

30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Metoprololtartrat ”Nordic Prime”, tabletter (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR**

8932

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Metoprololtartrat ”Nordic Prime”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Metoprololtartrat 100 mg

 Hjælpestoffer er anført under pkt 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter (Nordic Prime)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Arteriel hypertension. Angina pectoris. Supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier. Tyreotoksikose. Forebyggelse af migræne. Profylaktisk efter akut myokardieinfarkt.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

 **Voksne:**

 Hypertension

Hos patienter med mild til moderat hypertension er dosis 50 mg én gang daglig. For patienter, der ikke responderer på 50 mg daglig, kan dosis øges til 100-200 mg én gang daglig eller fordelt på 2 daglige doser (morgen og aften). Om nødvendigt kan dosis øges eller kombineres med andre antihypertensiva.

 Det er vist, at langtids-antihypertensiv behandling med metoprolol i doser på 100-200 mg daglig reducerer den totale mortalitet, inklusiv pludselig hjertedød, apopleksi og iskæmiske episoder hos hypertensive patienter.

 Angina pectoris

 Den anbefalede dosis er 100-200 mg fordelt på 2 daglige doser. Om nødvendigt kan dosis øges eller kombineres med andre lægemidler mod angina pectoris.

Supraventrikulære og ventrikulære takyarytmier

Den anbefalede dosis er 100-200 mg fordelt på 2 daglige doser (morgen og aften). Om nød­vendigt kan dosis øges eller kombineres med andre antiarytmika.

 Profylaktisk efter akut myokardieinfarkt

 Individuel efter grad af betablokade og bivirkninger, sædvanligvis 200 mg daglig, givet enten som én eller to daglige doser. Det er vist, at denne dosering i langtidsbehandling reducerer risikoen for død (inklusiv pludselig død) og reducerer risikoen for reinfarkt (også hos patienter med diabetes mellitus).

 Funktionelle hjertelidelser med palpitationer

 100 mg én gang daglig givet om morgenen. Om nødvendigt kan dosis øges til 200 mg.

Forebyggelse af migræne

 50-100 mg 2 gange daglig (morgen og aften).

Tyreotoksikose

Den anbefalede dosis er 150-200 mg daglig fordelt på 3-4 doser. Om nødvendigt kan dosis øges.

**Ældre:**

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Der foreligger utilstrækkelige data om patienter over 80 år. Der skal tages særlige forholdsregler ved øgning af dosis.

**Børn:**

Metoprolol bør ikke anvendes til børn, da erfaring med behandling af børn er begrænset.

**Nedsat nyrefunktion:**

Dosisjustering er ikke nødvendig.

**Nedsat leverfunktion:**

Da metoprolol har en lav proteinbindingsgrad (5-10%), er det sædvanligvis ikke nødvendigt at justere dosis af metoprolol til patienter med levercirrhose. Hvis der er tegn på stærkt ned­sat leverfunktion (f.eks. shunt-opererede patienter), skal en dosisreduktion overvejes.

**4.3 Kontraindikationer**

* AV-blok af 2. eller 3.grad.
* Ubehandlet hjerteinsufficiens (lungeødem, nedsat blodgennemstrømning eller hypotension) og kontinuerlig eller periodisk inotrop behandling, der virker gennem betareceptor agonist systemet.
* Manifest og klinisk signifikant sinusbradykardi (hjertefrekvens < 50/min.).
* Syg sinus-syndrom
* Kardiogent shock
* Svær lidelse i det perifere arterielle kredsløb.
* Hypotension.
* Metabolisk acidose
* Svær astma bronkiale eller kronisk obstruktiv lungesygdom.
* Ubehandlet fæokromocytom
* Ved mistanke om akut myokardieinfarkt og en hjertefrekvens på < 45 slag/min., et PQ-interval > 0,24 sekunder eller et systolisk blodtryk < 100 mmHg.
* Overfølsomhed over for metoprolol, andre betablokkere eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Seponering

 Pludselig seponering bør undgås. Hvis seponering er nødvendig, bør det foretages gradvist over 10‑14 dage ved reducering af dosis til 25 mg én gang daglig de sidste 6 dage. Pludselig seponering kan, især hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, forårsage en akut forværring af patientens tilstand. Hypertension og arytmier kan forekomme. Disse patienter skal derfor observeres meget nøje i denne periode. Risikoen for iskæmiske episoder inklusiv pludselig hjertedød kan øges under nedtrapning af betablokade.

 Anæstesi

 Forud for kirurgiske indgreb skal anæstesiologen informeres om, at patienten er i behandling med metoprolol. Det er ikke altid nødvendigt at afbryde behandlingen med betablokker hos patienter, der skal opereres.

 Hvis det er nødvendigt at seponere før bedøvelse, skal administrationen af metoprolol stoppes 48 timer før. Det kan i visse tilfælde være tilrådeligt at give en betablokker som pre-medicinering til nogle patienter, som skal opereres.

 Ved at skåne hjertet for stress, kan betablokkeren forebygge en for stor sympatisk stimulering og derfor arytmier eller akut hjerteinsufficiens.

 Til patienter som bruger betablokkere, skal der bruges et anæstetikum med den mindst negative inotrop effekt før bedøvelse.

 Hjerte og kredsløb

 Intravenøs indgift af calcium-antagonister af typen verapamil og diltiazem bør ikke gives til patienter i behandling med betablokkere (undtagelse: intensivafdeling, se pkt. 4.5).

 En svær - af og til livstruende - forværring af hjertefunktionen kan forekomme, især hos patienter hvis hjertefunktion er afhængig af sympatikusstimulering. Dette skyldes ikke så meget den kraftige betablokerende effekt, men mere fordi patienter med stærkt nedsat hjertefunktion ikke tåler selv meget små reduceringer i graden af sympatisk stimulering. Dette vil forårsage fald i inotrop effekt, fald i hjertefrekvens og forsinkelse af AV‑overledning. Lungeødem, AV‑blok og chok kan blive resultatet. I få isolerede tilfælde kan en forværring af eksisterende AV‑overledningsforstyrrelser forekomme, hvilket kan medføre AV‑blok.

 Hvis patienten får tiltagende bradykardi, bør metoprolol gives i lavere doser eller gradvis seponeres.

 Ved perifere kredsløbsforstyrrelser som Raynauds syndrom eller Claudicatio intermittens kan der ske en forværring af symptomerne, især på grund af den blodtryksnedsættende virkning. Betablokkere skal gives med største forsigtighed, hvis symptomerne forværres.

 Ved samtidig digitalis behandling bør det overvejes, at begge lægemidler vil forlænge AV‑overledningstiden. Mindre hjerte-karkomplikationer som svimmelhed, bradykardi og tendens til kollaps kan også udvikles. Ved øget bradykardi bør doseringen reduceres eller gradvist stoppes.

 Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med Prinzmetals angina.

 Astma

 Betablokkere skal gives med forsigtighed til astmatikere. Selv om metoprolol ved normal dosering har mindre negativ effekt på bronkialmuskulaturen end non-selektive betablokkere, er det nødvendigt med fortsat opmærksomhed. Hvis en astmatiker skal i behandling med metoprolol, bør der samtidig gives en beta2-agonist (tablet og/eller inhalation). Doseringen af beta2-agonisten kan kræve justering (øgning), når metoprolol-behandlingen påbegyndes. Metoprolol depottabletter påvirker beta2-receptorer i mindre grad end almindelige tabletformer med beta1-selektive betablokkere.

 Diabetes

 Metoprolol kan nedsætte virkningen ved behandling af diabetes og tilsløre symptomerne på hypoglykæmi. Risikoen for en lidelse i kulhydratmetabolismen eller tilsløring af symptomerne på hypoglykæmi er lavere ved brug af metoprolol depottabletter, end når der bruges almindelige tabletformer for beta1-selektive betablokkere og signifikant lavere end ved brug af ikke-selektive betablokkere.

 Særlig medicinsk overvågning er nødvendigt efter langvarig, restriktiv diæt og kraftig fysisk udfoldelse (pga. risiko for alvorlige hypoglykæmiske episoder).

 Fæokromocytom

 Når metoprolol ordineres til patienter med fæokromocytom, skal der før og under behandlingen med metoprolol gives en alfa-blokker.

 Tyreotoksikose

 Metoprolol kan maskere symptomerne på tyreotoksikose.

 Øvrigt

 Betablokkere kan øge følsomheden for allergener og alvorligheden af en anafylaktisk reaktion. Derfor bør betablokkere kun bruges på tvingende indikation til patienter med kraftige hypersensitivitetsreaktioner i anamnesen eller som er under hyposensibilisering. Hos patienter der er i behandling med en betablokker, kan anafylaktisk shock antage en mere alvorlig form.

 Behandling med adrenalin giver ikke altid den ønskede terapeutiske virkning hos personer, der tager betablokkere (se pkt. 4.5).

 Betablokkere kan udløse eller forværre psoriasis. Betablokkere må kun bruges efter grundig afvejning af forventede fordele og risici hos patienter med aktiv, anamnetisk eller familiær psoriasis.

 Hos patienter med alvorlige leversygdomme kan det være nødvendigt at reducere dosis af metoprolol (se pkt. 4.2).

 Da patienter med allerede eksisterende alvorlig nyreinsufficiens i sjældne tilfælde har oplevet forværring af nyrefunktionen under behandling med betablokkere, bør behandling med metoprolol ledsages af monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).

Indeholder lactose: Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactosemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

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

 Hjerte og kredsløb

 *Calciumantagonister:*

 Som andre betablokkere skal metoprolol bruges med stor forsigtighed, hvis calciumantagonister gives samtidigt, idet hypotension, bradykardi og andre hjerterytme-forstyrrelser kan forekomme. Dette gælder især for verapamil og i mindre grad for diltiazem, som har en ugunstig virkning på kontraktionsevnen og på AV-overledningen. Intravenøs indgift af calciumantagonister af typen verapamil eller diltiazem bør ikke gives til patienter i behandling med betablokkere. Der bør gå mindst 48 timer mellem administrationen af betablokkere og disse calciumantagonister indgivet intravenøst (se pkt.4.4). Ved samtidig behandling med nifedipin, kan et stort fald i blodtrykket forekomme. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering af metoprolol. Hos patienter med nedsat hjertefunktion er disse kombinationer kontraindiceret (se pkt. 4.3).

 *Antiarytmika:*

 Forsigtighed skal udøves ved samtidig behandling med flere antiarytmika. Den hjertedæmpende effekt af metoprolol og antiarytmika kan være additiv. Eks.: Quinidin eller propafenon nedsætter den hepatiske metabolisering af metoprolol medførende metoprololtoksicitet (bl.a. bradykardi). Amiodaron har forstærkende effekt på AV-overledningstiden og den negative inotrope effekt medførende nedsat sinusfrekvens og forværring af AV-blok hos disponerede patienter. Plasmakoncentration af lidocain stiger 30-40 % og lidocainclearance falder tilsvarende ved samtidig behandling med lidocain og metoprolol medførende lidocaintoksicitet (hypotension, kramper, AV-blok)

 Patienter i behandling med metoprolol må ikke gives antiarytmika intravenøst (se pkt. 4.4).

 *Antihypertensiva:*

 Metoprolol kan øge effekten af andre antihypertensiva som gives samtidig med metoprolol.

 Alfa-stimulation forekommer, hvis clonidin seponeres ved samtidig behandling med en ikke-selektiv betablokker og muligvis også med en selektiv betablokker medførende alvorlig hypertension (rebound-effekt). Hvis samtidig behandling med clonidin skal stoppes, skal metoprolol seponeres adskillige dage før, clonidin seponeres.

 Samtidig brug af metoprolol og hjerteglykosider, α-methyldopa eller clonidin kan medføre yderligere nedsat hjerterytme eller forsinke hjerteimpulsoverledningen.

 Samtidig brug af metoprolol og glyceroltrinitrat, diuretika, vasodilatorer eller andre antihypertensiva kan medføre øget blodtryksfald.

Enzym-inducerende og enzym-hæmmende lægemidler

 Plasmakoncentrationen af metoprolol kan påvirkes af enzym-inducerende og enzym-hæmmende substanser. Plasmakoncentrationen nedsættes af rifampicin og kan øges af cimetidin.

Prostaglandin-syntetase hæmmere

 Samtidig behandling med betablokkere og indometacin eller andre prostaglandin-syntetase hæmmere kan nedsætte den antihypertensive virkning af betablokkere.

Insulin og perorale anti-diabetika

 Insulin og perorale antidiabetikas blodsukker-reducerende effekt kan blive forstærket af betablokkere, især af ikke-selektive betablokkere med maskering af hypoglykæmi (specielt takykardi og rystelser) til følge. Det er derfor vigtigt med regelmæssige blodsukkermålinger, og den anti-diabetiske behandling skal justeres derefter.

 Inhalationsanæstetika

 En forstærket hjertedæmpende virkning kan opstå. Da en betablokkering kan forhindre store udsving i blodtrykket under intubation, og hurtig antagonisme kan finde sted med betasympatomimetiske stoffer, er samtidig brug ikke kontraindiceret (se pkt.4.4).

Blokkere af sympaticus-ganglier, MAO-hæmmere og andre betablokkere

 Patienter i samtidig behandling med lægemidler, der blokerer sympaticus-ganglier, MAO-hæmmere eller andre betablokkere (også øjendråber), bør observeres nøje. Hos patienter i behandling med adrenalin og en betablokker, har en selektiv betablokker mindre effekt på blodtrykket end en ikke-selektiv betablokker.

 Patienter i behandling med metoprolol kan udvise nedsat respons på adrenalin brugt i forbindelse med allergiske reaktioner.

Øvrige

 Samtidig brug af metoprolol og tricykliske antidepressiva, barbiturater og phenothiaziner, kan medføre øget blodtryksfald.

 Samtidig brug af metoprolol og narkotika kan medføre øget blodtryksreduktion. Den negative inotrope effekt af disse lægemidler kan være additiv. Neuromuskulær blokade forårsaget af perifere muskel relaxanter (f.eks. succinylcholin halid, tubocurrarin) kan øges pga. metoprolols betareceptor hæmning.

 Hvis metoprolol behandling ikke kan stoppes før universel anæstesi eller før brug af perifere muskelrelaxanter, skal anæstesiologen have besked om metoprololbehandlingen.

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet

 Metoprolol bør kun bruges under graviditet på tvingende indikation og efter grundig afvejning af forventede fordele og risici. Undersøgelser har vist, at metoprolol nedsætter perfusionen i placenta og kan derfor nedsætte fosterets vækst. Brug af betablokkere har været forbundet med abort, for tidlig fødsel og dødfødsel.

 Metoprololbehandling bør stoppes 48‑72 timer før forventet fødsel, da lægemidlet kan forårsage bradykardi, hypotension og hypoglykæmi hos den nyfødte. Hvis dette ikke er muligt, skal den nyfødte overvåges de første 48‑72 timer efter fødslen.

 Amning

 Metoprolol kan om nødvendigt anvendes i ammeperioden. Metoprolol udskilles i modermælken, men sandsynligvis i klinisk ubetydelige mængder.Det ammede barn bør dog overvåges for tegn på betablokade.

Mængden af metoprolol, der indtages via brystmælken, kan nedsættes ved først at amme 3-4 timer efter indtagelse af metoprolol.

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

 Ikke mærkning.

 Patienten bør være opmærksom på, at der kan opstå svimmelhed og træthed under metoprololbehandlingen. Dette gælder specielt ved starten af behandlingen, ved dosisøgning eller ved medicinskift.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkninger forekommer hos 10-20% af patienterne i behandling med metoprolol.

 Bivirkningerne er ofte dosisafhængige og er sædvanligvis milde og reversible.

|  |  |
| --- | --- |
| **Lidelser i blod og lymfe**Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Trombocytopeni, leukopeni. |
| **Endokrine lidelser**Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Frekvens ukendt | Forværring af latent diabetes mellitus.Maskering af symptomer på hyperthyroidisme (se pkt.4.4), hypoglykæmi (se pkt.4.4). |
| **Metaboliske og ernæringsmæssige lidelser** Frekvens ukendt | Forstyrrelser i lipidmetabolismen. |
| Psykiatriske lidelserIkke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Depression, koncentrationsbesvær, søvnforstyrrelser, mareridt, hallucinationer.Nervøsitet, angst. Amnesi, konfusion, personlighedsændringer (f.eks. humørsvingninger). |
| **Lidelser i det centrale og perifere nervesystem**Almindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) | Svimmelhed, hovedpine.Paræstesi, muskelkramper. |
| Lidelser i øjneSjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Synsforstyrrelser, øjentørhed eller øjenirritation, conjunctivitis. |
| Lidelser i øreMeget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Tinnitus, høreforstyrrelser. |

|  |  |
| --- | --- |
| Lidelser i myo-, endo-, perikardium og klapperAlmindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Bradykardi, balanceforstyrrelser (meget sjældent med associeret synkope), palpitationer.Midlertidig forværring af symptomerne på hjertesvigt, hjerteinsufficiens, atrio-ventrikulært blok af 1.grad, hjertearytmier, smerter i brystet, ledningsforstyrrelser.Funktionelle hjertesymptomer. |
| Vaskulære (ekstrakardielle) lidelserMeget almindelig (>1/10)Almindelig (>1/100 og <1/10)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Udtalt fald i blodtryk og ortostatisk hypotension (meget sjældent med synkope).Kolde hænder og fødder. Forværring af claudicatio intermittens eller Raynaud’s syndrom.Nekrose hos patienter med svære perifere vaskulære lidelser før behandling. |
| Lidelser i luftveje, thorax og mediastinumAlmindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Funktionsdyspnø.Bronkospasmer.Rhinitis. |
| Gastrointestinale lidelserAlmindelig (>1/100 og <1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Kvalme, abdominalsmerter, diaré, obstipation.Opkastning.Mundtørhed.Smagsforstyrrelser. |
| Lever- og galdevejslidelserSjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Abnorme værdier for leverfunktionsprøver.Hepatitis. |

|  |  |
| --- | --- |
| Dermatologiske lidelserIkke almindelig (>1/1000 og <1/100)Sjælden (>1/10.000 og <1/1000)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Eksantem, herunder psoriasiformt og lichenoid udslæt. Urticaria. Hårtab.Fotosensitivitetsreaktioner, forværring af psoriasis. |
| Muskulosketale-, bindevævs- og knoglelidelserIkke almindelig (>1/1000 og <1/100)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Muskelspasmer.Artralgi, mono- eller polyartritis, muskelsvaghed. |
| Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammaeSjælden (>1/10.000 og <1/1000) | Impotens og andre seksuelle dysfunktioner, induratio penis plastica (Peyronies sygdom). |
| Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationsstedMeget almindelig (>1/10)Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100) | Træthed. Ødem, øget svedtendens. |
| UndersøgelserIkke almindelig (>1/1000 og <1/100) | 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**

 Symptomer

 Overdosering af metoprolol kan medføre kraftig hypotension, sinus bradykardi, AV‑blok, hjerteinsufficiens, kardiogent shock, hjertestop, bronkospasmer, nedsat bevidsthedsgrad (eller koma), kvalme, opkastning og cyanose. Samtidig indtagelse af alkohol, antihyperten-siva, quinidin eller barbiturater kan forværre tilstanden.

 De første tegn på overdosering kan normalt observeres fra 20 minutter til 2 timer efter indtagelse af lægemidlet. Efter indtagelse af en overdosis eller i tilfælde af overfølsomhed bør patienten indlægges på hospital til observation og behandling.

 Behandling

 Fremkald opkastning eller foretag maveskylning. Aktivt kul og et afføringsmiddel kan forhindre absorption. Kunstig respiration kan blive nødvendig. I tilfælde af bradykardi, kan der gives atropin for at blokere nervus vagus. For at modvirke den betablokerende virkning ved kraftig hypotension, bradykardi og truende hjerteinsufficiens, kan der gives et beta1-stimulerende stof intravenøst, såsom isoprenalin hydrochlorid med intervaller af 2-5 minutter startende med ca. 5 mikrogram/minut, indtil den ønskede virkning er nået. Hypotension og shock skal behandles med plasma/plasma-substituerende stoffer. I refraktære situationer, kan isoprenalin kombineres med dopamin, dobutamin, metaraminol eller noradrenalin. Hvis der ikke opnås et tilfredsstillende resultat, kan det overvejes at give 1-10 mg glucagon intravenøst. Brug af calcium-ioner og pacemaker kan ligeledes overvejes.

 Et beta2-receptor stimulerende stof, f.eks. terbutalin, kan gives intravenøst hvis nødvendigt for at modvirke bronkospasmer.

 Bemærk! De doser der kræves til behandling af en overdosis, er meget højere end de terapeutiske doser, der normalt anvendes, da betablokkeren har blokeret betareceptorerne.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

**5.0. Terapeutisk klassifikation**

 C 07 AB 02 – Betablokerende midler, usammensatte, selektive

**5.1Farmakodynamiske egenskaber**

 Metoprolol er en β1-selektivβ-blokker, dvs. at den blokerer β1-receptorer ved meget lavere doser, end hvad der er nødvendigt for at blokere β2-receptorer.

 Metoprolol har ubetydelig membranstabiliserende effekt og er uden partiel agonist aktivitet. Metoprolol reducerer eller hæmmer katekolaminernes agonist-virkning på hjertet (de frigøres under fysisk eller mentalt stress). Det betyder, at de virkninger, der fremkaldes af akutte stigninger af katekolaminer, hæmmes af metoprolol, hvorved den sædvanlige stigning i hjertefrekvens, minutvolumen, hjertekontraktilitet og blodtryk nedsættes. Under høje endogene adrenalin-niveauer interfererer metoprolol langt mindre med blodtrykskontrollen end de ikke-selektive β-blokkere.

 Hvis det skønnes nødvendigt, kan metoprolol gives i kombination med en β2-agonist til patienter med symptomer på obstruktive lungelidelser. Når metoprolol gives i terapeutiske doser sammen med en β2-agonist, interfererer den mindre end ikke-selektive β-blokkere med den β2-medierede bronkodilatation fremkaldt af β2-agonister.

 Metoprolol interfererer mindre med insulinfrigørelsen og kulhydratomsætningen end de ikke-selektive β-blokkere.

 Metoprolol interfererer meget mindre med det kardiovaskulære respons på hypoglykæmi end de ikke-selektive β-blokkere.

 Korttidsundersøgelser har vist, at metoprolol kan fremkalde en svag stigning i blodets indhold af triglycerider og et fald i mængden af frie fedtsyrer. I enkelte tilfælde er der målt et svagt fald i HDL-fraktionen (High Density Lipoproteiner), men i mindre grad end for de ikke-selektive β-blokkere. Men en signifikant reduktion af total serum-kolesterol-niveau er blevet påvist efter metoprolol-behandling i en undersøgelse, der har strakt sig over flere år.

 Livskvaliteten er bedømt ikke-forringet eller forbedret under behandling med metoprolol.

 En forbedret livskvalitet er målt efter metoprolol-behandling hos patienter med overstået myokardieinfarkt og hos patienter med idiopatisk dilateret kardiomyopati.

 Virkning på blodtrykket

 Metoprolol sænker forhøjet blodtryk i stående og liggende stilling. En kortvarig (få timer) og klinisk ubetydelig stigning i den perifere modstand kan måles efter starten af metoprolol-behandling. Under langtidsbehandling kan den perifere modstand nedsættes på grund af en reduktion af hypertrofien i de arterielle modstandskar. Det er vist, at langtids-antihypertensiv behandling med metoprolol kan reducere venstre ventrikel-hypertrofi og forbedre venstre ventrikels diastoliske funktion og venstre ventrikels fyldningsgrad.

 Hos mænd med mild til moderat hypertension er det vist, at metoprolol nedsætter risikoen for at dø af hjertekarsygdomme, overvejende på grund af en nedsat risiko for pludselig hjertedød samt nedsætter risikoen for fatal og ikke-fatal myokardieinfarkt og for slagtilfælde.

 Virkning på angina pectoris

Hos patienter med angina pectoris er det vist, at metoprolol reducerer hyppigheden, varigheden og sværhedsgraden af såvel angina pectoris anfald som episoder med tavs iskæmi, samt forbedrer den fysiske arbejdskapacitet.

 Virkning på hjerterytmen

 I tilfælde af supraventrikulær takykardi eller atrieflimren, og ved forekomst af ventrikulære ekstrasystoler, er metoprolol velegnet til at regulere hjertefrekvens.

 Virkning på myokardieinfarkt

 Hos patienter med tegn på eller påvist myokardieinfarkt nedsætter metoprolol dødeligheden, overvejende på grund af en reduktion af risikoen for pludselig død. Denne virkning antages til dels at skyldes forebyggelsen af ventrikelflimren. Det antages, at der ligger en dobbeltmekanisme bag den anti-fibrillatoriske virkning: En virkning via vagus-systemet inden for blod-hjerne barrieren, som påvirker hjertets elektriske stabilitet i en gunstig retning, og en direkte kardiel anti-iskæmisk virkning via sympaticus, der påvirker hjertets kontraktilitet, pulsen og blodtrykket i en gunstig retning. For såvel tidlig som sen intervention er der også reduktion i mortalitet hos høj-risiko patienter med tidligere kardiovaskulære sygdomme, samt hos patienter med diabetes mellitus.

 Det er ligeledes vist, at metoprolol reducerer risikoen for non-fatal myokardieinfarkt.

 Virkning på hjertesygdomme med palpitationer

Metoprolol er velegnet til at behandle funktionelle hjertesygdomme med palpitationer.

 Virkning på migræne

Metoprolol kan anvendes til profylaktisk behandling af migræne.

 Virkning på tyreotoksikose

Metoprolol reducerer de kliniske tegn på tyreotoksikose og kan derfor anvendes som supplerende medicinsk behandling.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption og fordeling

 Metoprolol absorberes fuldstændig efter peroral indtagelse. Inden for det terapeutiske dosis-interval er der en lineær sammenhæng mellem dosis og plasmakoncentration. Den maksimale plasmakoncentration nås efter ca. 1½-2 timer.

 Selv om plasmaprofilen udviser store interindividuelle forskelle, er den intraindividuelle variation begrænset.

 På grund af en udtalt first-pass effekt er det kun ca. 50% af en peroral dosis, der når det systemiske kredsløb. Ved gentagne doseringer stiger den systemiske tilgængelighed til ca. 70% af en given dosis. Indtagelse samtidig med mad kan øge den systemiske tilgængelighed af en peroral dosis med 30-40%.

 Plasmaproteinbindingen af metoprolol er lav, ca. 5-10%.

 Metabolisering og elimination

Metoprolol metaboliseres i leveren via oxidation. Der er identificeret 3 hovedmetabolitter, men ingen af disse udviser klinisk betydningsfuld β-blokade.

Som regel genfindes over 95% af en peroral dosis i urinen.

 Ca. 5% af indgivet dosis udskilles uomdannet via nyrerne. I isolerede tilfælde kan det stige til 30%. T/2 for elimination af metoprolol er ca. 3,5 timer (med en spredning på 1-9 timer). Den totale clearance er ca. 1 l/minut.

 Der er ingen signifikant forskel på farmakokinetikken hos ældre og yngre individer. Den systemiske biotilgængelighed og eliminationen af metoprolol er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.Men ekskretionen af metabolitter er nedsat. Signifikant akkumulering af metabolitter er observeret hos patienter med en GFR på < 5 ml/minut, men denne akkumulering øger ikke metoprolols β-blokade.

 På grund af den lave proteinbinding påvirkes farmakokinetikken for metoprolol kun lidt af nedsat leverfunktion. Men hos patienter med svær levercirrhose og en portacava anastomose kan biotilgængeligheden af metoprolol stige og den totale clearance falde. Patienter med en portacava anastomose havde en total clearance på ca. 0,3 l/minut og AUC op til 6 gange niveauet hos raske forsøgspersoner.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 -

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Lactose; povidon; crosscarmellosenatrium; talcum; silica kolloid, vandfri; magnesiumstearat.

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen.

**6.5 Emballage**

 Blister.

**6.6 Instruktioner vedrørende håndtering og destruktion**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

 65477

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 19. februar 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 30. juli 2024