

 11. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoprolol "Medical Valley", depottabletter**

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

33105

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Metoprolol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hver depottablet indeholder 47,55 mg metoprololsuccinat svarende til 50 mg metoprololtartrat.

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

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

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

25 mg: Hver depottablet indeholder 12,8 mg lactose, vandfri

50 mg: Hver depottablet indeholder 24,3 mg lactose, vandfri

100 mg: Hver depottablet indeholder 49,5 mg lactose, vandfri

200 mg: Hver depottablet indeholder 97,1 mg lactose, vandfri

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Metoprolol "Medical Valley" 25 mg depottabletter: Hvide til off-white, ovale, med en størrelse på ca. 8,5 mm × 4,5 mm, bikonvekse, depottabletter mærket med C på den ene side af delekærven og 69 på den anden side af delekærven samt delekærv på den modsatte side.

Metoprolol "Medical Valley" 50 mg depottabletter: Hvide til off-white, ovale, med en størrelse på ca. 12,0 mm × 6,0 mm, bikonvekse, depottabletter mærket med C på den ene side af delekærven og 68 på den anden side af delekærven samt delekærv på den modsatte side.

Metoprolol "Medical Valley" 100 mg depottabletter: Hvide til off-white, ovale, med en størrelse på 14,0 mm × 8,0 mm, bikonvekse, depottabletter mærket med C på den ene side af delekærven og 67 på den anden side af delekærven samt delekærv på den modsatte side.

Metoprolol "Medical Valley" 200 mg depottabletter: Hvide til off-white, ovale med en størrelse på 18,5 mm × 9,5 mm, bikonvekse, depottabletter mærket med C på den ene side af delekærven og 66 på den anden side af delekærven samt delekærv på den modsatte side.

Tabletten kan 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 administration**

Dosering

Metoprolol "Medical Valley" depottabletter skal tages én gang daglig, helst om morgenen.

Metoprolol "Medical Valley" kan deles i to lige store doser.

Metoprolol "Medical Valley" tabletter (eller den halve tablet) må ikke tygges eller knuses. De skal synkes sammen med mindst et halvt glas væske.

Samtidig indtagelse af mad påvirker ikke biotilgængeligheden.

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

*Hypertension*

47,5‒97 mg metoprololsuccinat (50‒100 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Til patienter, der ikke responderer på 95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat), kan dosis kombineres med andre antihypertensiva, helst diuretika og calciumantagonister af dihydropyridin-typen, eller dosis kan øges til 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

*Angina pectoris*

95‒190 mg metoprololsuccinat (100‒200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

Om nødvendigt kan dosis kombineres med nitrater.

*Hjertearytmi*

95‒190 mg metoprololsuccinat (100‒200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

*Funktionelle hjertelidelser med palpitationer*

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

*Profylakse efter myokardieinfarkt*

190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) givet én gang daglig som vedligeholdelsesdosis.

*Profylakse af migræne*

95‒190 mg metoprololsuccinat (100‒200 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

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

Patienterne skal have haft stabil kronisk hjerteinsufficiens uden akut insufficiens i de sidste 6 uger og en essentielt uændret basal behandling i de sidste 2 uger. Behandling af hjerteinsufficiens med betablokkere kan undertiden 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 Metoprolol "Medical Valley" kun indledes af en læge med specialviden om behandling af hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

*Dosering hos patienter med stabil hjerteinsufficiens, funktionsklasse II*

Den anbefalede initialdosis i de første to uger er 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) én gang daglig.

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

*Dosering hos patienter med stabil hjerteinsufficiens, funktionsklasse III-IV*

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

I tilfælde af hypotension og/eller bradykardi, kan nedsættelse af dosis af samtidig anden medicinering eller nedsættelse af Metoprolol "Medical Valley"-dosis være nødvendig. Hypotension ved behandlingens start er ikke nødvendigvis ensbetydende med, at dosis af Metoprolol "Medical Valley" ikke tolereres under langtidsbehandling. Dog må dosis ikke øges, før blodtrykket er stabiliseret, og der kan være behov for en øget kontrol af bl.a. nyrefunktionen.

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion:

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

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Metoprolol "Medical Valley"s sikkerhed og virkning hos børn og unge ved indikationer ud over hypertension er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Den anbefalede startdosis hos børn i alderen 6 år og derover med hypertension er 0,48 mg/kg metoprololsuccinat (0,5 mg/kg metoprololtartrat) én 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 metoprololsuccinat), dog højst 47,5 mg (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) én gang daglig er ikke blevet undersøgt hos børn og unge.

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

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med ustabil, ukompenseret hjerteinsufficiens (pulmonalt ødem, hypoperfusion eller hypotension) og patienter i løbende eller periodisk positiv inotrop behandling, der virker ved beta-receptor-agonisme.
* Symptomatisk bradykardi eller hypotension. Metoprolol bør ikke administreres til patienter med mistænkt akut myokardieinfarkt og en hjertefrekvens på < 45 slag/min, PQ-interval > 0,24 sekunder eller systolisk blodtryk < 100 mmHg.
* Ved indikationen hjerteinsufficiens skal patienter med gentagne blodtryksmålinger under 100 mmHg i rygliggende position revurderes, før behandlingen påbegyndes.
* Kardiogent chok.
* 2. eller 3. grads AV-blok.
* Syg sinus syndrom (forudsat at patienten ikke har 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 kredsløbssygdomme, f.eks. claudicatio intermittens, svært nedsat nyrefunktion, alvorlig akut sygdom, der involverer metabolisk acidose og samtidig behandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetal angina kan hyppigheden og sværhedsgraden af disse angina-anfald øges på grund af alfa-receptor-medieret kontraktion af kranspulsårerne. Af denne grund må non-selektive betablokkere ikke anvendes til disse patienter. Beta1-selektive receptorblokkere skal anvendes med forsigtighed.

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

Under behandling med Metoprolol "Medical Valley" er risikoen for påvirkning af kulhydratstoftskiftet eller maskering af hypoglykæmi 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 behandlingen af en anafylaktisk reaktion. Behandling med adrenalin i sædvanlig dosis giver ikke altid den forventede terapeutiske virkning. Hvis Metoprolol "Medical Valley" gives til en patient med fæokromocytom, bør behandling med en alfa-blokker overvejes.

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

Patienter med symptomatisk hjerteinsufficiens i forbindelse med akut myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris blev udelukket fra det studie, som udgør grundlaget for indikationen hjerteinsufficiens. Virkning/sikkerhed ved behandling af akut myokardieinfarkt i forbindelse med disse tilstande er derfor ikke dokumenteret. Anvendelse i forbindelse med ustabil, ukompenseret hjerteinsufficiens er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pludselig seponering af betablokkere, især hos højrisikopatienter, kan være farlig og kan forværre kronisk hjerteinsufficiens samt øge risikoen for myokardieinfarkt og pludselig død. Eventuel seponering af Metoprolol ""Medical Valley" bør derfor, om muligt, ske trinvist over mindst to uger, hvor dosen trinvist halveres, indtil der nås den endelige dosis, hvor en 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat)-tablet reduceres til en halv tablet. Denne slutdosis skal gives i mindst fire dage før seponering. I tilfælde af tilstødende symptomer anbefales langsommere nedtrapning.

Før operationen skal anæstesilægen informeres om, at patienten er i behandling med Metoprolol "Medical Valley". Det frarådes at seponere behandlingen med betablokkere hos patienter, der gennemgår kirurgi. 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.

Hjælpestoffer

Metoprolol "Medical Valley" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Metoprolol er et CYP2D6-substrat. Lægemidler, der hæmmer CYP2D6, kan påvirke metoprolols plasmakoncentration. Eksempler på lægemidler, der hæmmer CYP2D6, er quinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon og difenhydramin. Ved indledning af behandlingen med disse lægemidler hos patienter, der får Metoprolol "Medical Valley", skal doseringen af Metoprolol "Medical Valley" muligvis reduceres.

*De følgende kombinationer med Metoprolol "Medical Valley" bør undgås:*

*Barbitursyrederivater:* Barbiturater (undersøgt med pentobarbital) inducerer metabolismen af metoprolol ved enzyminduktion.

*Propafenon:* Ved administration af propafenon til fire patienter i behandling med metoprolol steg plasmakoncentrationen af metoprolol 2‒5 gange, og to patienter fik bivirkninger, der er typiske for metoprolol. Interaktionen 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, da propafenon også har beta-receptorblokerende egenskaber.

*Verapamil*: Verapamil kan i kombination med betablokkere (beskrevet for atenolol, propranolol og pindolol) forårsage bradykardi og blodtryksfald. Verapamil og betablokkere har additiv hæmmende virkning på AV-overledningen og sinusnodefunktionen.

*De følgende kombinationer med Metoprolol "Medical Valley" kan kræve dosisjustering:*

*Amiodaron:* En case report tyder på, at patienter behandlet med amiodaron kan udvikle alvorlig sinus bradykardi under samtidig behandling med metoprolol. Amiodaron har en ekstremt lang halveringstid (ca. 50 dage), hvilket indebærer, at der kan optræde interaktion lang tid efter seponering af lægemidlet.

*Klasse I antiarytmika:* Klasse I antiarytmika og betablokkere har additive negative inotrope virkninger, som kan medføre alvorlige hæmodynamiske bivirkninger hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel. Kombinationen bør også undgås ved syg sinus syndrom og patologiske forstyrrelser i AV-overledningen. Interaktionen er bedst dokumenteret for disopyramid.

*Non-steroide antiinflammatoriske/antireumatiske lægemidler (NSAID):* NSAID-antiflogistika er vist at modvirke den antihypertensive virkning af betablokkere. Dette er primært undersøgt med indomethacin. Denne interaktion forekommer formentlig ikke med sulindac. Der er udført en negativ interaktionsundersøgelse med diclofenac.

*Digitalisglykosider:* Digitalisglykosider i kombination med betablokkere kan forlænge den atrioventrikulære overledningstid og inducere bradykardi.

*Diphenhydramin:* Diphenhydramin reducerer (med en faktor 2,5) metoprolols clearance til alfa-hydroximetoprolol via CYP 2D6 hos personer med hurtig hydroxylering. Virkningerne af metoprolol forstærkes.

*Diltiazem:* Diltiazem og betablokkere har additive hæmmende virkninger på AV-overledningen og sinusnodefunktion. Der er (i case reports) observeret alvorlig bradykardi under kombinationsbehandling med diltiazem.

*Adrenalin:* Der er omkring ti indberetninger om patienter behandlet med non-selektive betablokkere (herunder pindolol og propranolol), der udviklede udtalt hypertension og bradykardi efter administration af adrenalin (epinefrin). Disse kliniske observationer er blevet bekræftet i studier med raske frivillige forsøgspersoner. Der er også eksempler på, at adrenalin (epinefrin) i lokalbedøvende midler kan fremkalde 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 værdier hos raske frivillige. Propranolol modvirker generelt den stigning i blodtrykket, der er forårsaget af phenylpropanolamin. Betablokkere kan dog fremkalde paradoksale hypertensive reaktioner hos patienter, der tager høje doser phenylpropanolamin. I et par tilfælde, er der beskrevet hypertensive kriser under behandling med phenylpropanolamin alene.

*Quinidin:* Quinidin hæmmer metoprolols metabolisering hos individer med hurtig hydroxylering (over 90 % i Sverige) med signifikant forhøjede plasmaniveauer og øget beta-blokade til følge. Der kan måske forventes tilsvarende interaktion med andre betablokkere, der metaboliseres af samme enzym (cytochrom P450 2D6).

*Clonidin:* Den hypertensive reaktion ved brat seponering af clonidin kan forstærkes af betablokkere. Hvis kombinationsbehandling med clonidin skal seponeres, skal betablokkeren seponeres flere dage før clonidin.

*Rifampicin:* Rifampicin kan inducere metaboliseringen af metoprolol, hvilket fører til nedsat plasmakoncentration.

Patienter i samtidig behandling med andre betablokkere (dvs. øjendråber) eller MAO-hæmmere, bør overvåges nøje. Hos patienter, der får behandling med betablokkere, forstærker anæstetika til inhalation den kardiodepressive effekt. Det kan være nødvendigt at justere dosis af orale antidiabetika hos patienter, der er i behandling med betablokkere. Plasmakoncentrationen af metoprolol kan stige vedsamtidig administration af cimetidin eller hydralazine.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Metoprolol bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet og amning. Generelt reducerer betablokkere placentaperfusionen, hvilket har været forbundet med vækstretardering, intrauterin død, abort og for tidlig fødsel. Det foreslås derfor at udføre passende maternel og føtal monitorering hos gravide kvinder i behandling med metoprolol. Betablokkere kan forårsage bradykardi hos fosteret og det nyfødte barn. Dette bør tages i betragtning, hvis disse lægemidler ordineres i 3. trimester og i forbindelse med fødslen.

Metoprolol bør seponeres gradvist 48‒72 timer før forventet fødsel. Hvis dette ikke er muligt, skal det nyfødte barn overvåges de første 48‒72 timer efter fødslen for tegn og symptomer på betablokade (f.eks. hjerte- og lungekomplikationer).

Amning

Metoprolol udskilles i modermælken i en mængde, der svarer til omtrent tre gange den mængde, der findes i moderens plasma. Der synes kun at være en lille risiko for skadelige virkninger for det ammede barn, når lægemidlet anvendes i terapeutiske doser. Det ammede barn bør dog observeres for tegn på betablokade.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der kan opstå svimmelhed og træthed under behandlingen med Metoprolol "Medical Valley", 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 cirka 10 % af patienterne og er sædvanligvis dosisrelaterede.

De bivirkningerne, der ses ved anvendelse af metoprolol, er angivet herunder i henhold til systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkningernes hyppighed er opdelt i henhold til MedDRA-konventionen:

Meget almindelig (>1/10)
Almindelig (>1/100 og <1/10)
Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)
Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)
Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Blod og lymfe-system |  |  |  | Trombocyto-peni |  |  |
| Psykiske forstyrrel-ser |  |  | Depression, mareridt, søvnforstyr-relser | Hukommelses-forstyrrelser, konfusion, hallucination-er, nervøsitet, angst |  | Koncentra-tionsbesvær |
| Nervesyste-met | Træthed | Svimmelhed, hovedpine | Paræstesi | Smagsforstyr-relser |  | Muskel-kramper |
| Øjne |  |  |  | Synsforstyrrel-ser, tørre og irriterede øjne |  | Konjunktivitis-lignende symptomer |
| Øre og labyrint |  |  |  | Tinnitus |  |  |
| Hjerte |  | Perifert kolde ekstremiteter, bradykardi, palpitationer | Forbigående forværring af hjerte-insufficiens, kardiogent shock hos patienter med akut myokardie-infarkt | Forlænget AV-overlednings-tid, hjertearytmier |  | Gangræn hos patienter med alvorlige perifere vaskulære sygdomme |
| Luftveje, thorax og mediasti-num  |  | Funktions-dyspnø | Bronko-spasmer hos patienter med bronkial astma eller astmatiske problemer |  |  | Rhinitis |
| Mave-tarm-kanalen |  | Kvalme, mavesmerter, opkastning, diarré, obstipation |  |  |  | Mundtørhed |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Forhøjede aminotrans-feraser |  | Hepatitis |
| Hud og subkutane væv |  |  | Overfølsom-hedsreaktioner i huden | Forværring af psoriasis, fotosensiti-bilitet, hyperhidrosis, hårtab |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Artralgi |
| Det reproduk-tive system og mammae |  |  |  | Reversibel libido dysfunktion |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administra-tionsstedet |  |  | Brystsmerter, ødemer, vægtøgning |  |  |  |

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 mg til en voksen forårsagede 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 forårsagede alvorlig forgiftning, og 7,5 g til en voksen medførte meget alvorlig forgiftning.

*Symptomer*

Kardiovaskulære symptomer er meget vigtige, men i nogle tilfælde, især hos børn og unge, kan CNS-symptomer og respirationsdepression dominere: Bradykardi, AV-blok 1.-3. grad, QT-forlængelse (undtagelsestilfælde), asystoli, hypotension, nedsat perifer perfusion, hjerteinsufficiens, kardiogent shock, respirationsdepression, apnø. Andre: Træthed, forvirring, bevidstløshed, let tremor, kramper, svedudbrud, paræstesi, bronkospasme, kvalme, opkastning, muligvis øsofageal spasme, hypoglykæmi (især hos børn) eller hyperglykæmi, hyperkaliæmi, nyrepåvirkning og forbigående myastenisk syndrom. Samtidig indtagelse af alkohol, antihypertensiva, quinidin eller barbiturater kan forværre patientens tilstand. De første tegn på overdosering kan ses fra 20 minutter til 2 timer efter indtagelse.

*Behandling*

Behandling af overdosering skal ske på et hospital med passende muligheder for behandling, monitorering og supervision.

Om nødvendigt, kan der anvendes ventrikelskylning og/eller aktivt kul.

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

Hypotension, akut myokardinsufficiens og shock bør behandles med passende volumenekspansion, administration af glucagon (om nødvendigt efterfulgt af en intravenøs infusion af glucagon), intravenøs administration af adrenoreceptorstimulerende lægemidler såsom dobutamin, med tilsætning af alfa1-receptoragonist ved vasodilation. Intravenøs anvendelse af Ca2+ kan også overvejes. Intubation og mekanisk ventilation bør udføres på meget bred indikation. Pacemaker bør overvejes. Ved hjertestop i forbindelse med overdosering kan flere times forsøg på genoplivning være indiceret.

Bronkospasme kan sædvanligvis reverseres med bronkodilatatorer.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Betablokerende midler, selektive, ATC-kode: C07AB02.

Metoprolol er en beta-1-selektiv receptorblokker, dvs. at den blokerer beta-1-receptorer i hjertet ved lavere doser, end hvad der er nødvendigt for at blokere beta-2-receptorer i perifere kar og bronkier. Selektiviteten for metoprolol er dosisafhængig, men da den maksimale plasmakoncentration for denne doseringsform er signifikant lavere sammenlignet med den samme dosis, der gives som almindelige tabletter, opnås en højere grad af selektivitet med deptoformuleringen.

Metoprolol har ingen betastimulerende effekt og har en lille membranstabiliserende effekt. Betablokkere har negativ inotropisk og kronotropisk effekt.

Behandling med metoprolol reducerer effekten af katekolaminer i forbindelse med fysisk og psykisk belastning og nedsætter hjertefrekvens, minutvolumen og blodtryk. Under stresss med øget adrenalinfrigivelse fra binyrerne, forhindrer metoprolol ikke den normale fysiologiske vaskulære dilatation. Metoprolol har i terapeutiske doser mindre kontraktil effekt på bronkialmusklerne end non-selektive betablokkere. Denne egenskab gør det muligt at behandle patienter med bronkial astma eller andre udtalte obstruktive lungesygdomme med metoprolol i kombination med beta-2-receptorstimulanter. Metoprolol påvirker insulinfrigivelsen og kulhydratmetabolismen i mindre grad end non-selektive betablokkere og kan derfor også gives til patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulære reaktion ved hypoglykæmi, f.eks. takykardi, påvirkes i mindre grad af metoprolol, og normaliseringen af blodsukkerniveauet er hurtigere end ved non-selektive betablokkere.

Ved hypertension sænker metoprolol blodtrykket signifikant i mere end 24 timer både i liggende og stående stilling samt under fysisk udfoldelse. Ved behandling med metoprolol er der initialt observeret en stigning i den perifere vaskulære resistens. Ved langtidsbehandling kan den opnåede blodtrykssænkning dog skyldes reduceret perifer vaskulær resistens og uændret minutvolumen.

Pædiatrisk population

I et 4-ugers studie med 144 pædiatriske patienter (i alderen 6 til 16 år) med primært essentiel hypertension har metoprolol vist sig at reducere det systoliske blodtryk 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 (p=0,049) med maksimalt 200 mg/dag sammenlignet med 1,9 mmHg med placebo. For det diastoliske blodtryk var denne reduktion henholdsvis 3,1 mmHg (p=0,655), 4,9 mmHg (p=0,280), 7,5 mmHg (p=0,017) og 2,1 mmHg. Der blev ikke observeret tydelige forskelle i blodtryksreduktion baseret på alder, Tanner-stadium eller race. Metoprolol reducerer risikoen for kardiovaskulære dødsfald hos mænd med moderat/alvorlig hypertension. Der er ingen forstyrrelser i elektrolytbalancen.

*Virkning ved kronisk hjerteinsufficiens*

I MERIT-HF, et overlevelsesstudie, der omfattede 3991 patienter med hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-IV) og nedsat uddrivningsfraktion (≤ 0,40), blev det påvist, at metoprolol fører til øget overlevelse og reduceret antal hospitalsindlæggelser. Ved langtidsbehandling oplever patienterne en generel symptombedring (*New York Heart Association*-klasse og *Overall Treatment Evaluation Score*). Behandling med metoprolol viste sig også at øge uddrivningsfraktionen og reducere venstre ventrikels systoliske og diastoliske volumen. I takyarytmier blokeres virkningen af øget sympatolytisk aktivitet, hvilket giver en lavere hjertefrekvens primært ved reduceret automatisering i pacemakercellerne, men også gennem en forlænget supraventrikulær ledningstid. Metoprolol reducerer risikoen for reinfarkt og hjertedød, særligt pludselig død efter hjerteinfarkt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Depottabletterne består af mikrogranulat af metoprololsuccinat, og hvert mikrogranulat er en særskilt depotenhed. Hvert mikrogranulat er belagt med en polymermembran, som styrer frigivelsen af lægemidlet.

Tabletten opløses hurtigt ved kontakt med væske, hvorved mikrogranulatet spredes over en stor overflade i mave-tarmkanalen. Frigivelsen er uafhængig af pH-værdien i den omgivende væske og fortsætter med en næsten konstant hastighed i ca. 20 timer. Doseringsformen giver en ensartet plasmakoncentration og virkningsvarighed over 24 timer.

Lægemidlet absorberes fuldstændigt efter oral administration, og stoffet optages i hele mave-tarmkanalen, inklusive colon. Biotilgængeligheden af Metoprolol "Medical Valley" er 30‒40 %. Metoprolol metaboliseres i leveren hovedsagelig af CYP2D6. Der er identificeret tre hovedmetaboliter, men ingen har en betablokerende effekt af klinisk betydning. Omkring 5 % af metoprolol udskilles uomdannet via nyrerne, mens den resterende dosis udskilles i form af metabolitter.

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske profil af metoprolol hos pædiatriske hypertensive patienter i alderen 6‒17 år svarer til den farmakokinetik, der tidligere er beskrevet hos voksne. Metoprolols tilsyneladende orale clearance (CL/F) steg lineært med legemsvægt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen andre relevante non-kliniske data end dem, der allerede er nævnt i andre punkter i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletterne indeholder også:

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk (E 460 (i))

Ethylcellulose

Dibutylsebacat

Tributylacetylcitrat

Poly(vinylacetat)

Macrogol (E 1521)

Povidon (E 1201)

Cellulose, silicificeret mikrokrystallinsk

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Hypromellose

Talcum (E 553b)

Tabletovertræk:

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Talcum (E 553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Metoprolol "Medical Valley" 25 mg depottabletter:

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med børnesikret hætte indeholdende viskose.

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

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med skruelåg indeholdende viskose.

Pakningsstørrelser: 250 depottabletter

Metoprolol "Medical Valley" 50 mg depottabletter:

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med børnesikret hætte indeholdende viskose.

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

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med skruelåg indeholdende viskose.

Pakningsstørrelser: 250 depottabletter

Metoprolol "Medical Valley" 100 mg depottabletter

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med børnesikret hætte indeholdende viskose.

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

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med skruelåg indeholdende viskose.

Pakningsstørrelser: 250 depottabletter

Metoprolol "Medical Valley" 200 mg depottabletter

HDPE-beholder med aluminium induktionsforsegling med børnesikret hætte indeholdende viskose.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100 og 105 depottabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 68211

50 mg: 68212

100 mg: 68213

200 mg: 68214

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-