

 26. september 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metopocor, injektionsvæske, opløsning**

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

31231

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metopocor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning til injektion indeholder 1 mg metoprololtartrat.

En 5 ml-ampul indeholder 5 mg metoprololtartrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning til injektion med en pH-værdi på mellem 6,0 og 7,2.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

* Takyarytmi
* Akut behandling af myokardieinfarkt

Parenteral administration er kun beregnet til nødstilfælde og sygehusbehandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Pædiatrisk population

Metoprolols sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt.

Voksne

Parenteral administration er kun beregnet til nødstilfælde og sygehusbehandling. Doseringen bør fastlægges individuelt og ud fra patientens respons på behandlingen. Der gælder følgende retningslinjer for dosering:

*Takyarytmier*

Ved akut livstruende arytmi samt ved gentagen administration bør den individuelle dosering og intervallet mellem de individuelle injektioner fastlægges ud fra patientens initiale tilstand og kliniske tilstand.

Hos voksne gives der op til 5 ml Metopocor (svarende til op til 5 mg metoprololtartrat) til at starte med ved langsom, intravenøs injektion (1‑2 mg/min).

Hvis patientens respons på behandlingen er utilstrækkelig, kan injektionen gentages med samme dosering med intervaller på mellem 5 og 10 minutter, indtil lægemidlet begynder at virke, eller indtil der opnås en samlet dosering på mellem 10 og 15 ml Metopocor (svarende til mellem 10 og 15 mg metoprololtartrat).

*Akut behandling af myokardieinfarkt*

Metopocor anvendes hos patienter, hvor behandling med betablokkere ikke er kontraindiceret.

Ved akut myokardieinfarkt behandles der så hurtigt som muligt efter hospitalsindlæggelse med EKG og blodtryksovervågning. Behandling påbegyndes med 5 ml Metopocor (svarende til 5 mg metoprololtartrat). Afhængigt af patientens tolerance kan der administreres yderligere enkeltdoseringer på 5 ml med 2-minutters intervaller op til en samlet maksimal dosering på 15 ml (svarende til 15 mg metoprololtartrat).

Hvis patienten kan tolerere den fulde dosering på 15 mg, indgives 4 x 50 mg/dag metoprololtartrat i oral doseringsform i løbet af de næste 48 timer med start 15 minutter efter den sidste intravenøse injektion.

Hos patienter, der tolererer mindre end 15 mg metoprololtartrat intravenøs behandling, bør der med forsigtighed igangsættes en oral efterbehandling med en dosering på 1 x 25 mg metoprololtartrat i oral doseringsform.

Efter den akutte behandling indgives der oralt en dosering på 100-200 mg metoprololtartrat til vedligeholdelsesbehandling.

Behandling med Metopocor skal omgående standses, hvis hjerterytmen og/eller blodtrykket falder og der kræves behandling, eller opstår andre komplikationer.

Hvis der forekommer alvorligt leversvigt, nedsættes eliminationen af Metopocor, og som følge heraf kan det være nødvendigt at nedsætte doseringen.

Der kræves ingen justering af doseringen hos ældre patienter og hos patienter med nyresvigt.

**Administration**

Metopocor bør gives gennem langsom, intravenøs administration med EKG og blodtryksovervågning.

Ved behandling af akut arytmi anbefales efterbehandling med tabletter (så snart hjerterytmeforstyrrelserne er under kontrol).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Metopocor må ikke anvendes ved

* Hjertestop
* Shock
* AV-blok af 2. eller 3. grad
* Syg sinus-syndrom
* Sino-atrial blok
* Bradykardi (hvilepuls under 50 slag pr. minut før start af behandlingen)
* Hypotension (systolisk blodtryk under 90 mmHg)
* Acidose
* Bronkial hyperreaktivitet (som ved bronkial astma)
* Sene stadier af lidelser i det perifere arterielle kredsløb
* Samtidig administration af monoamino-oxidasehæmmere (MAO-hæmmere) (med undtagelse af MAO-B-hæmmere)
* Overfølsomhed over for andre betablokkere

Intravenøs administration af Metopocor er kontraindiceret hos patienter, der behandles med calcium-antagonister af typen verapamil og diltiazem eller andre antiarytmiske midler (såsom disopyramid). Ligeledes er intravenøs administration af førnævnte calcium-antagonister og antiarytmiske midler under behandling med Metopocor (undtagen i tilfælde af intensiv pleje) kontraindiceret.

Der kræves særlig omhyggelig klinisk overvågning ved

* AV-blok af 1. grad
* Diabetikere med store udsving i blodsukkerniveauerne (pga. mulig alvorlig hypoglykæmi)
* Patienter, der har været igennem længere perioder med streng faste og hård fysisk aktivitet (pga. mulig alvorlig hypoglykæmi)
* Patienter med fæokromocytom (en binyretumor). Metopocor må kun administreres efter forudgående behandling med en alfa-blokker
* Patienter med leversvigt (se pkt. 4.2)

Hos patienter med en allerede eksisterende eller familiær historik med psoriasis bør betablokkere kun ordineres efter en grundig vurdering af risici og fordele.

Betablokkere kan øge følsomheden over for allergener og yderligere forværre anafylaktiske reaktioner. Grundig patientudvælgelse er derfor påkrævet hos patienter med en tidligere historik med alvorlige overfølsomhedsreaktioner og hos patienter, der er i desensibiliseringsbehandling (forsigtighed ved overdrevne anafylaktiske reaktioner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Forud for en operation bør narkoselægen informeres om, at patienten behandles med metoprolol. Akut førstehjælp med en høj dosis metoprolol bør undgås hos patienter, der undergår ikke-kardial kirurgisk behandling, da dette er blevet sat i forbindelse med bradykardi, hypotension og slagtilfælde (herunder med dødeligt udfald) hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer.

Patienter, der tager betablokkere, udviser en alvorlig form for anafylaktisk shock.

Risikoen for hjertetilfælde, herunder pludseligt ophør af hjertefunktion, kan øges efter seponering af betablokkeren.

Patienter med akut myokardieinfarkt udviste en øget risiko for kardiogent shock under behandling med metoprolol. Fordi hæmodynamisk ustabile patienter er særligt udsatte, må Metopocor kun gives efter hæmodynamisk stabilisering af infarktpatienten.

Brug af Metopocor kan føre til falske positive resultater i dopingtests.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml opløsning, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

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

De følgende interaktioner mellem dette og andre lægemidler bør bemærkes:

Under samtidig brug af Metopocor og insulin eller orale antidiabetiske midler kan virkningerne af disse lægemidler forøges eller forlænges. Advarselssignaler for hypoglykæmi (i særdeleshed takykardi og rysten) sløres eller mindskes. Jævnlig overvågning af blodsukkerniveauer er derfor påkrævet.

Under samtidig brug af Metopocor og tricycklisk antidepressiv medicin, barbiturater, fenothiaziner og glyceryltrinitrat, diuretiske midler, vasodilatatorer og andre antihypertensive midler kan der forekomme et voldsomt fald i blodtrykket.

Under samtidig brug af Metopocor og calcium-antagonister af typen nifedipin kan der forekomme et voldsomt fald i blodtrykket, og i isolerede tilfælde kan der udvikles hjertesvigt.

De kardiodepressive virkninger af Metopocor og antiarytmiske midler kan virke additivt.

Under samtidig brug af Metopocor og calcium-antagonister af typen verapamil eller diltiazem eller andre antiarytmiske midler (såsom disopyramid) indiceres overvågning af patienten i intensiv pleje, fordi hypotension, bradykardi eller andre arytmier kan forekomme.

Under samtidig brug af Metopocor og kardioglycosider, reserpin, alfamethyldopa, guanfacin eller clonidin kan der forekomme et mere udpræget fald i hjerterytmen eller forsinket overledning.

Pludselig afbrydelse af clonidin under samtidig brug af Metopocor kan medføre en voldsom stigning i blodtrykket. Brug af clonidin bør derfor kun afbrydes, hvis behandling med Metopocor er stoppet nogle dage på forhånd. Clonidin kan derefter nedtrappes og udfases (se Produktresumé for clonidin).

Under samtidig brug af Metopocor og noradrenalin, adrenalin eller andre stoffer med sympatomimetiske virkninger (som i hostemedicin, næse- og øjendråber) kan der forekomme en betydelig stigning i blodtrykket.

Der kan forekomme en nedsat responsivitet over for den adrenalindosering, der normalt bruges til at behandle allergiske reaktioner, under behandling med Metopocor.

MAO-hæmmere (med undtagelse af MAO-B-hæmmere) bør ikke bruges sammen med Metopocor, fordi der er risiko for voldsom hypertension (se pkt. 4.3 Kontraindikationer).

Metoprolol er et substrat til cytochromet P450 isoenzymet CYP2D6. Lægemidler, der indeholder enzyminducerende og enzymhæmmende stoffer, kan påvirke plasmaniveauerne af metoprolol. Kendte CYP2D6-hæmmere inkluderer quinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon og diphenhydramin. Det kan være nødvendigt at nedsætte metoprololdoseringen, når disse stoffer gives til patienter, der allerede behandles med metoprolol.

Plasmaniveau af metoprolol kan øges af alkohol og hydralazin.

Indometacin og rifampicin kan nedsætte de antihypertensive virkninger af Metopocor.

Metopocor kan mindske udskillelsen af lidocain.

Samtidig brug af Metopocor og narkotika kan medføre en øget antihypertensitiv virkning. De negative inotropiske virkninger af de to førnævnte lægemidler kan være additive.

Den neuromuskulære blokade forårsaget af perifere muskelrelakserende midler (f.eks. suxamethonium, tubocurarin) kan øges af de betareceptor-hæmmende virkninger af Metopocor.

Hvis brugen af Metopocor ikke kan stoppes inden kirurgisk behandling under generel bedøvelse eller inden brugen af perifere muskelrelakserende midler, skal narkoselægen informeres om, at patienten behandles med Metopocor.

**4.6 Graviditet og amning**

Under graviditet (og især under de første tre måneder) bør Metopocor kun bruges på grundlag af et omhyggeligt udvalg af patienter og en vurdering af risici og fordele.

Der er bevis for, at Metopocor nedsætter blodgennemstrømningen til moderkagen og derfor er i stand til at forårsage føtale vækstabnormaliteter. Aborter, tidlig fødsel og intrauterin føtal død er observeret efter administration af andre betablokkere.

Pga. risikoen for neonatal bradykardi, hypotension og hypoglykæmi bør behandling med Metopocor standses 48‑72 timer før det forventede fødselstidspunkt. Hvis dette ikke er muligt, kræves der omhyggelig klinisk overvågning af nyfødte i 48‑72 timer efter fødslen.

Metopocor udskilles i modermælk i koncentreret form. Spædbørn, der ammes, bør overvåges for symptomer på betablokade. Mængden af indtaget Metopocor gennem modermælk kan nedsættes ved først at amme 3‑4 timer efter administration af lægemidlet.

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

Ikke mærkning.

Dette lægemiddel påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kræves jævnlig medicinsk opfølgning under behandling med dette lægemiddel. Da reaktionerne varierer fra person til person, kan evnen til at reagere blive påvirket i en sådan grad, at evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller arbejde på usikkert underlag nedsættes. Denne virkning er større i starten af behandlingen, når doseringen øges, efter et skift i behandlingen og sammen med alkohol.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppighed for bivirkninger er baseret på de følgende kategorier:

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)

|  |
| --- |
| Blod og lymfesystem |
| Meget sjælden: | Thrombocytopeni, leucopeni |
|  |  |
| Det endokrine system |
| Sjælden: | Manifestering af latent eller forværring af diabetes mellitus. Hypoglykæmiske stadier efter forlængede perioder med streng faste eller hård fysisk aktivitet. Advarselssignaler for hypoglykæmi (i særdeleshed takykardi og rysten) kan være slørede. |
|  |  |
| Metabolisme og ernæring |
| Ikke almindelig: | Øget vægt |
|  |  |
| Psykiske forstyrrelser |
| Ikke almindelig: | Depressive stadier, livlige drømme |
| Sjælden: | Nervøsitet, angst |
| Meget sjælden: | Forvirring, hallucinationer, personlighedsændringer (f.eks. humørsvingninger), svækket hukommelse. |
|  |  |
| Nervesystemet |
| Meget almindelig: | Træthed |
| Almindelig: | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig: | Koncentrationsbesvær, forstyrret søvn/døsighed, paræstesi |
| Meget sjælden: | Forstyrrelser i smagssansen |
|  |  |
| Øjne |
| Sjælden: | Øjenbetændelse, nedsat tåredannelse (skal tages i betragtning hos folk, der bruger kontaktlinser), visuelle forstyrrelser, øjenirritation |
|  |  |
| Øre og labyrint |
| Meget sjælden: | Tinnitus, nedsat hørelse |
|  |  |
| Hjerte |
| Almindelig: | Hjertebanken, bradykardi |
| Ikke almindelig: | Atrioventrikulære overledningsforstyrrelser, forværring af hjertefejl med perifer ødem, kardiogent shock hos patienter med akut myokardieinfarkt, brystsmerter |
| Sjælden: | Forstyrrelser i hjerteledningen, hjertearytmier |
| Meget sjælden: | Forværring af anfald hos patienter med angina pectoris |
|  |  |
| Vaskulære sygdomme |
| Almindelig: | Voldsomt fald i blodtrykket (meget sjældent med synkope), kolde ekstremiteter |
| Meget sjælden: | Forværring af symptomer hos patienter med perifer kransåresygdom (herunder patienter med Raynauds syndrom), herunder koldbrand  |
|  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |
| Almindelig: | Funktionsdyspnø |
| Ikke almindelig: | Dyspnø som resultat af en mulig forøgelse af luftvejsmodstanden hos prædisponerede patienter (f.eks. ved bronkial astma), indsnævring af luftvejene |
| Sjælden: | Allergisk rhinitis |
|  |  |
| Mave-tarm-kanalen |
| Almindelig: | Kvalme, abdominalsmerter, forstoppelse, diatré |
| Ikke almindelig: | Opkastning |
| Sjælden: | Mundtørhed |
|  |  |
| Lever og galdeveje |
| Meget sjælden: | Hepatitis |
|  |  |
| Hud og subkutane væv |
| Ikke almindelig: | Voldsom sveden, allergiske hudreaktioner (rødme, kløe), udslæt |
| Sjælden: | Hårtab |
| Meget sjælden: | Forværring af psoriasis, lysfølsomhed med hudreaktion efter at være blevet udsat for lys, udvikling af psoriasis, psoriasis-lignende udslæt |
|  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |
| Ikke almindelig: | Muskelkramper |
| Sjælden: | Muskelsvaghed |
| Meget sjælden: | Artralgi og/eller artropati (mono- og polyarthritis) under længerevarende behandling |
|  |  |
| Det reproduktive system og mammae |
| Sjælden: | Erektil dysfunktion og tab af libido, induratio penis plastica (Peyronies sygdom) |
|  |  |
| Undersøgelser |
| Sjælden: | Hævede serum transaminase-niveauer [SGOT, SGPT] |

Særlige bemærkninger

Forstyrrelser i omsætningen af fedtstoffer kan forekomme under behandling med Metopocor. Der er blevet observeret fald i HDL-kolesterol og stigning i plasma triglyceridniveauer, som regel ved et normalt samlet kolesteroltal.

Metopocor kan sløre symptomerne på tyreotoksikose.

Betablokkere kan øge følsomheden over for allergener og yderligere forværre anafylaktiske reaktioner. Voldsomme anafylaktiske reaktioner kan derfor forekomme hos patienter med en tidligere historik af alvorlige hypersensitive reaktioner og hos patienter i desensibiliseringsbehandling.

Ved alvorligt nyresvigt har der været isolerede rapporter om nedsat nyrefunktion under behandling med betablokkere. I disse tilfælde bør Metopocor anvendes med passende overvågning af nyrefunktionen.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer på overdosering

Det kliniske billede er hovedsageligt kendetegnet ved kardiovaskulære symptomer og symptomer fra centralnervesystemet afhængigt af graden af forgiftning. En overdosering kan resultere i alvorlig hypotension, bradykardi og endda hjertestop, hjertesvigt og kardiogent shock. Derudover kan der forekomme vejrtrækningsbesvær, bronkospasme, opkastning, nedsat bevidsthed og til tider også krampeanfald.

Behandling af overdosering

I tilfælde af overdosering eller truende fald i hjerterytme og/eller blodtryk skal behandling med Metopocor standses.

Ud over generelle primære toksin eliminationsforanstaltninger skal de vitale parametre også overvåges og korrigeres om nødvendigt under intensiv pleje. I tilfælde af shock eller hypotension kan der administreres plasma eller plasmaerstatninger.

Alvorlig bradykardi kan behandles på følgende måde

|  |  |
| --- | --- |
| Atropin: | 0,5‑2 mg intravenøst som bolus |
| Glukagon: | 1‑10 mg intravenøst i starten,efterfulgt af 2‑2,5 mg pr. time som løbende infusion |

Hvis reaktionen er utilstrækkelig, kan der administreres sympatomimetiske midler (dopamin, dobutamin, isoprenalin, orciprenalin og adrenalin) afhængigt af kropsvægt og reaktion, f.eks. dobutamin som intravenøs infusion med 2,5‑10 mikrogram/kg/min. Pga. dets positive inotropiske virkninger kan dobutamin også bruges ved hypotension og hjertesvigt.

Administration af calcium-ioner kan også overvejes.

Ved refraktorisk bradykardi bør der anvendes en midlertidig pacemaker.

Ved bronkospasme kan der gives ß2-adrenerge agonister i aerosol form (også intravenøst, hvis reaktionen er utilstrækkelig) eller intravenøs aminophyllin.

I tilfælde af krampeanfald anbefales langsom intravenøs administration af diazepam.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 07 AB 02. Beta-blokerende midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Elektrofysiologi

Metoprolol er en svagt lipofil betablokker med relativ β1-selektivitet (”kardioselektivitet”), ingen indre sympatomimetisk aktivitet (ISA) og lav membranstabiliserende aktivitet.

Elektrofysiologisk fungerer metoprolol ved at hæmme katekolemin induceret spontan depolarisation (fase IV i handlingspotentialet). Det nedsætter rytmen i cellerne i autonomt væv.

Klinisk nedsætter metoprolol frekvensen for impulser fra sinusknuden og ektopiske foci og forlænger den refraktoriske periode for AV-knuden. Stoffet reducerer også overledning (både anterograd og retrograd) i afvigende ledningsveje i hjertet.

Metoprolol er således et klasse II antiarrytmisk middel ud fra Vaughan-Williams-klassifikationssystemet.

Hæmodynamiske egenskaber

Metoprolol producerer en øjeblikkelig reduktion i hjerterytmen og sammentrækningsevnen under det sympatetiske nervesystems kontrol via ß1-adrenoreceptorblokade, mens dets virkninger på øget blodtryk er svagt forsinkede. Parenteral administration kan resultere i en hypotensiv virkning, hvis injektionen udføres for hurtigt.

I modsætning til hvad der er tilfældet med ikke-selektive betablokkere, fastholdes den vasodilatoriske virkning af adrenalin fra ß2-receptorer med metoprolol, hvilket betyder, at perifer modstand ikke øges i stress-situationer. Fordi metoprolol også har mindre virkning på den venøse side af det perifere vaskulære system end ikke-selektive betablokkere, har metoprolol en mindre virkning end ikke-selektive betablokkere på det venstre ventrikulære fyldningstryk pga. den manglende perifere aktivitet.

Dette vises også af, at slagvolumen varierer mindre/ikke nedsættes under stressforhold i et fungerende hjerte.

Hjertets mindskede ydelse sker derfor næsten kun som følge af nedsat rytme.

Hvis den øgede rytme er afgørende for at vedligeholde den hæmodynamiske status, kontraindiceres metoprolol ligesom alle betablokkere. Hvis der opnås en øget sammentrækningsevne gennem digitalisbehandling, udgør hjertefejl (kompenseret hjertefejl) ikke en kontraindikation for metoprolol.

I et kinesisk forsøg, der blev udført på 45.852 patienter med akut myokardieinfarkt (COMMIT-forsøg), blev forekomsten af kardiogent shock betydeligt højere under behandling med metoprolol (5,0 %) end med placebo (3,9 %). Denne forskel var særlig markant i de følgende patientgrupper:

Relativ frekvens for kardiogent shock i COMMIT-forsøget hos individuelle patientgrupper:

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter oral administration absorberes metoprolol næsten helt (ca. 95 %) fra fordøjelseskanalen. Fordi metoprolol undergår omfattende metabolisme ved første passage, er den systemiske tilgængelighed ca. 50 %. De højeste plasmaniveauer nås efter 1,5-2 timer.

Der er ca. 12 % binding til plasmaproteiner. Den relative fordelingsvolumen er 5,6l/kg.

Metoprolol metaboliseres næsten helt i leveren, hovedsageligt via oxidation fra CYP2D6-isoenzymet. To af de tre hovedmetabolitter udviser svage betablokkerende egenskaber, men de er ikke af klinisk relevans. Hos patienter med levercirrose skal der forventes øgede plasmaniveauer for uændret metoprolol pga. den nedsatte metabolisme, der er forbundet med denne tilstand.

Ca. 95 % af metoprolol og dets metabolitter udskilles i nyren (ca. 10 % i uændret form). Halveringstiden for metoprolol er 3‑5 timer.

Hos ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion er de farmakokinetiske egenskaber for metoprolol uændrede. Moderat nedsat leverfunktion påvirker heller ikke de farmakokinetiske egenskaber for metoprolol. Ved alvorlig levercirrose og operation for højt blodtryk i leveren øges biotilgængeligheden dog, og clearance nedsættes. Hos patienter, der er blevet opereret for højt blodtryk i leveren, kan AUC øges op til 6 gange, og clearance kan falde til 0,3l/min.

Den terapeutiske plasmakoncentration ligger mellem 50 og 200 ng/ml.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter åbning er dokumenteret i 24 timer ved op til 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal fortyndede opløsninger bruges med det samme. Hvis de ikke bruges med det samme, er opbevaringstiden og -forholdene forud for brug af den fortyndede opløsning på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstitution er udført under kontrollerede og validerede, aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ikke relevant.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Ampuller af farveløst glas af type I indeholdende 5 ml opløsning til injektion.

Pakningsstørrelser: 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

Dette lægemiddel kan være fortyndet med følgende opløsninger (op til 40 mg metoprolol i 1.000 ml opløsning): Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning, 5 og 10 % glucoseopløsning, 15 % mannitolopløsning, 20 % fructoseopløsning, 10 % inverteret sukkeropløsning og Ringers opløsning.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

61297

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. august 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. september 2018