

 12. oktober 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bloxazoc, depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

29589

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bloxazoc

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg

Hver depottablet indeholder 23,75 mg metoprololsuccinat svarende til 25 mg metoprololtartrat.

50 mg

Hver depottablet indeholder 47,5 mg metoprololsuccinat svarende til 50 mg metoprololtartrat.

100 mg

Hver depottablet indeholder 95 mg metoprololsuccinat svarende til 100 mg metoprololtartrat.

200 mg

Hver depottablet indeholder 190 mg metoprololsuccinat svarende til 200 mg metoprololtartrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

25 mg

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side af tabletten, ’C’ præget på den ene side af delekærven og ’1’ på den anden side af delekærven (mål: 8,5 mm x 4,5 mm).

Tabletten kan deles i to lige store doser.

50 mg

Hvide til råhvide, ovale, let bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side af tabletten, ’C’ præget på den ene side af delekærven og ’2’ på den anden side af delekærven (mål: 10,5 mm x 5,5 mm).

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Den kan *ikke* deles i to lige store doser.

100 mg

Hvide til råhvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side af tabletten,’C’ præget på den ene side af delekærven og ’3’ på den anden side af delekærven (mål: 13 mm x 8 mm).

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Den kan *ikke* deles i to lige store doser.

200 mg

Hvide til råhvide, bikonvekse, kapselformede, filmovertrukne tabletter med delekærv på begge sider af tabletten, ’C’ præget på den ene side af delekærven og ’4’ på den anden side af delekærven (mål: 19 mm x 8 mm).

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Den kan *ikke* deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

* Hypertension
* Angina pectoris
* Hjertearytmier, herunder især supraventrikulær takykardi, til reduktion af ventrikelfrekvens i forbindelse med atrieflimren og til ventrikulære ekstrasystoler
* Funktionelle hjertelidelser med palpitationer
* Forebyggelse af hjertedød og reinfarkt efter den akutte fase af myokardieinfarkt
* Profylaktisk behandling af migræne
* Stabil symptomgivende kronisk hjerteinsufficiens med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel.

Børn og unge i alderen 6-18 år

* Behandling af hypertension.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**Bloxazoc depottabletter skal tages en gang daglig, helst om morgenen.

Bloxazoc 25 mg tabletten kan deles i to lige store doser.

Bloxazoc 50 mg, 100 mg og 200 mg tabletterne har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletterne, så de er nemmere at sluge. Tabletterne kan *ikke* deles i to lige store doser.

Bloxazoc tabletter (hele eller halve) må ikke tygges eller knuses, men skal synkes sammen med mindst et halvt glas væske.

Samtidig indtagelse af mad påvirker ikke biotilgængeligheden.

Dosis skal tilpasses den enkelte patient efter følgende retningslinjer for at undgå bradykardi:

Hypertension

47,5-95 mg metoprololsuccinat (svarende til 50-100 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Til patienter, som ikke responderer på 95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) daglig, kan dosis kombineres med andre antihypertensiva, så vidt muligt diuretika og calciumantagonister af typen dihydropyridin, eller dosis kan øges til 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Angina pectoris

95-190 mg metoprololsuccinat (svarende til 100-200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Hvis det er nødvendigt, kan dosis kombineres med nitrater.

Hjertearytmier

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Funktionelle hjertelidelser med palpitationer

95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) en gang daglig. Hvis det er nødvendigt, kan dosis øges til 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Profylakse efter myokardieinfarkt

190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) gives en gang daglig som vedligeholdelsesdosis.

Profylakse af migræne

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Som supplement til ACE-hæmmere, diuretika og eventuelt digitalis ved behandling af symptomatisk, stabil hjerteinsufficiens

Patienterne skal have haft stabil, kronisk hjerteinsufficiens uden akut insufficiens i de sidste 6 uger og en essentielt uforandret basal behandling i de sidste 2 uger.

Behandling af hjerteinsufficiens med betablokkere kan sommetider forårsage en midlertidig forværring af symptomer. I nogle tilfælde er det muligt at fortsætte behandlingen eller reducere dosis, mens det i andre tilfælde kan være nødvendigt at seponere behandlingen. Hos patienter med alvorlig hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV) må behandlingen med Bloxazoc kun indledes af en læge med specialviden om behandling af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Dosis hos patienter med stabil hjerteinsufficiens i NYHA-funktionsklasse II
Den anbefalede initialdosis i de første to uger er 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Efter to uger kan dosis øges til 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) en gang daglig, hvorefter dosis kan fordobles hver anden uge. Måldosis for langtidsbehandling er 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gang daglig.

Dosis til patienter med stabil hjerteinsufficiens, NYHA-funktionsklasse III-IV

Den anbefalede startdosis er 11,88 mg metoprololsuccinat (12,5 mg metoprololtartrat) (en halv tablet med 23,75 mg metoprololsuccinat/25 mg metoprololtartrat) en gang daglig. Dosis skal tilpasses den enkelte patient, og patienterne skal følges nøje under dosisøgning, idet symptomerne på hjerteinsufficiens hos nogle kan forværres. Efter 1-2 uger kan dosis øges til 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) en gang daglig. Efter yderligere to uger kan dosis øges til 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) en gang daglig. Hos de patienter, som tolererer en højere dosis, kan dosis fordobles hver anden uge op til en maksimal dosis på 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) daglig.

I tilfælde af hypotension og/eller bradykardi kan det blive nødvendigt at reducere dosis af anden medicin eller dosis af Bloxazoc. Hypotension ved behandlingens start er ikke nødvendigvis ensbetydende med, at dosis af Bloxazoc ikke tåles under kronisk behandling. Dog må dosis ikke øges, før blodtrykket er stabiliseret, og der kan være behov for øget kontrol af bl.a. nyrefunktionen.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig, da eliminationsraten kun påvirkes i ubetydelig grad af nyrefunktionen.

Nedsat leverfunktion

Bloxazoc kan normalt gives i samme dosis til patienter med levercirrose som til patienter med normal leverfunktion. Dosisreduktion bør kun overveje, hvis der er tegn på meget svært nedsat leverfunktion (f.eks. hos patienter med indopereret shunt).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Bloxazocs sikkerhed og virkning ved behandling hos børn og unge ved indikationer ud over hypertension er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.
Den anbefalede startdosis til hypertensive patienter i alderen 6 år og derover er 0,48 mg/kg metoprololsuccinat (0,5 mg/kg metoprololtartrat) en gang daglig. Den endelige dosis administreret i milligram skal være så tæt på den beregnede dosis i mg/kg som muligt. Hos patienter, der ikke responderer på 0,48 mg/kg metoprololsuccinat, kan dosis øges til 0,95 mg/kg metoprololsuccinat (1,0 mg/kg metoprololtartrat), dog ikke mere end 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat). Hos patienter, der ikke responderer på 0,95 mg/kg metoprololsuccinat, kan dosis øges til en maksimal daglig dosis på 1,9 mg/kg metoprololsuccinat (2,0 mg/kg metoprololtartrat). Doser højere end 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gang daglig er ikke blevet undersøgt hos børn og unge.

Sikkerhed og virkning hos børn under 6 år er ikke blevet undersøgt. Det frarådes derfor at anvende metoprololsuccinat til denne aldersgruppe.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, andre betablokkere eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med ustabil, ukompenseret hjerteinsufficiens (lungeødem, hypoperfusion eller hypotension) og patienter i løbende eller periodisk positiv inotrop behandling, der virker ved betareceptor-agonisme.
* Symptomatisk bradykardi eller hypotension. Metoprolol må ikke administreres til patienter med mistænkt akut myokardieinfarkt og en hjertefrekvens på under 45 slag/min., PQ-interval over 0,24 sekunder eller systolisk blodtryk under 100 mm Hg.
* Ved indikationen hjerteinsufficiens skal patienter med gentagne blodtryksmålinger under 100 mmHg i rygliggende position evalueres igen, før behandlingen påbegyndes.
* Kardiogent shock.
* 2. eller 3. grads AV-blok.
* Syg sinus-syndrom (forudsat uden permanent pacemaker).
* Alvorlig perifer arteriel sygdom med risiko for gangræn.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter i behandling med betablokkere må ikke få intravenøs administration af verapamil.

Metoprolol kan forværre symptomerne på perifere arterielle kredsløbsforstyrrelser, som f.eks. claudicatio intermittens, svært nedsat nyrefunktion, alvorlig akut sygdom, der involverer metabolisk acidose og samtidig behandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan antal og sværhedsgrad af disse anfald øges, fordi alfareceptorerne får koronarkarrene til at trække sig sammen. Der må derfor ikke anvendes non-selektive betablokkere til disse patienter. Beta1-selektive receptorblokkere skal anvendes med forsigtighed.

Hos patienter med bronkial astma eller andre obstruktive lungesygdomme skal der gives tilstrækkelig bronkodilaterende behandling samtidig. Det kan være nødvendigt at øge dosis af beta2-stimulanter.

Behandling med Bloxazoc kan i mindre grad påvirke kulhydratstoftskiftet eller maskere hypoglykæmi, men risikoen er mindre end ved anvendelse af non-selektive betablokkere.

I meget sjældne tilfælde kan en eksisterende AV-overledningsforstyrrelse af moderat grad forværres (hvilket evt. kan føre til AV-blok).

Behandling med betablokkere kan vanskeliggøre behandling af en anafylaktisk reaktion. Behandling med adrenalin i sædvanlig dosis giver ikke altid den forventede terapeutiske virkning. Hvis Bloxazoc gives til en patient med fæokromocytom, skal behandling med en alfablokker overvejes.

Der er begrænsede data fra kontrollere kliniske studier af sikkerhed og virkning hos patienter med svær, stabil, symptomatisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV). Behandling af hjerteinsufficiens hos disse patienter må derfor kun indledes af en speciallæge med erfaring inden for dette felt (se pkt. 4.2).

Patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens ledsaget af akut myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris var udelukket fra det studie, der udgør grundlagt for indikationen hjerteinsufficiens. Der mangler følgelig dokumentation for sikkerhed og virkning af behandling af akut hjerteinsufficiens i forbindelse med disse sygdomme. Anvendelse i forbindelse med ustabil, ukompenseret hjerteinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pludselig seponering af betablokkere, især hos patienter i højrisikogruppen, kan være farlig og kan forværre kronisk hjerteinsufficiens og øge risikoen for myokardieinfarkt og pludselig død. Hvis behandlingen med Bloxazoc skal seponeres, skal den, i de tilfælde det er muligt, derfor reduceres gradvist i en periode på mindst to uger, hvor dosis gradvist halveres, indtil der nås den laveste dosis, som er en halv depottablet i laveste styrke, dvs. en halv tablet med 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat). Denne slutdosis bør gives i mindst fire dage, før behandlingen seponeres helt. I tilfælde af tilstødende symptomer anbefales langsommere nedtrapning.

Inden en eventuel operation skal anæstesilægen informeres om, at patienten er i behandling med Bloxazoc. Det frarådes at seponere behandling med betablokkere hos patienter i forbindelse med en operation. Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer og med forestående kirurgi, som ikke omfatter hjertet, skal en akut indledning med høje doser metoprolol undgås, idet dette har været forbundet med bradykardi, hypotension og slagtilfælde, inklusive dødsfald.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Metoprolol er et CYP2D6-substrat. Lægemidler, der hæmmer CYP2D6, kan påvirke koncentrationen af metoprolol i plasma. Eksempler på CYP2D6-hæmmere, er quinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon og difenhydramin. Ved indledning af behandlingen med disse lægemidler hos patienter, der får Bloxazoc, skal doseringen af Bloxazoc muligvis reduceres.

Følgende kombinationer med Bloxazoc skal undgås

*Barbitursyrederivater*

Barbiturater (undersøgt med pentobarbital) inducerer metoprolols metabolisme gennem enzyminduktion.

*Propafenon*

Ved administration af propafenon til fire patienter, som allerede fik metoprolol, steg plasmakoncentration af metoprolol med faktor 2-5, og to patienter fik bivirkninger, som er typiske for metoprolol. Denne interaktion blev bekræftet i et studie med otte raske frivillige forsøgspersoner. Interaktionen skyldes formentlig, at propafenon ligesom quinidin hæmmer metoprolols metabolisme via cytochrom P450 2D6. Kombinationen er sandsynligvis svær at håndtere, eftersom propafenon også har betareceptorblokerende egenskaber.

*Verapamil*

Når verapamil kombineres med betareceptorblokerende midler (beskrevet for atenolol, propranolol og pindolol), kan det medføre bradykardi og blodtryksfald. Verapamil og betablokkere har additiv hæmmende virkning på AV-overledningen og sinusknudefunktionen.

Følgende kombinationer med Bloxazoc kan kræve dosisjustering

*Amiodaron*

Et eksempel indikerer, at patienter, der får amiodaron, kan få alvorlig sinusbradykardi under samtidig behandling med metoprolol. Amiodaron har en ekstremt lang halveringstid (ca. 50 dage), hvilket betyder, at der kan optræde interaktion lang tid efter endt behandling med lægemidlet.

*Klasse 1-antiarytmika*

Klasse I-antiarytmika og betablokkere har additiv negativ inotrop virkning, hvilket kan føre til alvorlige hæmodynamiske bivirkninger hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel. Kombinationen bør undgås ved syg sinus-syndrom og patologiske forstyrrelser i AV-overledningen. Interaktionen er bedst dokumenteret for disopyramid.

*NSAID (nonsteroide antiinflammatoriske midler)*

Antiflogistika af NSAID-typen modvirker den antihypertensive virkning af betablokkere. Der foreligger flest studier med indometacin. Denne interaktion forekommer formentlig ikke med sulindac. Det har ikke været muligt at påvise en sådan interaktion i et studie med diclofenac.

*Digitalisglycosider*

Kombinationen digitalisglycosider og betablokkere kan forårsage forlænget atrioventrikulær overledningstid og inducere bradykardi.

*Diphenhydramin*

Diphenhydramin reducerer (med faktor 2,5) metoprolols clearance til alfahydroxymetoprolol hos personer med hurtig hydroxylering via CYP2D6, og samtidig øges virkningen af metoprolol.

*Diltiazem*

Diltiazem og betablokkere har additiv hæmmende virkning på AV-overledningen og sinusknudefunktionen. Der er (i case reports) observeret alvorlig bradykardi under kombinationsbehandling med diltiazem.

*Adrenalin*

Der foreligger cirka ti rapporter om udvikling af svær hypertension og bradykardi hos patienter i behandling med non-selektive betablokkere (inklusive pindolol og propranolol), der fik adrenalin (epinephrin). Disse kliniske observationer blev bekræftet i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Der er også eksempler, der tyder på, at adrenalin, når det gives som lokalanalgesi, kan udløse disse reaktioner ved intravasal administration. Risikoen er formentlig mindre med kardioselektive betablokkere.

*Phenylpropanolamin*

Phenylpropanolamin (norephedrin) i enkeltdoser på 50 mg kan øge det diastoliske blodtryk til patologiske niveauer hos raske frivillige forsøgspersoner. Generelt modvirker propanol den stigning i blodtrykket, der udløses af phenylpropanolamin. Betablokkere kan dog udløse paradokse stigninger i blodtrykket hos patienter, der får høje doser af phenylpropanolamin. Der er beskrevet hypertensive kriser under behandling med phenylpropanolamin alene i et par tilfælde.

*Quinidin*

Quinidin hæmmer metoprolols metabolisme hos individer med hurtig hydroxylering (lidt over 90 % i Sverige) med signifikant forhøjede plasmaværdier og som følge deraf øget betablokade. Der kan måske forventes en lignende interaktion med andre betablokkere, som metaboliseres af det samme enzym (cytochrom P450 2D6).

*Clonidin*

Den hypertensive reaktion ved brat ophør med clonidin kan forstærkes af betablokkere. Hvis kombinationsbehandling med clonidin skal seponeres, bør betablokkeren seponeres flere dage før clonidin.

*Rifampicin*

Rifampicin kan inducere metoprolols metabolisme, hvilket fører til nedsat plasmakoncentration.

Patienter i samtidig behandling med metoprolol og andre betablokkere (f.eks. øjendråber) eller MAO-hæmmere bør observeres nøje. Anæstetika til inhalation forårsager øget kardiodepressiv virkning hos patienter, der får betablokkere. Der kan opstå behov for at justere doseringen af orale antidiabetika hos patienter, der er i behandling med betablokkere. Der kan opstå øget plasmakoncentration af metoprolol ved samtidig administration af cimetidin eller hydralazin.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Bloxazoc bør kun anvendes til gravide og kvinder, der ammer, på tvingende indikation. Betablokkere reducerer placentaperfusion, som er forbundet med væksthæmning, intrauterin død, abortering og præmatur fødsel. Det anbefales derfor at iværksætte passende maternal og føtal monitorering hos gravide kvinder, der er i behandling med metoprolol. Betablokkere kan udløse bradykardi hos fostret og det nyfødte barn, og dette bør tages i betragtning ved ordination af disse lægemidler i graviditetens 3. trimester og i forbindelse med fødslen.

Bloxazoc bør seponeres gradvist 48-72 timer før forventet fødsel. Hvis det ikke er muligt, skal det nyfødte barn monitoreres i 48-72 timer efter fødslen for symptomer på betablokade (f.eks. hjerte- og lungekomplikationer).

Amning

Metoprolol udskilles i modermælken i en mængde, der svarer til omtrent en tredobling af den plasmakoncentration, der findes hos moderen. Der synes kun at være en lille risiko for skadelige virkninger for det ammede barn, når lægemidlet gives i terapeutiske doser. Det ammede barn skal dog observeres for tegn på betablokade.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der kan opstå svimmelhed og træthed under behandlingen med Bloxazoc. Der bør tages højde for dette ved opgaver, der kræver stor koncentration, som f.eks. at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger forekommer hos ca. 10 % af patienterne og er for det meste dosisafhængige. De bivirkninger, der ses ved anvendelse af metoprolol, er angivet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. De nævnte bivirkninger er angivet efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen.

* Meget almindelig (≥ 1/10)
* Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
* Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
* Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
* Meget sjælden (< 1/10.000)
* Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

| System-organklasse | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almin-delig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | Trombo-cytopeni |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  |  | Depression, mareridt, søvnfor-styrrelser | Hukom-melses­forstyrrel-ser, konfusion, hallucina-tioner, nervøsitet, angst |  | Nedsat koncen-trations-evne |
| Nervesystemet | Træthed | Svimmelhed, hovedpine | Paræstesi | Smagsfor-styrrelser |  | Muskel-kramper |
| Øjne |  |  |  | Synsfor-styrrelser, tørre og/eller irriterede øjne |  | Konjun-ktivitis-lignende sympto-mer |
| Øre og labyrint |  |  |  | Tinnitus |  |  |
| Hjerte |  | Perifert kolde ekstremiter, bradykardi, palpitationer | Forbigåen-de forvær-ring af hjerteinsuf-ficiens, kardiogent shock hos patienter med akut myokardie-infarkt | Forlænget AV-overled-ningstid, hjerte-arytmi |  | Gangræn hos patienter med alvorlig perifer arteriel sygdom |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Åndenød ved fysisk aktivitet | Bronko-spasme hos patienter med bronkial astma eller astmatiske problemer |  |  | Rhinitis |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme, mavesmerter, opkastning, diarré, obstipation |  |  |  | Mund-tørhed |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Forhøjede amino-trans­feraser |  | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  |  | Overføl-somheds-reaktioner i huden | Forvær-ring af psoriasis, foto-sensibili-tet, hyperhi-drose, hårtab |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Artralgi |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Reversible forstyrrel-ser af libido |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet |  |  | Brystsmer-ter, ødemer, vægtstig-ning |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksicitet

7,5 g til en voksen medførte letal forgiftning. 100 mg til en 5-årig medførte ingen symptomer efter ventrikelskylning. 450 mg til en 12-årig og 1,4 g til en voksen medførte moderat forgiftning, 2,5 g til en voksen medførte alvorlig forgiftning, mens 7,5 g til en voksen medførte en meget alvorlig forgiftning.

Symptomer

De væsentligste symptomer opstår i hjerte og kar, men i visse tilfælde og især hos børn og unge kan symptomer i centralnervesystemet og respirationsdepression være dominerende. Bradykardi, AV-blok af 1.-3. grad, QT-forlængelse (i enkeltstående tilfælde), asystoli, hypotension, nedsat perifer perfusion, hjerteinsufficiens, kardiogent shock, respirationsdepression, apnø. Andet: Træthed, konfusion, bevidstløshed, let tremor, kramper, svedudbrud, paræstesier, bronkospasme, kvalme, opkastning, potentiel øsofagusspasme, hypoglykæmi (især hos børn) eller hyperglykæmi, hyperkaliæmi, nyrepåvirkning og forbigående symptomer på myasteni. Samtidig indtagelse af alkohol, antihypertensiva, quinidin eller barbiturater kan forværre patientens tilstand. De første tegn på overdosering kan ses mellem 20 minutter og 2 timer efter indtagelse.

Behandling

Behandling af overdosering skal ske på et hospital med passende behandlingsmuligheder, monitorering og supervision.

Om nødvendigt anvendes ventrikelskylning og/eller aktivt kul.

Atropin, adrenostimulerende lægemidler eller pacemaker til behandling af bradykardi og overledningsforstyrrelser.

Hypotension, akut hjerteinsufficiens og -shock skal behandles med passende volumenekspansion, administration af glucagon (om nødvendigt efterfulgt af en intravenøs infusion af glucagon), intravenøs administration af adrenoceptorstimulerende lægemidler såsom dobutamin, med tilføjelse af alfa1-receptoragonister ved vasodilatation. Intravenøs anvendelse af Ca2+ kan også overvejes. Intubation og assisteret ventilation bør foretages på meget bred indikation. Pacemaker bør overvejes.

Ved hjertestop i forbindelse med overdosering kan flere timers forsøg på genoplivning være indiceret.

Bronkospasmer kan som regel reverseres med bronkodilatorer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 AB 02. Betablokkere, selektive.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Metoprolol er en beta1-selektiv betablokker, hvilket betyder, at metoprolol påvirker beta1-receptorer i hjertet i lavere doser end nødvendigt for at påvirke beta2-receptorer i perifere kar og bronkier. Metoprolols selektivitet er dosisafhængig, men eftersom den maksimale plasmakoncentration af dette præparat er signifikant lavere end for den samme dosis af konventionelle tabletter, opnås en højere beta1-selektivitet med depottabletformuleringen.

Metoprolol har ingen betastimulerende virkning og har en let membranstimulerende virkning. Betablokkere har en negativ inotrop og kronotrop virkning.

Behandling med metoprolol nedsætter virkningen af katekolaminer i forbindelse med fysisk og psykologisk stress og nedsætter hjertefrekvens, minutvolumen og blodtryk. Under stress med øget frigivelse af adrenalin fra binyrerne modvirker metoprolol ikke normal fysiologisk karudvidelse. I terapeutiske doser virker metoprolol mindre indsnævrende på muskulaturen i bronkierne end non-selektive betablokkere. Denne egenskab gør lægemidlet egnet til behandling af patienter med bronkial astma eller andre væsentlige obstruktive lungesygdomme i kombination med beta2-receptorstimulerende midler. Metoprolol påvirker frigivelsen af insulin og kulhydratmetabolismen i mindre grad end non-selektive betablokkere, og det kan derfor også gives til patienter med diabetes mellitus. Kardiovaskulære reaktioner på hypoglykæmi, f.eks. takykardi, påvirkes i mindre grad med metoprolol, og normalisering af blodsukkeret indtræder hurtigere end med non-selektive betareceptorblokerende midler.

Ved hypertension udvirker metoprolol signifikant blodtrykssænkning, der varer i over 24 timer i såvel liggende som stående stilling samt under fysisk udfoldelse. I begyndelsen kan metoprololbehandlingen forårsage øget perifer karmodstand. Ved langtidsbehandling kan den opnåede blodtryksreduktion imidlertid henføres til nedsat perifer karmodstand og uforandret minutvolumen.

Pædiatrisk population

I et 4-ugers studie hos 144 patienter (i alderen 6 til 16 år) med essentiel hypertension sænkede metoprolol det systoliske blodtryk med 5,2 mmHg ved dosis på 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg ved dosis på 1,0 mg/kg (p=0,027) og 6,3 mmHg ved dosis på 2,0 mg/kg ved maksimalt 200 mg/daglig sammenlignet med 1,9 mmHg ved placebo. For det diastoliske blodtryk var denne sænkning hhv. 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) og 2,1 mmHg. Der sås ingen umiddelbar forskel i blodtrykssænkning i forhold til alder, Tanner-stadium eller etnicitet.

Metoprolol reducerer risikoen for kardiovaskulær mortalitet hos mænd med moderat/svær hypertension. Der er ingen forstyrrelse af elektrolytbalancen.

Virkning på kronisk hjerteinsufficiens

I IMERIT-HF, et survival-studie som omfattede 3991 patienter med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) og nedsat uddrivningsfraktion (≤0,40), blev det påvist, at metoprolol fører til øget overlevelse og nedsat behov for hospitalsindlæggelser. Under langtidsbehandling oplevede patienterne generel symptombedring (NYHA-klasse og Overall Treatment Evaluation score).

Behandling med metoprolol viste også at øge uddrivningsfraktionen og reducere venstre ventrikels slutsystoliske og slutdiastoliske volumen.

I forbindelse med takyarytmi blokeres virkningen af øget sympatisk aktivitet, hvilket giver en lavere hjertefrekvens, primært via nedsat automatisme i pacemakercellerne, men også via forlænget supraventrikulær overledningstid. Metoprolol reducerer risikoen for reinfarkt og hjertedød, især pludselig død efter myokardieinfarkt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bloxazoc depottabletter består af mikrogranulat med metoprololsuccinat, og hvert mikrogranulat er en særskilt depotenhed. Hvert mikrogranulat er overtrukket med en polymerfilm, som styrer frigivelsen af lægemidlet. Tabletten opløses hurtigt, når den kommer i kontakt med væske, så de overtrukne mikrogranulater fordeles over et stort område i mave-tarm-kanalen. Frigivelsen afhænger ikke af pH-værdien i den omkringliggende væske, og den finder sted med relativt konstant hastighed i løbet af ca. 20 timer. Denne formulering medfører ensartede plasmakoncentrationer og en virkningsvarighed på 24 timer.

Præparatet absorberes fuldstændigt efter oral anvendelse, og stoffet optages fra hele mave-tarm-kanalen inklusive colon. Biotilgængeligheden for Bloxazoc er 30-40 %. Metoprolol metaboliseres hovedsageligt i leveren af CYP2D6. Der er dog identificeret tre hovedmetabolitter uden klinisk betydning for betablokaden. Ca. 5 % metoprolol udskilles uomdannet via nyrerne, og resten af dosen i form af metabolitter.

Pædiatrisk population

Metoprolols farmakokinetiske profil hos pædiatriske hypertensive patienter i alderen
6-17 år ligner farmakokinetikken for voksne. Metoprolols tilsyneladende orale clearance (CL/F) steg lineært med legemsvægten.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der findes ikke andre relevante prækliniske data end dem, der allerede er nævnt i andre punkter af dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Silica, kolloid vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk

Hypromellose

Natriumlaurilsulfat

Polysorbat 80

Glycerol

Hydroxypropylcellulose

Ethylcellulose

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister (PVC/PE/PVDC-folie-alufolie): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 tabletter, i en æske.

Polyethylen (HDPE) tabletbeholder med et anbrudssikret låg af polypropylen (PP), i en æske:

* 250 tabletter (25 mg, 50 mg og 100 mg).
* 100 tabletter (200 mg).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 55301

50 mg: 55302

100 mg: 55303

200 mg: 55304

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. november 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. oktober 2021