og i andre tilfeller kan det være nødvendig å seponere behandlingen. Oppstart av behandling med Metoprolol Medical Valley hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA IV) bør kun gjøres av spesialister med særlig erfaring med behandling av hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Dosering hos pasienter med stabil hjertesvikt, funksjonsklasse II

Anbefalt startdose de to første ukene er 23,75 mg metoprololsuksinat (25 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Etter to uker kan dosen økes til 47,5 mg metoprololsuksinat (50 mg metoprololtartrat) én gang daglig, og deretter kan den doubles annenhver uke. Måldosen for langtidsbehandling er 190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Dosering hos pasienter med stabil hjertesvikt, funksjonsklasse III-IV

Anbefalt startdose er 11,88 mg metoprololsuksinat (12,5 mg metoprololtartrat) (én halv tablett 23,75 mg metoprololsuksinat/25 mg metoprololtartrat) gitt én gang daglig. Dosen bør justeres individuelt, og pasienten må følges opp nøye under doseøkning ettersom symptomer på hjertesvikt kan forverres hos noen pasienter. Etter 1-2 uker kan dosen økes til 23,75 mg metoprololsuksinat (25 mg metoprololtartrat) gitt én gang daglig. Deretter, etter ytterligere to uker, kan doseringen økes til 47,5 mg metoprololsuksinat (50 mg metoprololtartrat) gitt én gang daglig. Til de pasientene som tåler en høyere dose, kan dosen dobles annenhver uke opptil maksimal dose på 190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) daglig.

Ved hypotensjon og/eller bradykardi kan en reduksjon i samtidig legemiddelbruk eller dosereduksjon av Metoprolol Medical Valley være nødvendig. Hypotensjon under oppstart betyr ikke nødvendigvis at dosen av Metoprolol Medical Valley ikke kan tolereres i kronisk behandling, men dosen må ikke økes før tilstanden er stabil. Økt kontroll av nyrefunksjon, blant annet, kan være påkrevd.

Nedsatt nyrefunksjon

Eliminasjonshastigheten er ubetydelig påvirket av nyrefunksjonen, og dosejustering er derfor ikke nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Samme dose Metoprolol Medical Valley gis vanligvis til pasienter som lider av levercirrhose som hos pasienter med normal leverfunksjon. Kun når det er tegn på svært alvorlig nedsatt leverfunksjon (f.eks. shunt-opererte pasienter) bør dosereduksjon vurderes.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Metoprolol Medical Valley ved behandling av barn og ungdom ved andre indikasjoner enn hypertensjon har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Anbefalt startdose hos hypertensive pasienter ≥ 6 år er 0,48 mg/kg metoprololsuksinat (0,5 mg/kg metoprololtartrat) én gang daglig. Endelig dose gitt i milligram bør være den nærmeste tablettstyrken av kalkulert dose i mg/kg. Hos pasienter som ikke responderer på 0,48 mg/kg metoprololsuksinat kan dosen økes til 0,95 mg/kg metoprololsuksinat (1,0 mg/kg metoprololtartrat), uten å overskride 47,5 mg metoprololsuksinat (50 mg metoprololtartrat). Hos pasienter som ikke responderer på 0,95 mg/kg metoprololsuksinat kan dosen økes til maksimal daglig dose på 1,9 mg/kg metoprololsuksinat (2,0 mg/kg metoprololtartrat). Doser over 190 mg metoprololsuksinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig har ikke blitt studert hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt hos barn < 6 år har ikke blitt studert. Metoprololsuksinat er derfor ikke anbefalt til denne aldersgruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre betablokkere eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med ustabil, ubehandlet hjertesvikt (lungeødem, hypoperfusjon eller hypotensjon) og pasienter som kontinuerlig eller intermitterende behandling betareseptoragonist.
- Symptomatisk bradykardi eller hypotensjon. Metoprolol bør ikke gis til pasienter ved mistanke om akutt hjerteinfarkt og en hjertefrekvens < 45 slag/min, PQ-intervall $> 0,24$ sekunder eller systolisk blodtrykk < 100 mmHg.
- Ved indikasjonen hjertesvikt bør pasienter med gjentatt systolisk blodtrykk under 100 mmHg re-evalueres før behandling startes.
- Kardiogent sjokk.
- AV-blokk av 2. og 3. grad.

- Sinusknutedysfunksjon (såfremt det ikke er en permanent pacemaker).
- Alvorlig perifer arteriell sykdom med risiko for gangren.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Verapamil bør ikke gis intravenøst til pasienter som behandles med betablokkere.

Metoprolol kan forverre symptomer på perifere arterielle sirkulasjonsforstyrrelser, f.eks. intermitterende klaudikasjon, symptomer på alvorlig nedsatt nyrefunksjon, alvorlige akutte tilstander med metabolsk acidose og samtidig behandling med digitalis.

Hos pasienter med Prinzmetals angina kan frekvensen og omfanget av anginaanfall øke på grunn av alfareseptor-mediert sammentrekning av koronararteriene. På grunn av dette, skal ikke-selektive betablokkere ikke brukes hos disse pasientene. Beta-1-selektive reseptorblokkere bør brukes med forsiktighet.

Ved bronkial astma eller andre kronisk obstruktive lungesykdommer (kols) bør adekvat bronkodilerende behandling gis samtidig. Det kan være behov for å øke dosen av beta-2-stimulanter.

Under behandling med Metoprolol Medical Valley er risikoen for interferens med karbohydratmetabolismen eller maskering av hypoglykemi mindre enn med ikke-selektive betablokkere.

Svært sjelden kan en pre-eksisterende, moderat grad av AV-ledningsforstyrrelse forverres (muligens føre til AV-blokk).

Behandling med betablokkere kan vanskeliggjøre behandlingen av en anafylaktisk reaksjon. Adrenalinbehandling ved normal dose gir ikke alltid forventet terapeutisk effekt. Om Metoprolol Medical Valley gis til en pasient med feokromocytom, bør behandling med en alfablokker vurderes.

Effekt/sikkerhetsdata fra kontrollerte kliniske studier ved alvorlig, stabil, symptomatisk hjertesvikt (NYHA klasse IV) er begrenset. Behandling av hjertesvikt hos disse pasientene bør derfor kun igangsettes av spesialist med særskilt erfaring og praksis på området (se pkt. 4.2).

Pasienter med symptomatisk hjertesvikt forbundet med akutt hjerteinfarkt og ustabil angina pectoris ble ekskludert fra studien der indikasjonen hjertesvikt ble konstatert. Effekt/sikkerhet for behandling av akutt hjerteinfarkt i forbindelse med disse tilstandene har derfor ikke blitt dokumentert. Bruk ved ustabil, ubehandlet hjertesvikt er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Brå seponering av betablokkade, særlig hos høyrisikopasienter, kan utgjøre en risiko og kan forverre kronisk hjertesvikt, samt øke risikoen for hjerteinfarkt og plutselig død. Enhver seponering av Metoprolol Medical Valley bør derfor, om mulig, gjøres gradvis over minst 2 uker der dosen reduseres ved halvering i hvert trinn, ned til slutt-dosen der én tablett på 23,75 mg metoprololsuksinat (25 mg metoprololtartrat) er redusert til en halv tablett. Slutt-dosen bør gis i minst 4 dager før seponering. Om symptomer oppstår, anbefales en mer gradvis seponering.

Før kirurgi bør anestesilegen informeres om at pasienten får Metoprolol Medical Valley. Det er ikke anbefalt å stanse behandling med betablokkere hos pasienter ved kirurgi. Akutt oppstart av høydose metoprololbehandling til pasienter ved kirurgi (ikke hjertekirurgi) bør unngås, siden dette har blitt forbundet med bradykardi, hypotensjon og slag, inkludert fatale utfall hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer.

Advarsel angående hjelpestoffer

Metoprolol Medical Valley inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktase malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metoprolol er et CYP2D6-substrat. Legemidler som hemmer CYP2D6 kan ha en effekt på plasmakonsentrasjonen av metoprolol. Eksempler på legemidler som hemmer CYP2D6 er kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, celekoksib, propafenon og difenhydramin. Ved oppstart av behandling med disse legemidlene er det mulig at dosen av Metoprolol Medical Valley må reduseres hos pasienter som behandles med Metoprolol Medical Valley.

Følgende kombinasjoner med Metoprolol Medical Valley bør unngås:

Barbituratsyrederivater: Barbiturater (undersøkt for pentobarbital) induserer metabolismen til metoprolol ved enzyminduksjon.

Propafenon: Ved administrering av propafenon til fire pasienter som fikk metoprololbehandling, økte plasmakonsentrasjonen av metoprolol med 2-5 ganger, og to pasienter opplevde typiske bivirkninger for metoprolol. Interaksjonen ble bekreftet hos åtte friske frivillige. Interaksjonen skyldes trolig at propafenon, som kinidin, hemmer metabolismen av metoprolol via CYP2D6. Kombinasjonen er trolig vanskelig å håndtere siden propafenon også har betablokkerende egenskaper.

Verapamil: I kombinasjon med betablokkere (beskrevet for atenolol, propranolol og pindolol) kan verapamil forårsake bradykardi og blodtrykksfall. Verapamil og betablokkere har hemmende tilleggseffekter på AV-ledning og sinusknutefunksjon.

Følgende kombinasjoner med Metoprolol Medical Valley kan gi behov for dosejustering:

Amiodaron: En kasusrapport antyder at pasienter som behandles med amiodaron kan utvikle uttalt sinusbradykardi ved samtidig metoprololbehandling. Amiodaron har en ekstremt lang halveringstid (rundt 50 dager), som medfører at interaksjonen kan være gjeldende lenge etter seponering.

Antiarytmika, klasse I: Klasse I-antiarytmika og betablokkere har negativt inotrope tilleggseffekter som kan resultere i alvorlige hemodynamiske bivirkninger hos pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon. Kombinasjonen bør også unngås ved sinusknutedysfunksjon og patologisk AV-ledning. Interaksjonen er best dokumentert for disopyramid.

Ikke-steroid antiinflammatoriske/antirevmatiske legemidler: NSAID-antiflogistika har blitt vist å motvirke den antihypertensive effekten til betablokkere. Indometacin har hovedsakelig blitt studert. Denne interaksjonen forekommer trolig ikke med sulindak. En negativ interaksjonsstudie med diklofenak har blitt gjennomført.

Digitalisglykosider: Kombinasjonen av digitalisglykosider og betablokkere kan øke atrioventrikulær ledningstid, og kan indusere bradykardi.

Difenhydramin: Difenhydramin reduserer (2,5 ganger) metoprololclearance til alfa-hydroksymetoprolol via CYP2D6 hos personer med rask hydroksylering. Dette gir økt effekt av metoprolol.

Diltiazem: Diltiazem og betablokkere har hemmende tilleggseffekter på AV-ledning og sinusknutefunksjon. Uttalt bradykardi har blitt observert (kasusrapport) ved kombinasjonsbehandling med diltiazem.

Adrenalin: Det er omtrent ti rapporter på personer behandlet med ikke-selektive betablokkere (inkludert pindolol og propranolol) som utviklet uttalt hypertensjon og bradykardi etter administrering av adrenalin. Disse kliniske observasjonene har blitt bekreftet i studier med friske frivillige. Det har også blitt antydnet at adrenalin gitt ved lokalbedøvelse kan fremkalle disse reaksjonene ved intravaskulær administrering. Risikoen er trolig mindre med kardioselektive betablokkere.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (øker frisettingen av noradrenalin) gitt som enkeltdoser på 50 mg kan øke det diastoliske blodtrykket til patologiske verdier hos friske frivillige. Propranolol motvirker generelt blodtrykksøkning induisert av fenylpropanolamin. Betablokkere kan imidlertid fremkalle paradoksikale hypertensive reaksjoner hos pasienter som tar høydose fenylpropanolamin. Hypertensive kriser under behandling med kun fenylpropanolamin har blitt beskrevet i noen tilfeller.

Kinidin: Kinidin hemmer metabolismen til metoprolol hos personer med såkalte rask hydroksylering (flere enn 90 % i Sverige) med markert forhøyet plasmanivå og økt betablokkade som resultat. En tilsvarende interaksjon kan forekomme med andre betablokkere metabolisert av samme enzym (CYP 2D6).

Klonidin: Den hypertensive reaksjonen når klonidin brått seponeres kan forsterkes av betablokkere. Ved seponering av samtidig behandling med klonidin bør betablokkeren seponeres flere dager før klonidin.

Rifampicin: Rifampicin kan indusere metabolismen til metoprolol og gi nedsatt plasmanivå.

Pasienter som får samtidig behandling med andre betablokkere (f.eks. øyedråper) eller MAO-hemmere bør overvåkes nøye. Hos pasienter som får behandling med betablokkere kan inhalerte anestesimidler øke den kardiodepressive effekten. Dosejustering av orale antidiabetika bør vurderes hos pasienter som får betablokkere. Plasmakonsentrasjon av metoprolol kan øke når cimetidin eller hydralazin gis samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Metoprolol Medical Valley bør kun gis under graviditet og amming når strengt nødvendig. Generelt reduserer betablokkere placentar perfusjon, som har vært forbundet med vekstretardasjon, intrauterin død, abort og tidlig fødsel. Det anbefales derfor at hensiktsmessig overvåking av mor og barn utføres hos gravide kvinner som behandles med metoprolol. Betablokkere kan gi bradykardi hos fosteret og hos det nyfødte barnet. Dette bør vurderes hvis disse legemidlene forskrives under siste trimester og i forbindelse med fødsel. Metoprolol Medical Valley bør gradvis seponeres 48-72 timer før planlagt fødsel. Om dette ikke er mulig, bør det nyfødte barnet overvåkes i 48-72 timer etter fødsel for tegn og symptomer på betablokkade (f.eks. hjerte- og lungekomplikasjoner).

Amming

Metoprolol er konsentrert i morsmelk hos mennesker i en mengde som tilsvarer omtrent tre ganger mengden som finnes i morens plasma. Risikoen for skadelige reaksjoner med hensyn til barnet som ammes ser ut til å være lav ved terapeutiske doser av legemidlet. Barnet som ammes bør likevel observeres med hensyn på tegn på betablokkade.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet og fatigue kan oppstå under behandling med Metoprolol Medical Valley, og dette bør vurderes når stor oppmerksomhet er påkrevd, f.eks. ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger forekommer hos omtrent 10 % av pasientene, og de er vanligvis doserelaterte. Bivirkninger relatert til metoprolol er presentert nedenfor i henhold til organklasse og frekvens. Frekvensen av bivirkninger har blitt rangert i henhold til MedDRA frekvenskonvensjon.

- 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 (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				trombocytopeni		
Psykiatriske lidelser			depresjon, mareritt, søvnforstyrrelser	svekket hukommelse, forvirring, hallusinasjoner, nervøsitet, angst		svekket konsentrasjons-evne
Nevrologiske sykdommer	fatigue	svimmelhet, hodepine	parestesier	Smaksforstyrrelser		Muskelkramper
Øye-sykdommer				synsforstyrrelser, tørre og/eller irriterte øyne		Konjunktivitt-liknende symptomer
Sykdommer i øre og labyrint				tinnitus		
Hjerte-sykdommer		perifer kulde i ekstremiteter, bradykardi, palpitasjoner	forbigående forverring av hjertesvikt, kardiogent sjokk hos pasienter med akutt hjerteinfarkt	forlenget AV-ledningstid, hjertearytmi		gangren hos pasienter med alvorlige perifere vaskulære lidelser
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		kortpustethet ved fysisk aktivitet	Bronko-spasme hos pasienter med bronkial astma eller astma-problemer			rhinitt
Gastro-intestinale sykdommer		kvalme, abdominal-smerter, oppkast, diaré, forstoppelse				munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier				økte transaminaser		hepatitt
Hud- og underhuds-sykdommer			kutan overfølsomhetsreaksjon	forverring av psoriasis, fotosensitivitetsreaksjoner, hyperhidrose, alopesi		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett						artralgi

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				reversibel libido-dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			brystsmerter, ødem, vektøkning			

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisitet

7,5 g til en voksen person forårsaket dødelig forgiftning. 100 mg til en 5-åring ga ingen symptomer etter magetømming. 450 mg til en 12-åring og 1,4 g til en voksen person ga moderate forgiftninger, 2,5 g til en voksen person forårsaket alvorlig forgiftning, og 7,5 g til en voksen person ga svært alvorlig forgiftning.

Symptomer

Kardiovaskulære symptomer er viktigst, men i noen tilfeller, særlig hos barn og ungdom, kan CNS-symptomer og respirasjonsdepresjon dominere: bradykardi, AV-blokk I-III, QT-forlengelse (eksepsjonelle tilfeller), asystole, hypotensjon, svekket perifer perfusjon, hjertesvikt, kardiogent sjokk, respirasjonsdepresjon, apné. Andre: fatigue, forvirring, bevisstløshet, svak tremor, kramper, svetting, parestesi, bronkospasme, kvalme, oppkast, mulig spasmer i øsofagus, hypoglykemi (særlig hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi, effekt på nyrer og forbigående myastenisk syndrom. Samtidig inntak av alkohol, antihypertensiva, kinidin eller barbiturater kan forverre pasientens tilstand. De første tegnene på overdosering kan sees 20 minutter til 2 timer etter inntak.

Håndtering

Tilsyn bør gis på egnet sted der støttende behandling, monitorering og overvåking kan gjennomføres.

Ved behov kan magetømming og/eller aktivt kull brukes.

Atropin, adrenostimulerende legemidler eller pacemaker brukes til å behandle bradykardi og ledningsforstyrrelser.

Hypotensjon, akutt hjertesvikt og sjokk bør behandles med hensiktsmessig volumøkning, administrering av glukagon (om nødvendig etterfulgt av intravenøs infusjon av glukagon), intravenøs administrering av adrenerge legemidler som dobutamin, med tillegg av alfa-1-reseptoragonister i vasodilatasjon. Intravenøs bruk av Ca^{2+} kan også vurderes. Intubering og mekanisk ventilering bør gjøres med svært bred indikasjon. Pacemaker er et alternativ. Ved hjertestans i forbindelse med overdose, kan det være nødvendig med gjenopplivende tiltak i flere timer.

Bronkospasme kan vanligvis reverseres med bronkodilator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Metoprolol er en beta-1-selektiv reseptorblokker, dvs. metoprolol påvirker beta-1-reseptorer i hjertet ved doser langt lavere enn nødvendig for å blokkere beta-2-reseptorer i perifere blodårer og bronkier. Selektiviteten for metoprolol er doseavhengig, men ettersom maksimal plasmakonsentrasjon for denne doseringsformen er betydelig lavere sammenliknet med samme dose gitt som vanlige tabletter oppnås en høyere grad av beta-1-selektivitet ved depottabletter.

Metoprolol har ingen beta-stimulerende effekt og har liten membranstimulerende effekt. Betablokkere har negativ inotrop og kronotrop effekt.

Metoprololbehandling reduserer effekten av katekolaminer i forbindelse med fysisk og psykisk stress, og gir lavere hjerterefrekvens, hjerterminuttvolum og blodtrykk. I stressede situasjoner med en økt frigivelse av adrenalin fra binyrene hindrer ikke metoprolol normal fysiologisk dilatasjon av blodårer. Ved terapeutiske doser har metoprolol mindre kontraherende effekter på bronkial muskulatur enn ikke-selektive betablokkere. Denne egenskapen tillater behandling med metoprolol i kombinasjon med beta-2-reseptorstimulanter hos pasienter med bronkial astma eller andre uttalte obstruktive lungesykdommer. Metoprolol påvirker frisetningen av insulin og karbohydratmetabolismen i mindre grad enn ikke-selektive betablokkere, og kan dermed også gis til pasienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulære reaksjonen ved hypoglykemi, f.eks. takykardi, er mindre påvirket av metoprolol, og blodsukkeret kommer raskere tilbake til normalområde enn for ikke-selektive betablokkere.

Ved hypertensjon senker metoprolol blodtrykket betydelig i mer enn 24 timer både i liggende og stående posisjon, samt under aktivitet. Ved oppstart av behandling med metoprolol sees en økning i perifer vaskulær motstand. Ved langtidsbehandling vil imidlertid oppnådd blodtrykksreduksjon skyldes redusert perifer vaskulær motstand og uendret hjerterminuttvolum.

Pediatrisk populasjon

Hos 144 barn (6 til 16 år) med primær essensiell hypertensjon er metoprolol i en 4-ukers studie vist å redusere systolisk blodtrykk med 5,2 mmHg med 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg med 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) og 6,3 mmHg med 2,0 mg/kg doser ($p = 0,049$) med et maksimum på 200 mg/dag sammenliknet med 1,9 mmHg for placebo. Ved diastolisk blodtrykk var denne reduksjonen henholdsvis 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) og 2,1 mmHg. Ingen tilsynelatende forskjeller i blodtrykksreduksjon ble observert basert på alder, Tanner-nivå, eller etnisitet. Metoprolol reduserer risiko for hjerte-kar-relaterte dødsfall hos menn med moderat/alvorlig hypertensjon. Det er ikke sett endringer i elektrolyttbalansen.

Effekt på kronisk hjertesvikt

I MERIT-HF, en overlevelsesstudie bestående av 3991 pasienter med hjertesvikt (NYHA II-IV) og nedsatt ejeksjonsfraksjon ($\leq 0,40$), har metoprolol vist å øke overlevelse og redusere antall innleggelser. Ved langtidsbehandling opplevde pasientene en generell forbedring av symptomer ("New York Heart Association class and Overall Treatment Evaluation score").

I tillegg har det blitt vist at behandling med metoprolol øker ejeksjonsfraksjonen, og reduserer venstre ventrikkel endesystolisk- og endediastolisk volum.

Ved takyarytmier er effekten av økt sympatolytisk aktivitet blokkert, som gir en lavere hjerterefrekvens. Dette skjer primært ved redusert automatisering i pacemakerceller, men også gjennom en forlenget supraventrikulær ledningstid. Metoprolol reduserer risikoen for reinfarkt og hjertedød, særlig plutselig død etter hjerteinfarkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Depottablettene består av mikrokapslede perler med metoprololsuksinat, og hver perle er en egen depotenhet. Hver perle er drasjert med en polymermembran, som kontrollerer hastigheten på legemiddelfrisetningen.

Tabletten oppløses raskt i kontakt med væske, hvor perlene spres over en stor overflate i gastrointestinaltraktus. Frisetningen er uavhengig av pH i omkringliggende væske, og pågår med en

tilnærmet konstant hastighet over ca. 20 timer. Doseringsformen gir en jevn plasmakonsentrasjon og effekten varer i 24 timer.

Absorpsjonen er fullstendig etter oral administrering, og substansen absorberes gjennom hele gastrointestinaltraktus, også i kolon. Biotilgjengeligheten av Metoprolol Medical Valley er 30-40 %. Metoprolol metaboliseres i leveren hovedsakelig via CYP2D6. Tre hovedmetabolitter har blitt identifisert, men ingen har betablokkerende effekt av klinisk betydning. Omtrent 5 % av metoprolol utskilles i uforandret form via nyrene, resterende dose som metabolitter.

Pediatrisk populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen andre relevante prekliniske data enn de som allerede er nevnt i andre avsnitt i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettene inneholder også:

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460 (i))

Etylcellulose

Dibutylsebakat

Tributylacetylsitrat

Polyvinylacetat

Makrogol (E 1521)

Povidon (E 1201)

Cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk

Laktosemonohydrat

Silika, kolloidal

Magnesiumstearat

Hypromellose

Talkum (E 553b)

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol (E 1521)

Talkum (E 553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Metoprolol Medical Valley 25 mg depottabletter:

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og barnesikkert lokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100, 105, 112 depottabletter

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og skrulokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelse: 250 depottabletter

Metoprolol Medical Valley 50 mg depottabletter:

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og barnesikkert lokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelser: 30, 32, 50, 100, 105, 112 depottabletter

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og skrulokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelse: 250 depottabletter

Metoprolol Medical Valley 100 mg depottabletter:

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og barnesikkert lokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100, 105, 112 depottabletter

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og skrulokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelse: 250 depottabletter

Metoprolol Medical Valley 200 mg depottabletter:

HDPE-boks med induksjonsforsegling av aluminium og barnesikkert lokk som inneholder viskose.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100, 105 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

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 22-14908

50 mg: 22-15110

100 mg: 22-15111

200 mg: 22-15112

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

23.02.2024