

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoprolol Krka 23,75 mg depottabletit
Metoprolol Krka 47,5 mg depottabletit
Metoprolol Krka 95 mg depottabletit
Metoprolol Krka 190 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 23,75 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 25 mg metoprololitartraattia.
Yksi depottabletti sisältää 47,5 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 50 mg metoprololitartraattia.
Yksi depottabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 100 mg metoprololitartraattia.
Yksi depottabletti sisältää 190 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 200 mg metoprololitartraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

23,75 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (mitat 8,5 mm x 4,5 mm). Jakourteen toisella puolella on kaiverrus C ja toisella puolella kaiverrus 1.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

47,5 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, hieman kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (mitat 10,5 mm x 5,5 mm). Jakourteen toisella puolella on kaiverrus C ja toisella puolella kaiverrus 2.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

95 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre (mitat 13 mm x 8 mm). Jakourteen toisella puolella on kaiverrus C ja toisella puolella kaiverrus 3.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

190 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kaksoiskupera, kapselinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakourre (mitat 19 mm x 8 mm). Toisella puolella tablettia olevan jakourteen toisella puolella on kaiverrus C ja toisella puolella kaiverrus 4.

Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Hypertensio
- Angina pectoris

- Sydämen rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia, kammiotaajuuden hidastaminen eteisvärinän ja kammioperäisten lisälyöntien yhteydessä
- Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä
- Sydänperäisen kuoleman ja uusintainfarktin estohoito sydäninfarktin akuutin vaiheen jälkeen
- Migreenin estohoito
- Stabiili krooninen oireinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion systolisen toiminnan heikentymistä

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

- Hypertension hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Metoprolol Krka -depottabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten aamuisin.

23,75 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. 47,5 mg:n, 95 mg:n ja 190 mg:n tabletit voi puolittaa vain nielemisen helpottamiseksi, mutta ei tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Metoprolol Krka -tabletteja (tai niiden puolikkaita) ei saa pureskella eikä murskata. Ne on otettava nesteen kera (vähintään puoli lasillista).

Samanaikaisesti nautittu ruoka ei vaikuta lääkeaineen hyötyosuuteen.

Annostus määritetään potilaskohtaisesti siten, että bradykardialta vältytään. Seuraavat ohjeet ovat suuntaa antavia.

Hypertensio:

47,5–95 mg metoprololisuksinaattia (50–100 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Jos 95 mg metoprololisuksinaattia (100 mg metoprololitartraattia) ei tuota hoitovastetta, hoitoon voidaan yhdistää jokin muu verenpainetta alentava lääke, mieluiten diureetti tai dihydropyridiiniyppinen kalsiuminestäjä, tai annosta voidaan suurentaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Angina pectoris:

95–190 mg metoprololisuksinaattia (100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Hoitoon voidaan tarpeen mukaan yhdistää jokin nitraatti.

Sydämen rytmihäiriöt:

95–190 mg metoprololisuksinaattia (100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä:

95 mg metoprololisuksinaattia (100 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Sydänperäisen kuoleman estohoito sydäninfarktin jälkeen:

Ylläpitohoitona annetaan 190 mg metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Migreenin estohoito:

95–190 mg metoprololisuksinaattia (100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Lisälääkkeenä stabiilin oireisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa ACE:n estäjien, diureettien ja mahdollisesti digitaliksen käytön yhteydessä:

Sydämen vajaatoiminnan on oltava stabiili ja krooninen, akuuttia vajaatoimintaa ei ole saanut esiintyä kuuden edeltävän viikon aikana eikä ensisijainen hoito ole saanut muuttua olennaisesti kahden edeltävän viikon aikana.

Beetasalpaajien käyttö sydämen vajaatoiminnan hoitoon voi joskus aiheuttaa oireiden väliaikaista pahenemista. Joissakin tapauksissa hoitoa voidaan kuitenkin jatkaa samalla tai aiempaa pienemmällä annoksella, mutta joissakin tapauksissa hoidon lopettaminen voi olla tarpeen. Vaikean sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokka IV) yhteydessä metoprololihoidon saa aloittaa vain sydämen vajaatoiminnan hoitoon perehtynyt lääkäri (ks. kohta 4.4).

Stabiili sydämen vajaatoiminta, toimintaluokka II:

Suosittelun aloitusannos on 23,75 mg metoprololisuksinaattia (25 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen viikon ajan.

Kahden viikon kuluttua annos voidaan suurentaa 47,5 mg:aan metoprololisuksinaattia (50 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa, ja sen jälkeen annos voidaan kaksinkertaistaa joka toinen viikko. Pitkäaikaishoidossa tavoiteannos on 190 mg metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Stabiili sydämen vajaatoiminta, toimintaluokat III ja IV:

Suosittelun aloitusannos on 11,88 mg metoprololisuksinaattia (12,5 mg metoprololitartraattia) (puolet tabletista, joka sisältää 23,75 mg metoprololisuksinaattia / 25 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Annos on määritettävä potilaskohtaisesti ja potilasta on seurattava tarkoin annosta suurennettaessa, sillä sydämen vajaatoiminnan oireet saattavat tällöin voimistua joillakin potilailla. 1–2 viikon kuluttua annos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan metoprololisuksinaattia (25 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Seuraavien kahden viikon kuluttua annos voidaan suurentaa 47,5 mg:aan metoprololisuksinaattia (50 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Jos potilas sietää suuria annoksia, annos voidaan kaksinkertaistaa joka toinen viikko enintään vuorokausiannokseen 190 mg metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) asti.

Jos hypotensiota tai bradykardiaa ilmenee, metoprololin tai samanaikaisesti käytetyn lääkkeen annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Vaikka hoidon alussa ilmenisi hypotensiota, se ei välttämättä ole pitkäaikaishoidon este. Annosta ei kuitenkaan saa suurentaa ennen kuin potilaan tila on vakiintunut, ja mm. munuaistoiminnan tavallista tarkempi seuranta voi olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa eliminaationopeuteen vain vähän, annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosia sairastavat potilaat voivat yleensä käyttää samankokoisia metoprololiannoksia kuin potilaat, joiden maksan toimii normaalisti. Annoksen pienentämistä pitää harkita vain, jos potilaalla on vaikean maksan vajaatoiminnan oireita (esim. sunttipotilaat)

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Metoprolol Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Suosittelun aloitusannos vähintään 6-vuotiaille verenpainetautiin sairastaville potilaille on 0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia (0,5 mg/kg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Lopullisen potilaalle annettavan annoksen on milligrammoissa oltava mahdollisimman lähellä laskennallista mg/kg-suositusta. Jos metoprololisuksinaattiannoksella 0,48 mg/kg ei saavuteta riittävää vastetta, voidaan annosta

suurentaa tasolle 0,95 mg /kg metoprololisuksinaattia (1,0 mg/kg metoprololitartraattia). Kokonaisannos saa kuitenkin olla enintään 47,5 mg metoprololisuksinaattia (50 mg metoprololitartraattia). Jos metoprololisuksinaattiannoksella 0,95 mg/kg ei saavuteta vastetta, voidaan annostaa suurentaa edelleen enimmäisvuorokausiannokseen 1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia (2,0 mg/kg metoprololitartraattia). Kerran vuorokaudessa annettavia yli 190 mg:n metoprololisuksinaattiannoksia (200 mg metoprololitartraattia) ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla. Turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tutkittu. Näin ollen metoprololisuksinaattia ei suositella käytettäväksi tämän potilasryhmän hoidossa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille beetasalpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Epästabiili sydämen kompensoitumaton vajaatoiminta (keuhkoedeema, hypoperfuusio tai hypotensio) tai yhtäjaksoinen tai jaksottainen positiivinen inotrooppinen beeta-agonistihoito.
- Oireinen bradykardia tai hypotensio. Metoprololia ei saa potilaille, joilla epäillään akuuttia sydäninfarktia, jos syke on alle 45 lyöntiä minuutissa, PQ-aika on yli 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine on alle 100 mmHg.
- Sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan tila on arvioitava uudelleen ennen hoidon aloittamista, jos verenpaine on toistuvasti alle 100 mmHg makuuasennossa mitattuna.
- Kardiogeeninen sokki.
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos.
- Sairas sinus -oireyhtymä (jos potilaalla ei ole pysyvää tahdistinta).
- Vakava ääreisverisuonisairaus, johon liittyy kuolion vaara.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verapamiilia ei saa antaa laskimoon potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa.

Metoprololi voi pahentaa ääreisverisuonisairauden oireita, esim. katkokävelyä, vaikean munuaisten vajaatoiminnan oireita, vakavaa akuuttia sairautta, johon liittyy metabolinen asidoosi ja samanaikainen digitaalishoito.

Prinzmetalin anginaa sairastavilla potilailla rasisusrintakipukohtauksia voi esiintyä aiempaa useammin ja niiden kesto voi pidentyä alfareseptorivälitteisen vasokonstriktion seurauksena. Siksi näiden potilaiden ei pidä käyttää epäselektiivisiä beetasalpaajia. Selektiivisiä beeta₁-salpaajia on käytettävä varoen.

Jos potilaalla on astma tai muu pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus, samanaikaisesti on annettava asianmukaista bronkodilataatiohoitoa. Beeta₂-stimulanttien annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

Metoprolol Krka voi vaikuttaa hiilihydraattien metaboliaan tai peittää hypoglykemian oireita. Riski on kuitenkin pienempi kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia.

Keskivaikeat eteis-kammiojohtumisen häiriöt voivat hyvin harvoin pahentua (mahdollinen eteis-kammiokatkos).

Beetasalpaajahoito voi hankaloittaa anafylaktisten reaktioiden hoitoa. Tavanomainen adrenaliiniannos ei välttämättä aikaansaa odotettua hoitovastetta. Alfasalpaajien käyttöä pitää harkita, jos feokromosytoomaa sairastava potilas käyttää Metoprolol Krka -valmistetta.

Vaikeaa stabiilia oireista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavilla potilailla tehdyistä kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista on saatu vain vähän tehoa ja turvallisuutta koskevia tietoja. Siksi näiden potilaiden sydämen vajaatoiminnan hoidon saavat aloittaa vain sydämen vajaatoiminnan hoitoon erikoistuneet lääkärit (ks. kohta 4.2).

Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joilla oli akuutti sydäninfarkti ja epästabili angina pectoris, ei otettu tutkimukseen, johon sydäninfarktikäyttöaihe perustuu. Siksi tietoja valmisteen tehosta ja turvallisuudesta akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidosta näiden tilojen yhteydessä ei ole saatavilla. Valmistetta ei saa käyttää epästabiliin kompensoitumattoman sydämen vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen voi olla vaarallista etenkin riskiryhmiin kuuluville potilaille, ja se voi pahentaa kroonista sydämen vajaatoimintaa ja suurentaa sydäninfarktin ja äkkikuoleman riskiä. Siksi Metoprolol Krka -hoito on mahdollisuuksien mukaan lopetettava asteittain vähintään kahden viikon kuluessa siten, että annos puolitetaan asteittain, kunnes jäljellä on pienin mahdollinen annos eli puolet 23,75 mg:n metoprololisuksinaattitabletista (joka vastaa 25 mg:aa metoprololitartraattia). Lopetusannosta pitää käyttää vähintään neljä vuorokautta ennen kuin hoito lopetetaan kokonaan. Jos oireita ilmenee, lääkkeen käyttö on suositeltavaa lopettaa hitaammin.

Anestesia- ja leikkaukselle on ilmoitettava ennen leikkausta, että potilas käyttää Metoprolol Krka -valmistetta. Beetasalpaajahoidon lopettamista leikkauksen takia ei suositella. Suuriannoksisen metoprololihoidon äkillistä aloittamista muuhun kuin sydänleikkaukseen tuleville potilaille on vältettävä, koska siihen on liittynyt bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia. Myös kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu potilailla, joilla oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoprololi on CYP2D6:n substraatti. CYP2D6:n estäjät voivat vaikuttaa plasman metoprololipitoisuuteen. CYP2D6:n estäjiä ovat mm. kinidiini, terbinafiini, paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini, selekoksibi, propafenoni ja difenhydramiini. Jos näiden lääkkeiden käyttö aloitetaan Metoprolol Krka -hoidon aikana, Metoprolol Krka -annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Seuraavien lääkkeiden käyttöä on vältettävä Metoprolol Krka -hoidon aikana:

Barbituurihapon johdokset: Barbituraatit (tutkimuksessa käytetty pentobarbitaalia) indusoivat metoprololin metaboliaa entsyymi-induktion kautta.

Propafenoni: Kun neljä metoprololia käyttävää potilasta aloitti propafenonin käytön, metoprololin pitoisuus plasmassa suureni 2–5-kertaiseksi ja kahdella potilaista ilmeni tyypillisiä metoprololin haittavaikutuksia. Tämä yhteisvaikutus varmistettiin tutkimuksessa, johon osallistui kahdeksan tervettä vapaaehtoista tutkittavaa. Yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että propafenoni, kuten kinidiinikin, estää metoprololin sytokromi P450 2D6 -välitteistä metaboliaa. Tämän yhdistelmän käyttöä hankaloittaa todennäköisesti vielä propafenonin beetareseptoreita salpaava ominaisuus.

Verapamiili: Bradykardiaa ja hypotensiota voi esiintyä, jos beetasalpaajia (kuvattu atenololin, propranololin ja pindololin osalta) käytetään samanaikaisesti verapamiilin kanssa. Verapamiili ja beetasalpaajat estävät additiivisesti eteis-kammiojohtumista ja sinussolmukkeeseen toimintaa.

Seuraavien lääkkeiden käyttö Metoprolol Krka -hoidon aikana voi edellyttää annoksen muuttamista:

Amiodaroni: Yhden tapausselostuksen perusteella amiodaronin ja metoprololin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikean sinusbradykardian. Amiodaronin puoliintumisaika on hyvin pitkä (noin

50 vuorokautta), joten yhteisvaikutuksia voi esiintyä vielä pitkään valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä I: Ryhmän I rytmihäiriölääkkeillä ja beetasalpaajilla on additiivisia negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa vakavia hemodynaamisia haittavaikutuksia, jos potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Tämän lääkeyhdistelmän käyttöä on vältettävä myös, jos potilaalla on sairas sinus -oireyhtymä tai eteis-kammiojohtumisen häiriötä. Yhteisvaikutus on dokumentoitu parhaiten disopyramidin osalta.

Tulehduskipu- ja reumalääkkeet: Anti-inflammatoriset lääkkeet heikentävät beetasalpaajien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksissa on käytetty pääasiassa indometasiinia. Tätä yhteisvaikutusta ei uskota esiintyvän sulindaakin käytön yhteydessä. Tätä yhteisvaikutusta ei voitu osoittaa diklofenaakkia koskeneessa tutkimuksessa.

Digitalisglykosidit: Digitalisglykosidien ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi pidentää eteiskammiojohtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardian.

Difenhydramiini: Difenhydramiini pienentää (2,5-kertaisesti) metoprololin puhdistumaa alfahydoksimetoprololiksi henkilöillä, joiden CYP2D6-välitteinen hydroksylaatio on nopeaa. Tällöin metoprololin vaikutus tehostuu.

Diltiatseemi: Diltiatseemi ja beetasalpaajat estävät additiivisesti eteis-kammiojohtumista ja sinussolmukkeiden toimintaa. Samanaikaisen käytön yhteydessä on havaittu (yksittäisraportit) myös vaikeaa bradykardiaa.

Adrenaliini: Vaikeaa hypertensiota ja bradykardiaa on ilmoitettu noin kymmenessä tapauksessa, kun epäselektiivisiä beetasalpaajia (mm. pindololia ja propranololia) käyttäneille potilaille on annettu adrenaliinia. Nämä kliiniset havainnot on varmistettu tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä vapaaehtoisia tutkittavia. Lisäksi arvellaan, että paikallispuudutteena käytetty adrenaliini voi aiheuttaa näitä reaktioita suoneen annettuna. Riski on kuitenkin todennäköisesti huomattavasti pienempi käytettäessä kardioselektiivisiä beetasalpaajia.

Fenyylipropanoliamiini: Fenyylipropanoliamiini (norefedriini) aiheutti joissakin tapauksissa diastolisen verenpaineen liiallista nousua terveillä vapaaehtoisilla tutkittavilla 50 mg:n kerta-annoksina. Propanoli heikentää yleisesti fenyylipropanoliamiinin aikaansaamaa verenpaineen nousua. Beetasalpaajat voivat kuitenkin laukaista paradoksisen hypertensiivisen reaktion potilailla, jotka käyttävät suuria fenyylipropanoliamiini-annoksia. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu esiintyneen hypertensiivisiä kriisejä, kun potilas on saanut pelkkää fenyylipropanoliamiinihoitoa.

Kinidiini: Kinidiini estää metoprololin metaboliaa henkilöillä, joiden hydroksylaatio on nopeaa (yli 90 % väestöstä Ruotsissa), jolloin pitoisuus plasmassa suurenee merkittävästi ja beetasalpaus voimistuu. Samankaltainen reaktio voi olla odotettavissa käytettäessä muita beetasalpaajia, jotka metaboloituvat saman entsyymin (sytokromi P450 2D6:n) välityksellä.

Klonidiini: Klonidiinihoidon äkillisen lopettamisen yhteydessä ilmenevä hypertensiivinen reaktio voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään beetasalpaajia. Jos samanaikainen klonidiinihoito on lopetettava, pitää beetasalpaajien käyttö lopettaa useita päiviä ennen klonidiinin käytön lopettamista.

Rifampisiini: Rifampisiini voi indusoida metoprololin metaboliaa, jolloin pitoisuus plasmassa pienenee.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti metoprololia ja jotakin muuta beetasalpaajaa (esim. silmätippona) tai MAO:n estäjää, häntä on seurattava tarkoin. Inhalaatioanesteetit tehostavat sydämen toimintaa lamaavaa vaikutusta beetasalpaajia käyttävillä potilailla. Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden

annoksen muuttaminen voi olla tarpeen beetasalpaajahoidon yhteydessä. Metoprololin pitoisuus plasmassa voi suurentua, jos samanaikaisesti käytetään simetidiiniä tai hydralatsiinia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Metoprolol Krka -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Beetasalpaajat yleisesti vähentävät istukan perfuusiota, mihin on liittynyt kasvun hidastuminen, kohdunsisäinen kuolema, keskenmeno ja ennenaikainen synnytys. Tämän vuoksi raskaana oleville naisille, jotka käyttävät metoprololia, suositellaan asianmukaista äidin ja sikiön seuranta. Äidin samaa beetasalpaajahoito voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle bradykardian. Tämä on otettava huomioon, jos beetasalpaajia määrätään käytettäväksi viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana. Metoprolol Krka -valmisteen käyttö pitää lopettaa vähitellen, 48–72 tuntia ennen laskettua aikaa. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyntä on seurattava synnytystä seuraavien 48–72 tunnin ajan beetasalpauksen aiheuttamien oireiden (esim. sydän- ja keuhkokomplikaatioiden) varalta.

Imetys

Metoprololin pitoisuus äidinmaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin plasmasta mitattuun pitoisuuteen. Rintaruokinnassa olevaan lapseen kohdistuvien haittavaikutusten riski on ilmeisesti pieni, jos lääkettä käytetään hoitoannoksina. Imetettävää lasta on kuitenkin seurattava beetasalpauksen aiheuttamien oireiden varalta.

Hedelmällisyys

Tietoja valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Metoprolol Krka -valmisteen käytön aikana voi ilmetä huimausta ja väsymystä. Tämä on otettava huomioon tarkkaa keskittymistä vaativissa tehtävissä, kuten ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia ilmenee noin 10 %:lla potilaista, ja ne ovat yleensä suhteessa annokseen. Metoprololin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on esitetty jäljempänä elinluokan ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutusten yleisyys on määritetty MedDRA-luokituksen mukaisesti.

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				trombosytopenia		
Psyykkiset häiriöt			masennus, painajaiset, unihäiriöt	muistin heikkeneminen, sekavuus, aistiharhat, hermostuneisuus,		keskittymiskyvyn heikkeneminen

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				ahdistuneisuus		
Hermosto	uupumus	huimaus, päänsärky	parestesiat	makuhäiriöt		lihaskrampit
Silmät				näköhäiriöt, silmien kuivuminen ja/tai ärtyminen		sidekalvontulehduksen kaltaiset oireet
Kuulo ja tasapainoelin				tinnitus		
Sydän		raajojen ääreisosien kylmyys, bradykardia, sydämentykytys	sydämen vajaatoiminnan ohimenevä paheneminen, kardiogeeninen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti	AV-johtumisajan pidentyminen, rytmihäiriöt		kuolio potilailla, joilla on vaikea ääreisverisuonisairaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenhaudistus fyysisen aktiivisuuden yhteydessä	bronkospasmi potilailla, joilla on astma tai astmaoireita			riniitti
Ruuansulatuselimistö		pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu, ripuli, ummetus				suun kuivuminen
Maksa ja sappi				transaminaasien nousu		maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος			ihon yliherkkyysreaktiot	psoriaasin paheneminen, valoherkkyysreaktiot, liikkahikoilu, hiustenlähtö		
Luusto, lihakset ja sidekudos						nivelkipu
Sukupuolielimet ja rinnat				libidon ohimenevä heikentyminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			rintakipu, turvotus, painon nousu			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

7,5 gramman annos aiheutti aikuiselle kuolemaan johtaneen myrkytyksen. 100 mg:n annos ei aiheuttanut 5-vuotiaalle lapselle oireita mahahuuhtelun jälkeen. 450 mg:n annos aiheutti 12-vuotiaalle lapselle keskivaikean myrkytyksen; 1,4 g:n annos aiheutti aikuiselle keskivaikean myrkytyksen; 2,5 g:n annos aiheutti aikuiselle vakavan myrkytyksen ja 7,5 g:n annos aiheutti aikuiselle hyvin vakavan myrkytyksen.

Oireet

Merkittävimpiä ovat kardiovaskulaariset oireet, mutta joissakin tapauksissa, etenkin lapsilla ja nuorilla, keskushermosto-oireet ja hengityslama voivat olla pääasiallisia oireita: bradykardia, I–III asteen eteis-kammiokatkos, QT-ajan pidentyminen (yksittäistapauksissa), asystolia, hypotensio, heikko ääreisperfuusio, sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, hengityslama, apnea. Muut oireet: väsymys, sekavuus, tajuttomuus, vähäinen vapina, kouristuskohtaukset, hikoilu, tuntohäiriöt, bronkospasmi, pahoinvointi, oksentelu, mahdollinen ruokatorvikouristus, hypoglykemia (etenkin lapsilla) tai hyperglykemia, hyperkalemia, munuaisvaikutukset ja ohimenevät myasteniaoireet. Potilaan tila voi pahentua, jos samanaikaisesti on käytetty alkoholia, verensäätölääkkeitä, kinidiiniä tai barbituraatteja. Ensimmäiset yliannostuksen oireet ilmenevät 20 minuuttia – 2 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.

Hoito

Potilasta pitää hoitaa laitoksessa, jossa voidaan toteuttaa tarvittava tukihoido, tarkkailu ja valvonta.

Jos aiheellista, mahahuuhtelu ja/tai aktiivihäiriö.

Atropiinia, lisämunuaisia stimuloivia lääkkeitä tai tahdistinta käytetään bradykardian ja johtumishäiriöiden hoitoon.

Hypotensiota, sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja sokkia hoidetaan sopivalla volyymilisäyksellä, glukagoni-injektiolla (ja tarvittaessa sen jälkeen glukagoni-infuusiolla laskimoon), antamalla laskimoon lisämunuaisia stimuloivaa lääkettä, kuten dobutamiinia, ja kun tilaan liittyy verisuonien laajenemista, annetaan lisäksi alfa₁-reseptorien agonistia. Myös Ca²⁺-antoa laskimoon voidaan harkita.

Intubaatio ja ventilaatiohoito voivat olla tarpeen valmisteen usean eri käyttöaiheen vuoksi.

Sydämentahdistin on mahdollinen. Jos sydän pysähtyy yliannoksen seurauksena, elvytystä voidaan joutua jatkamaan useita tunteja.

Bronkospasmi voidaan yleensä kumota keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02.

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli sydämen beeta₁-reseptorien salpaamiseen tarvittavat metoprololiannokset ovat pienempiä kuin ääreisverisuonten ja keuhkoputkien beeta₂-reseptorien salpaamiseen tarvittavat annokset. Metoprololin selektiivisyys riippuu annoksesta.

Depottabletteja käytettäessä metoprololin huippupitoisuus plasmassa on kuitenkin merkittävästi matalampi kuin tavallisia tabletteja käytettäessä, joten myös beeta₁-selektiivisyys on suurempi kuin tavallisia tabletteja käytettäessä.

Metoprololi ei stimuloi beetareseptoreita, ja sen solukalvoja stimuloiva vaikutus on vähäinen. Beetasalpaajilla on negatiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen vaikutus.

Metoprololihoito heikentää katekoliamiinien vaikutusta fyysisen ja psyykkisen rasituksen aikana ja hidastaa siten sydämen syketiheyttä, pienentää sydämen minuuttitilavuutta ja laskee verenpainetta. Metoprololi ei estä normaalia fysiologista vasodilataatiota stressitilanteissa, joissa lisämunaisten adrenaliinineritys on tehostunut. Hoitoannoksina käytettynä metoprololi supistaa keuhkoputkien lihaksia vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat. Tämä helpottaa astmaa ja muita merkittäviä ahtauttavia keuhkosairauksia sairastavien potilaiden samanaikaista hoitoa metoprololilla ja beeta₂-reseptoreita stimuloivilla lääkkeillä. Metoprololi vaikuttaa insuliinineritykseen ja hiilihydraattien metaboliaan vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat, joten myös diabeetikot voivat käyttää metoprololia. Metoprololi vaikuttaa epäselektiivisiä beetasalpaajia vähemmän hypoglykemian aiheuttamaan kardiovaskulaariseen reaktioon (esim. takykardia), ja verensokeripitoisuus normalisoituu nopeammin.

Hypertension hoidossa metoprololi laskee verenpainetta merkittävästi yli vuorokauden ajaksi sekä makuu- että pystyasennossa ja fyysisen rasituksen aikana. Metoprololihoidon alussa ilmenee ääreisvastuksen tehostumista. Pitkäaikaishoidossa verenpaineen lasku johtunee kuitenkin ääreisvastuksen heikentymisestä ja sydämen minuuttitilavuuden säilymisestä ennallaan.

Pediatriset potilaat

144 pediatrisella (6–16-vuotiaalla) primaarista hypertensiota sairastavalla potilaalla tehdyssä 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa metoprololin osoitettiin laskevan systolista verenpainetta 5,2 mmHg annoksella 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg annoksella 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) ja 6,3 mmHg annoksella 2,0 mg/kg ($p = 0,049$). Enimmäisvuorokausiannos tutkimuksessa oli 200 mg/vrk ja lumelääkkeellä saavutettu systolisen verenpaineen lasku oli 1,9 mmHg. Diastolinen verenpaine aleni edellä mainituilla annoksilla 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) sekä 2,1 mmHg. Selkeitä ikään, Tannerin luokitukseen tai rotuun liittyviä eroja saavutetussa verenpaineen laskussa ei todettu.

Metoprololi pienentää keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautiä sairastavien potilaiden kardiovaskulaarisen kuoleman riskiä. Elektrolyyttitasapainon häiriöitä ei esiinny.

Vaikutus kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa

MERIT-HF-elinikatutkimuksessa, johon osallistui 3,991 sydämen vajaatoimintaa (NYHA II–IV) sairastavaa potilasta, joiden ejektiofraktio oli pienentynyt ($\leq 0,40$), metoprololin osoitettiin pidentävän elossaoloaika ja vähentävän sairaalahoidon tarvetta. Potilaiden oireet lievittyivät yleisesti ottaen pitkäaikaishoidon aikana (NYHA-luokka ja hoidon kokonaisarvion pistemäärä).

Metoprololihoiton on myös osoitettu suurentavan ejektiofraktiota ja pienentävän vasemman kammion jäännöstilavuutta ja kokonaistilavuutta.

Takyarytmian yhteydessä metoprololi estää tehostuneen sympaattisen aktiivisuuden vaikutuksia ja hidastaa siten sydämen syketiheyttä pääasiassa heikentämällä tahdistinsolujen automaatiota, mutta myös pidentämällä supraventrikulaarista johtumisaikaa. Metoprololi pienentää uusintainfarktin ja sydänperäisen kuoleman riskiä, etenkin äkkikuoleman riskiä sydäninfarktin jälkeen.

5.2 Farmakokineetiikka

Metoprololidepottabletit sisältävät metoprololisuksinaattia mikrokapseloituina rakeina. Kukin rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee lääkeaineen vapautumista. Tabletit liukenevat nopeasti nesteen vaikutuksesta, jolloin depotrakeet leviävät maha-suolikanavaan. Lääkeaineen vapautuminen ei riipu ympäröivän nesteen pH-arvosta, ja se on suhteellisen tasaista noin 20 tunnin ajan. Tämän lääkemuodon ansiosta plasman metoprololipitoisuus pysyy tasaisena ja lääkkeen vaikutus kestää 24 tuntia.

Suun kautta otettuna lääke imeytyy täydellisesti koko maha-suolikanavan, myös koolonin, alueelta. Metoprololin biologinen hyötyosuus on 30–40 %. Metoprololi metaboloituu pääasiassa maksassa CYP2D6:n välityksellä. Kolmella päämetaboliitilla ei kuitenkaan ole kliinistä merkitystä beetasalpauksen kannalta. Noin 5 % metoprololista poistuu elimistöstä muuttumattomana munuaisten kautta ja loput metaboliitteina.

Pediatriset potilaat

Metoprololin farmakokineettinen profiili pediatriassa, hypertensiota sairastavilla 6–17-vuotiailla potilailla on vastaavanlainen kuin aiemmin aikuisilla todettu farmakokineettinen profiili. Suun kautta otetun metoprololin näennäinen puhdistuma (CL/F) kasvaa lineaarisesti ruumiinpainon mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei ole olemassa oleellisia prekliinisiä tietoja sen lisäksi, mitä muissa valmisteyhteenvedon kohdissa on ilmoitettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Hypromelloosi
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Glyseroli
Hydroksipropyyliselluloosa
Etyyliselluloosa
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC-kalvo/alumiinikalvo): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tablettia, rasiassa.

Polyetyleeni (HDPE) –tablettipurkki, jossa on peukaloinnin paljastava polypropyleeni (PP) –suljin, kotelossa:

- 250 tablettia (23,75 mg, 47,5 mg ja 95 mg)
- 100 tablettia (190 mg)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Krka d.d., Novo Mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

23,5 mg: 32986

47,5 mg: 32987

95 mg: 32988

190 mg: 32989

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2015

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 21.10.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Krka 23,75 mg depottabletter
Metoprolol Krka 47,5 mg depottabletter
Metoprolol Krka 95 mg depottabletter
Metoprolol Krka 190 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat ekvivalent med 25 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat ekvivalent med 50 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat ekvivalent med 100 mg metoprololtartrat.
Varje depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat ekvivalent med 200 mg metoprololtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

23,75 mg: vit till benvit, oval, bikonvex, filmdragerad tablett med skåra på ena sidan av tablettens (dimension 8,5 mm x 4,5 mm). Ena sidan av skåran är märkt med "C" och andra sidan av skåran är märkt med "1".

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

47,5 mg: vit till benvit, oval, något bikonvex, filmdragerad tablett med skåra på ena sidan av tablett (dimension 10,5 mm x 5,5 mm). Ena sidan av skåran är märkt med "C" och andra sidan av skåran är märkt med "2".

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

95 mg: vit till benvit, oval, bikonvex, filmdragerad tablett med skåra på ena sidan av tablett (dimension 13 mm x 8 mm). Ena sidan av skåran är märkt med "C" och andra sidan av skåran är märkt med "3".

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

190 mg: vit till benvit, oval, bikonvex, kapselformad filmdragerad tablett med skåra på båda sidor av tablett (dimension 19 mm x 8 mm). Ena sidan av skåran på ena sidan av tablett är märkt med "C" och andra sidan av skåran är märkt med "4".

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Hypertoni.
- Angina pectoris.
- Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och vid ventrikulära extraslag
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- Förebyggande av hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av hjärtinfarkten
- Profylaktisk behandling av migrän
- Stabil kronisk symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammerfunktion

Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

- Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Metoprolol Krka depottabletter ges en gång per dygn, företrädesvis på morgonen.

Metoprolol Krka 23,75 mg tablett kan delas i två lika stora doser. Metoprolol Krka 47,5 mg, 95 mg, 190 mg tablett kan halveras för att underlätta nedsväljning, inte för att dela tablett i lika stora doser.

Metoprolol Krka tabletter (eller delade halv) får ej tuggas eller krossas. De skall sväljas tillsammans med minst ett halvt glas vätska.

Samtidigt intag av föda påverkar ej biotillgängligheten.

Dosen bör avpassas individuellt och justeras så att bradykardi undviks. Följande gäller som riktlinjer:

Hypertoni:

47,5-95 mg metoprololsuccinat (50-100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Om 95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) ej ger önskad effekt kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller ökas till 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Angina pectoris:

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.
Vid behov kan dosen kombineras med nitrater.

Hjärtarytmier:

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Palpitationer utan organisk orsak:

95 mg metoprololsuccinat (100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas till 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt:

Som underhållsdos ges 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Migränprofylax

95-190 mg metoprololsuccinat (100-200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Tilläggsbehandling till ACE-hämmare, diuretika och eventuellt digitalis vid symtomgivande stabil hjärtsvikt:

Patienterna bör ha en stabil kronisk hjärtsvikt, utan akut svikt under de senaste 6 veckorna och en väsentligen oförändrad grundterapi under de senaste två veckorna.

Behandling av hjärtsvikt med betablockerare kan ibland orsaka en tillfällig försämring av symtombilden. I en del fall är det möjligt att fortsätta med behandlingen eller reducera dosen och i andra fall kan det bli nödvändigt med utsättande av behandlingen. Nyinsättning av behandling med Metoprolol Krka hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV) bör endast initieras av läkare med specifik kompetens i hjärtsviktsbehandling (se avsnitt 4.4).

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass II:

Rekommenderad startdos de två första veckorna är 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Efter två veckor kan dosen ökas till 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) en gång dagligen och därefter kan den dubblas varannan vecka och måldosen för långtidsbehandling är 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass III-IV:

Rekommenderad startdos är 11,88 mg metoprololsuccinat (12,5 mg metoprololtartrat) (1/2 tablett à 23,75 mg metoprololsuccinat/25 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant eftersom förvärrade hjärtsviktssymtom kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1-2 veckor kan dosen ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartrat) givet en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubbling av dosen ske varannan vecka upp till en maximal dos av 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) dagligen.

Vid hypotension och/eller bradykardi kan det bli nödvändigt att minska övrig medicinering eller minska dosen av Metoprolol Krka. Initial hypotension behöver inte betyda att dosen av Metoprolol Krka inte kan tolereras vid kronisk behandling, men upptitrering av dosen får ej ske förrän tillståndet stabiliserats och skärpt kontroll av bland annat njurfunktion kan vara befogat.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationshastigheten påverkas i ringa grad av njurfunktionen och dosjustering behövs därför ej vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vanligtvis kan Metoprolol Krka ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Endast vid tecken på mycket gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. shunt-opererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Metoprolol Krka vid behandling av barn och ungdomar vid andra indikationer än hypertoni har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rekommenderad startdos till barn från 6 år med hypertoni är 0,48 mg/kg metoprololsuccinat (0,5 mg/kg metoprololtartrat) en gång dagligen. Den slutgiltiga dosen som administreras i milligram ska vara den närmaste approximationen av den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på dosen 0,48 mg/kg metoprololsuccinat kan dosen ökas till 0,95 mg/kg metoprololsuccinat (1,0 mg/kg metoprololtartat), utan att överstiga 47,5 mg metoprololsuccinat (50 mg metoprololtartat). Hos patienter som inte svarar på 0,95 mg/kg metoprololsuccinat, kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 1,9 mg/kg metoprololsuccinat (2,0 mg/kg metoprololtartrat). Doser över 190 mg metoprololsuccinat (200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid behandling av barn under 6 år har inte studerats. Metoprololsuccinat rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension), och patienter med kontinuerlig eller intermittent positiv inotrop terapi med beta-receptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotension. Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens < 45 slag/minut, PQ intervall > 0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.
- Vid indikationen hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mmHg omvärderas innan behandling initieras.
- Kardiogen chock.
- AV-block av grad II och III.
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker).
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenös administrering av verapamil ska inte ges till patienter som behandlas med betablockerare.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid perifer kärlsjukdom t.ex. Claudicatio intermittens, symtom på gravt nedsatt njurfunktion, svåra akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidosis och kombinationsbehandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan antalet och omfattningen av angina-anfall öka, vilket beror på alfa-receptormedierad sammandragning av kranskärlen. Icke selektiva betablockerare skall därför inte användas för dessa patienter. Beta₁-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta₂-stimulerare behöva ökas.

Behandling med Metoprolol Krka kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke selektiva beta-receptorblockare.

I sällsynta fall kan en befintlig måttlig störning i AV-överledningstid förvärras (eventuellt ledande till AV-block).

Behandling med betablockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger ej alltid förväntad terapeutisk effekt. Om Metoprolol Krka ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfablockerare.

Effekt-/säkerhetsdata från kontrollerade kliniska prövningar vid svår stabil symtomgivande hjärtsvikt (NYHA klass IV) är begränsad. Inledande av behandling av hjärtsvikt hos dessa patienter bör därför endast skötas av läkare med speciell erfarenhet och kompetens inom ämnesområdet (se avsnitt 4.2).

Patienter med symtomgivande hjärtsvikt i samband med akut hjärtinfarkt och instabil angina pectoris exkluderas från den studie som ligger till grund för indikationen hjärtsvikt. Effekt/säkerhet för behandling av akut hjärtsvikt i samband med dessa tillstånd har därför ej dokumenterats. Användningen vid instabil ej kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Plötsligt utsättande av betablockad, framförallt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av Metoprolol Krka bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor, då dosen halveras stegvis, till slutdosen då en tablett à 23,75 mg metoprololsuccinat (25 mg metoprololtartrat) minskas till en halv tablett. Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan den utsätts helt. Om symtom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på Metoprolol Krka. Det rekommenderas inte att sätta ut betablockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi. Akut insättning av metoprolol i hög dos hos patienter som genomgår icke-kardiell kirurgi ska undvikas eftersom det har satts i samband med bradykardi, hypotoni och stroke inklusive dödsfall hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metoprolol är ett CYP2D6-substrat. Läkemedel som hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på hämmare av CYP2D6 är kinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättande av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med Metoprolol Krka kan dosen Metoprolol Krka behöva sänkas.

Följande kombinationer med Metoprolol Krka bör undvikas:

Barbitursyraderivat: Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol genom enzyminduktion.

Propafenon: När propafenon insattes på fyra patienter, som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2-5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i försök på åtta friska försökspersoner. Interaktionen beror sannolikt på att propafenon, likt kinidin, hämmar metabolismen av metoprolol via cytokrom P450

2D6. Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har beta-receptorblockerande egenskaper.

Verapamil: I kombination med beta-receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Verapamil och betablockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

Följande kombinationer med Metoprolol Krka kan kräva dosanpassning:

Amiodaron: En fallrapport talar för att patienter behandlade med amiodaron kan få uttalad sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar) vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Klass I-antiarytmika: Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid sjuka sinussyndromet och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID): Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

Digitalisglykosider: Digitalisglykosider i förbindelse med beta-receptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Difenhydramin: Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP 2D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

Diltiazem: Diltiazem och beta-receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Uttalad bradykardi har observerats (fallrapporter) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

Epinefrin: Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertoni och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl. a. pindolol och propranolol) som tillförts epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin (adrenalin) som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva beta-receptorblockerare.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen. Beta-receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

Kinidin: Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos s.k. snabba hydroxylerare (drygt 90 % i Sverige) med kraftigt stegrade plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra betablockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2D6).

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av betablockerare. Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska betablockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

Rifampicin: Rifampicin kan inducera metabolismen av metoprolol med sänkta plasmahalter som följd.

Patienter som behandlas samtidigt med metoprolol och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter, som behandlas med beta-receptorblockerare. Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får betablockerare. Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Metoprolol Krka ska ges under graviditet och amning endast om det är absolut nödvändigt. I allmänhet reducerar betablockerare placentas perfusion vilket är associerad med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och för tidig födsel. Därför rekommenderar man lämplig övervakning av gravida kvinnor som behandlas med metoprolol samt deras foster. Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Under sista trimestern och i samband med partus bör därför dessa preparat förskrivas med beaktande av ovanstående. Metoprolol Krka bör gradvis utsättas 48-72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt bör det nyfödda barnet övervakas under 48-72 timmar post partum för tecken och symtom på betablockad (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Risken för skadliga reaktioner på det ammande barnet synes vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet. Det ammade barnet bör dock observeras angående tecken på betablockad.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandlingen med Metoprolol Krka bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10 % av patienterna och är oftast dosrelaterade.

Biverkningar, relaterade till metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt MedDRA-konventionen om frekvens:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				trombocytopeni		
Psykiska störningar			depression, mardrömmar, sömnstörningar	minnesstörningar, förvirring, hallucinationer, nervositet, ångest		nedsatt koncentrationsförmåga
Centrala och perifera nervsystemet	trötthet	yrsel, huvudvärk	parestesi	smakförändringar		muskelkramper
Ögon				synstörningar, torra och/eller irriterade ögon		konjunktivit-liknande symtom
Öron och balansorgan				tinnitus		
Hjärtat		perifert kalla extremiteter, bradykardi, palpitationer	tillfällig förvärring av hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt	förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier		gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		andfåddhet vid ansträngning	bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär			rinit
Magtarmkanalen		illamående, buksmärtor, kräkningar, diarré, förstoppning				muntorrhet
Lever och gallvägar				förhöjda transaminaser		hepatit
Hud och subkutan vävnad			överkänslighetsreaktion från huden	förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall		
Muskuloskeletala systemet och bindväv						artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				reversibel libidostörning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			bröstsmärtor, ödem, viktökning			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet

7,5 g till vuxen gav letal intoxication. 100 mg till 5-åring gav efter ventrikeltömning inga symtom.

450 mg till 12-åring samt 1,4 g till vuxen gav måttlig intoxication, 2,5 g till vuxen gav allvarlig

intoxication, 7,5 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxication.

Symtom

Hjärt-kärlsymtomen är viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn och ungdomar, kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block I-III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, blodtrycksfall, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock, andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, omtöckning, medvetlöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, eventuellt oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi, njurpåverkan och övergående myastent syndrom. Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva läkemedel, kinidin eller barbiturater kan förvärra patientens tillstånd. De första tecknen på överdosering kan ses 20 minuter till 2 timmar efter intag.

Behandling

Vård bör ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.

Om befogat kan ventrikelsköljning och/eller aktivt kol ges.

Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsrubbningsr.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock som ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös infusion av glukagon), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av α_1 -receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca^{2+} kan också övervägas.

Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Eventuellt pacemaker. Vid cirkulationsstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en β_1 -selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats β_1 -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka β_2 -receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för metoprolol är dosberoende, men då den maximala plasmakoncentrationen för

denna beredning är betydligt lägre än för samma dos av vanliga tabletter, uppnås en högre grad av beta₁-selektivitet med depotberedningen.

Metoprolol saknar beta-stimulerande effekt och har ringa membranstimulerande effekt. Beta-receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva betablockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med beta₂-receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva betablockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t.ex. takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och blodsockernivåns återgång till det normala sker snabbare än för icke selektiva beta-receptorblockerare.

Vid hypertoni ger metoprolol en uttalad blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym.

Pediatrik population

I en 4-veckors studie med 144 pediatrika patienter (6 till 16 år gamla) med primär essentiell hypertoni har metoprolol visats sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg med dosen 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg med dosen 1,0 mg/kg (p=0,027) och 6,3 mmHg med dosen 2,0 mg/kg (p=0,049) med en maximal dos på 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium eller etnicitet.

Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos män med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej.

Effekt vid kronisk hjärtsvikt

I MERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II-IV) och sänkt ejektionsfraktion ($\leq 0,40$), har metoprolol visats ge ökad överlevnad och minskat behov av sjukhusvård. Under långtidsbehandling upplever patienterna en generell symtomförbättring (New York Heart Association class och Overall Treatment Evaluation score).

Vidare har visats att behandling med metoprolol ökar ejektionsfraktionen och minskar vänsterkammarens slutsystoliska och slutdiastoliska volym.

Vid takyarytmier blockeras effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och därmed erhålles en lägre hjärtfrekvens framförallt genom minskad automaticitet i pacemakercellerna, men också genom förlängd supraventrikulär överledningstid. Metoprolol minskar risken för reinfarkt och hjärtdöd, speciellt plötslig död efter hjärtinfarkt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metoprolol Krka depottablett består av mikroinkapslade granulat-korn av metoprololsuccinat, varje enskilt korn utgör en separat depotenhet. Varje enskilt korn är överdraget med en polymerfilm, som

styr frisättningen av läkemedlet. Tabletten sönderfaller snabbt i kontakt med vätska, varvid de dragerade kornen fördelas över en stor yta av gastrointestinalkanalerna. Frisättningen är oberoende av den omgivande vätskans pH och sker med nära nog konstant hastighet under ca 20 timmar. Beredningsformen medför en jämn plasmakoncentration och effektduration över 24 timmar.

Absorptionen efter peroral tillförelse är fullständig och substansen upptas längs hela mag-tarmkanalen, även i kolon. Biotillgängligheten för Metoprolol Krka är 30-40 %. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med betablockerande effekt av klinisk betydelse. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5 %, resterande dos i form av metaboliter.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6-17 år liknar farmakokinetiken som tidigare beskrivits för vuxna. Oral apparent clearance (CL/F) av metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Relevant information återfinns i övriga delar av produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Mikrokristallin cellulosa
Hypromellos
Natriumlaurilsulfat
Polysorbat 80
Glycerol
Hydroxypropylcellulosa
Etylcellulosa
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Talk
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Polyetylen HDPE-tablettburk med säkerhetsförseglad polypropylenförslutning (PP), i en kartong.

- 250 tabletter (23,75 mg, 47,5 mg och 95 mg).
- 100 tabletter (190 mg).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23,75 mg: 32986

47,5 mg: 32987

95 mg: 32988

190 mg: 32989

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.11.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 21.10.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.5.2021