

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoprolol ratiopharm 23,75 mg depottabletti  
Metoprolol ratiopharm 47,5 mg depottabletti  
Metoprolol ratiopharm 95 mg depottabletti  
Metoprolol ratiopharm 190 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 23,75 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 25 mg:aa metoprololitartraattia.

Yksi depottabletti sisältää 47,5 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 50 mg:aa metoprololitartraattia.

Yksi depottabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 100 mg:aa metoprololitartraattia.

Yksi depottabletti sisältää 190 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 200 mg:aa metoprololitartraattia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Sakkarosi.

Yksi 23,75 mg:n depottabletti sisältää enintään 1,84 mg sakkarosia.

Yksi 47,5 mg:n depottabletti sisältää enintään 3,68 mg sakkarosia.

Yksi 95 mg:n depottabletti sisältää enintään 7,36 mg sakkarosia.

Yksi 190 mg:n depottabletti sisältää enintään 14,72 mg sakkarosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

#### *Metoprolol ratiopharm 23,75 mg depottabletti:*

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre (tabletin koko noin 9,2 x 4,2 mm).

#### *Metoprolol ratiopharm 47,5 mg depottabletti:*

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre (tabletin koko noin 12,2 x 5,7 mm).

#### *Metoprolol ratiopharm 95 mg depottabletti:*

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre (tabletin koko noin 15,2 x 7,2 mm).

#### *Metoprolol ratiopharm 190 mg depottabletti:*

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre (tabletin koko noin 19,2 x 9,2 mm).

Jokaisen tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Aikuiset:

- Stabiili, krooninen, oireinen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion systolisen toiminnan heikentymistä
- Hypertensio
- Angina pectoris
- Sydänperäisen kuoleman ja uusintainfarktin estohoito sydäninfarktin akuutin vaiheen jälkeen
- Sydämen rytmihäiriöt, etenkin supraventrikulaarinen takykardia, kammiotaaajuuden hidastuminen eteisvärinän ja kammion virhesijainnin yhteydessä
- Palpitaatio ilman elimellistä syytä
- Migreenin estohoito

#### 6 - 18-vuotiaat lapset ja nuoret:

- Hypertension hoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annostus on määritettävä potilaskohtaisesti siten, että bradykardialta vältytään. Seuraavia ohjeita tulee noudattaa:

#### Aikuiset

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

Sydämen vajaatoiminnan tulee olla stabiilia ja kroonista, akuuttia vajaatoimintaa ei ole saanut esiintyä edeltävien kuuden viikon aikana eikä ensisijainen hoito ole saanut muuttua olennaisesti edeltävien kahden viikon aikana.

Beetasalpaajien käyttö sydämen vajaatoiminnan hoitoon voi joskus aiheuttaa oireiden *väliaikaista* pahenemista. Monissa tapauksissa hoidon jatkaminen on kuitenkin mahdollista samalla tai aiempaa pienemmällä annoksella, mutta joissakin tapauksissa hoidon lopettaminen voi olla tarpeen. Vaikean sydämen vajaatoiminnan (NYHA-luokka IV) yhteydessä Metoprolol ratiopharm -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta sydämen vajaatoiminnan hoidosta (ks. kohta 4.4).

#### *Stabiili sydämen vajaatoiminta, toimintaluokka II*

Suosittelun aloitusannos on ensimmäisten kahden viikon ajan 23,75 mg kerran vuorokaudessa. Kahden viikon kuluttua annos voidaan suurentaa 47,5 mg:aan kerran vuorokaudessa ja sen jälkeen annos voidaan kaksinkertaistaa joka toinen viikko. Pitkäaikaishoidossa tavoiteannos on 190 mg kerran vuorokaudessa.

#### *Stabiili sydämen vajaatoiminta, toimintaluokat III ja IV*

Suosittelun aloitusannos on 11,875 mg (puolet 23,75 mg:n tabletista) 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 kerran vuorokaudessa. Seuraavien kahden viikon kuluttua annos voidaan suurentaa 47,5 mg:aan kerran vuorokaudessa. Jos potilas sietää suuria annoksia, annos voidaan kaksinkertaistaa joka toinen viikko enintään 190 mg:n vuorokausiannokseen asti.

Jos hypotensiota ja/tai bradykardiaa ilmenee, Metoprolol ratiopharmin tai toisen samanaikaisesti käytetyn lääkkeen annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Vaikka Metoprolol ratiopharm -hoidon alussa ilmeni hypotensiota, se ei välttämättä ole pitkäaikaishoidon este. Annosta voidaan kuitenkin suurentaa vasta, kun potilaan tila on vakiintunut, ja munuaistoiminnan tarkka seuraaminen voi olla tarpeen.

#### *Hypertensio*

47,5–95 mg kerran vuorokaudessa. Jos riittävää vaikutusta ei saada aikaan 95 mg:n annoksella, hoitoon voidaan lisätä myös muita verenpainelääkkeitä, ensisijaisesti diureetteja tai dihydropyridiiniyypisiä kalsiuminestäjiä, tai annosta voidaan suurentaa.

#### *Angina pectoris*

95–190 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa hoitoon voidaan lisätä nitraatteja tai metoprololiannosta voidaan suurentaa.

#### *Rytmihäiriöt*

95–190 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa.

#### *Estohoito sydäninfarktin jälkeen*

Metoprololihoito voidaan aloittaa vain, jos potilas on hemodynaamisesti stabiili. Sydäninfarktin akuutin vaiheen hoidon jälkeen potilaalle annetaan ylläpitohoitona 190 mg Metoprolol ratiopharmia kerran vuorokaudessa.

#### *Palpitaatio ilman elimellistä syytä*

95 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa.

#### *Migreeni*

95–190 mg kerran vuorokaudessa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaistoiminta vaikuttaa metoprololin eliminaationopeuteen vain vähän, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät potilaat*

Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Pediatriset potilaat*

##### *Hypertensio*

Suosittelu aloitusannos  $\geq 6$ -vuotiaiden pediatristen potilaiden hypertension hoidossa on 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia) kerran päivässä. Lopullisen potilaalle annettavan annoksen olisi milligrammoissa oltava mahdollisimman lähellä laskennallista mg/kg-suositusta. Jos 0,5 mg/kg:n annoksella ei saavuteta riittävää vastetta, voidaan annosta suurentaa 1,0 mg:aan/kg (0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia). Kokonaisannos ei kuitenkaan saa ylittää 50 mg:aa (47,5 mg metoprololisuksinaattia). Jos 1,0 mg/kg:n annoksella ei saavuteta tyydyttävää vastetta, voidaan annosta suurentaa edelleen enimmäisvuorokausiannokseen 2,0 mg/kg saakka (1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia). Kerran vuorokaudessa annettavia yli 200 mg:n annoksia (190 mg metoprololisuksinaattiannoksia) ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla. Turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden

ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu. Näin ollen Metoprolol ratiopharmin käyttöä ei suositella kyseisen ikäryhmän hoidossa.

### Antotapa

Metoprolol ratiopharm -depottabletit otetaan kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin. Depottabletit voidaan jakaa. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata. Tabletit on nieltävä nesteen kera (vähintään puoli lasillista). Ruokailu ei vaikuta metoprololin biologiseen hyötyosuuteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kardiogeeninen sokki
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- Epästabiili, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (keuhkoedeema, hypoperfuusio tai hypotensio) tai yhtäjaksoinen tai jaksottainen inotrooppinen beeta-agonistihoito
- Oireinen bradykardia tai hypotensio
- Epäilty akuutti sydäninfarkti, kun syketiheys on alle 45 lyöntiä minuutissa, PQ-aika yli 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine alle 100 mmHg
- Sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan tila on arvioitava uudelleen ennen hoidon aloittamista, jos systolinen verenpaine on toistuvasti alle 100 mmHg makuuasennossa mitattuna
- Vaikea ääreisverisuonisairaus, johon liittyy kuolio.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Beetasalpaajahoidon aikana ei pidä käyttää verapamiilia.

Metoprololi voi pahentaa ääreisverisuonisairauden oireita, esim. katkokävelyä. Vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikea akuutti sairaus, johon liittyy metabolinen asidoosi. Samanaikainen digitalishoito.

Prinzmetalín anginaa sairastavilla potilailla rasisurintakipukohtauksia voi esiintyä aiempaa useammin ja niiden kesto voi pidentyä alfareseptorivälitteisen vasokonstriktion seurauksena. Siksi näiden potilaiden ei pidä käyttää epäselektiivisiä beetasalpaajia. Selektiivisten beeta<sub>1</sub>-salpaajien käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

Jos potilaalla on keuhkoastma tai jokin muu krooninen, ahtauttava hengitystiesairaus, metoprololihoidon aikana on käytettävä riittävää bronkodilataattorihoitoa. Tarvittaessa beeta<sub>2</sub>-agonistin annosta voidaan suurentaa.

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

Harvinaisissa tapauksissa aiempi keskivaikea eteis-kammiojohtumisajan hidastuminen voi pahentua (ja mahdollisesti aiheuttaa eteis-kammiokatkoksen).

Beetasalpaajien käyttö voi hankaloittaa anafylaktisen reaktion hoitoa. Tällöin tavanomainen adrenaliiniannos ei välttämättä aikaansaa odotettua hoitovaikutusta. Alfasalpaajien käyttöä tulee harkita, jos feokromosytoomaa sairastava potilas saa Metoprolol ratiopharm -hoitoa. Vaikeaa, stabiilia, oireista sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka IV) sairastavia potilaita koskevia tehokkuus- ja turvallisuustietoja on saatu vain vähän kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista. Siksi näiden potilaiden sydämen vajaatoiminnan hoito tulee aloittaa vain kokeneen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon erikoistuneen lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.2).

Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joilla oli akuutti sydäninfarkti ja epästabili angina pectoris, ei otettu tutkimukseen, johon sydäninfarktikäyttöaiheeseen saatu myyntilupa perustuu. Siksi akuutin sydämen vajaatoiminnan hoidosta näiden tilojen yhteydessä ei ole saatavilla tehokkuus- eikä turvallisuustietoja. Metoprolol ratiopharmia 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 ratiopharm -hoito on mahdollisuuksien mukaan lopetettava aina asteittain vähintään kahden viikon kuluessa siten, että annos puolitetaan asteittain, kunnes jäljellä on pienin mahdollinen annos eli puolet 23,75 mg:n tabletista.

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 ratiopharmia. Beetasalpaajahoidon lopettamista leikkauksen takia ei suositella.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosiglukosidaasi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### **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 ratiopharm -hoidon aikana, Metoprolol ratiopharm -annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

*Seuraavien lääkkeiden käyttöä tulee välttää Metoprolol ratiopharm -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 (mm. atenolia, propranololia tai pindololia) käytetään samanaikaisesti verapamiilin kanssa. Verapamiili ja beetasalpaajat estävät additiivisesti eteis-kammiojohtumista ja sinussolmukkeen toimintaa.

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

*Amiodaroni:* Yhden tapauksen 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, jos potilaalla on sairas sinus -oireyhtymä tai eteis-kammiojohtumisen häiriöitä. Tämä yhteisvaikutus on dokumentoitu parhaiten disopyramidin osalta.

*Steroideihin kuulumattomat tulehduskipu- ja reumalääkkeet (NSAID):* Tämäntyyppiset tulehduskipulääkkeet 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.

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

*Digitalisglykosidit:* Digitalisglykosidien ja beetasalpaajien samanaikainen käyttö voi pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardian.

*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 esiintyneen muutamissa tapauksissa, kun epäselektiivisiä beetasalpaajia (mm. pindolia 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, tulee 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. Inhalaatioanesteesit 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 ratiopharmia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Äidin saama beetasalpaajahoito voi aiheuttaa sikiölle tai vastasyntyneelle bradykardian. Tämä on otettava huomioon, jos beetasalpaajia määrätään käytettäväksi viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana. Metoprolol ratiopharmin käyttö tulee 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.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoprolol ratiopharm -hoidon aikana voi esiintyä huimausta ja väsyneisyyttä, mikä on otettava huomioon tarkkaa keskittymistä vaativien toimien yhteydessä, kuten autolla ajettaessa ja koneita käytettäessä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia esiintyy noin 10 %:lla potilaista, ja tavallisesti ne riippuvat annoksen koosta.

Haittavaikutukset on esitetty seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$
Veri ja imukudos				trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			painonnousu	
Psyykkiset häiriöt			unihäiriöt	painajaisunet, masennus, muistihäiriöt, sekavuus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus, aistiharhat
Hermosto		väsyneisyys, päänsärky, huimaus	tuntoharhat	
Silmät				näköhäiriöt, silmien kuivuminen ja/tai

				ärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin				tinnitus
Sydän		bradykardia, palpitaatio	rintakipu, ohimenevä sydämen vajaatoiminnan paheneminen, kardiogeeninen sokki akuutin sydäninfarktin yhteydessä	eteis-kammiojohtumisajan pidentyminen, sydämen rytmihäiriöt, edeema, synkopee
Verisuonisto		raajojen ääreisosien kylmyys		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengästyminen, bronkospasmi keuhkoastman tai jatkuvan astman yhteydessä	
Ruoansulatuselimistö		vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus		makuaistin häiriöt
Maksa ja sappi				transaminaasipitoisuuksien suurentuminen
Iho ja ihonalainen kudος				liikahikoilu, hiustenlähtö, ihon yliherkkyysoireet, psoriaasin paheneminen, valoherkkyys
Sukupuolielimet ja rinnat				libidon ohimenevä heikentyminen

Vaikeaa ääreisverisuonisairautta sairastavilla potilailla on ilmoitettu yksittäistapauksissa esiintyneen nivelkipua, maksatulehdusta, lihaskouristuksia, suun kuivumista, sidekalvotulehduksen kaltaisia oireita, nuhaa, keskittymisvaikeuksia ja kuolioita.

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55



## 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 ja etenkin lapsilla keskushermosto-oireet ja hengityslama voivat olla pääasiallisia oireita. Bradykardia, I–III asteen eteis-kammiokatkos, QT-ajan pidentyminen (yksittäistapauksissa), asystolia, hypotensio, heikko ääreisperfuusio, sydämen dekompensointi, kardiogeeninen sokki. Hengityslama, apnea. Muut oireet: väsymyys, sekavuus, tajuttomuus, vähäinen vapina, kouristuskohtaukset, hikoilu, tuntohäiriöt, bronkospasmi, pahoinvointi, oksentelu, mahdollinen ruokatorvikouristus, hypoglykemia (etenkin lapsilla) tai hyperglykemia, hyperkalemia. Munuaisvaikutukset. Ohimenevät myasteniaoireet. Potilaan tila voi pahentua, jos samanaikaisesti on käytetty alkoholia, verenpainelääkkeitä, kinidiiniä tai barbituraatteja. Ensimmäiset yliannostuksen oireet ilmenevät 20 minuuttia–2 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.

*Hoito:* Jos aiheellista, mahahuuhtelu, lääkehiili. Huom: Atropiini (aikuiset: 0,25–0,5 mg laskimoon, lapset: 10–20 mikrog/kg) tulee antaa *ennen* mahahuuhtelua (vagaalisen stimulaation riskin takia). Intubaatio ja ventilaatiohoito voivat olla tarpeen valmisteen usean eri käyttöaiheen vuoksi. Riittävä nestehoito. Glukoosi-infuusio. EKG-seuranta. 1,0–2,0 mg atropiinia laskimoon; tarvittaessa voidaan antaa toinen annos (ensisijaisesti vagaalisten oireiden hoitamiseksi). Sydänlihaksen laman yhteydessä: Dobutamiini- tai dopamiini-infuusio ja kalsiumglubionaattia 9 mg/ml, 10–20 ml. Potilaalle voidaan antaa 50–150 mikrog/kg glukagonia laskimoon 1 minuutissa ja sen jälkeen infuusiona; myös amrinonin antamista voi kokeilla. Joissakin tapauksissa adrenaliinin lisääminen lääkitykseen on ollut tehokasta. Natriuminfuusio (natriumkloridi tai -bikarbonaatti), jos QRS-kompleksi on leventynyt ja potilaalla on rytmihäiriöitä. Sydämentahdistinta tulee harkita. Jos sydän pysähtyy yliannoksen seurauksena, elvytystä voidaan joutua jatkamaan useita tunteja. Bronkospasmin yhteydessä tulee harkita terbutaliinin käyttöä (injektiona tai inhalaationa). Oireenmukainen hoito.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02

Metoprololi on beeta<sub>1</sub>-selektiivinen beetasalpaaja, eli sydämen beeta<sub>1</sub>-reseptorien salpaamiseen tarvittavat metoprololiannokset ovat pienempiä kuin ääreisverisuonten ja keuhkoputkien beeta<sub>2</sub>-reseptorien salpaamiseen tarvittavat annokset. Metoprolol ratiopharmin selektiivisyys riippuu annoksesta. Depottabletteja käytettäessä metoprololin pitoisuushuippu plasmassa on kuitenkin merkittävästi matalampi kuin tavallisia tabletteja käytettäessä, joten myös beeta<sub>1</sub>-selektiivisyys on suurempi kuin tavallisia tabletteja käytettäessä.

Metoprololi ei stimuloi beeta<sub>2</sub>-reseptoreita, ja sen solukalvoja stimuloiva vaikutus on vähäinen. Beetasalpaajilla on negatiivisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia.

Metoprololihoido 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 lisämunuaisten

adrenaliinineritys on tehostunut. Hoitoannoksina käytettynä metoprololi supistaa keuhkoputkien lihaksia vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat. Tämä helpottaa keuhkoastmaa ja muita merkittäviä ahtauttavia keuhkosairauksia sairastavien potilaiden samanaikaista hoitoa metoprololilla ja beeta<sub>2</sub>-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.

Verenpainetaudin hoidossa Metoprolol ratiopharm aikaansaa merkittävän verenpainetta laskevan vaikutuksen yli vuorokauden ajaksi. Vaikutus säilyy makuu- ja pystyasennossa sekä fyysisen rasituksen aikana. Metoprololihoidon alussa ilmenee ääreisvastuksen tehostumista. Pitkäaikaishoidossa verenpaineen lasku johtuu kuitenkin ääreisvastuksen heikentymisestä ja sydämen minuuttitilavuuden säilymisestä ennallaan. Metoprololi pienentää keskivaikeaa tai vaikeaa verenpainetautia sairastavien potilaiden kardiovaskulaarisen kuoleman riskiä. Elektrolyytitasapainon häiriöitä ei esiinny.

144 pediatriisella (6 - 16-vuotiaalla), primaarista hypertensiota sairastavalla potilaalla suoritettuna, 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 0,2 mg/kg:n metoprololiannosten osoitettiin laskevan systolista verenpainetta 5,2 mmHg ( $p = 0,145$ ); 1,0 mg/kg:n annosten 7,7 mmHg ( $p = 0,027$ ) ja 2,0 mg/kg:n annosten 6,3 mmHg ( $p = 0,049$ ). Enimmäisvuorokausiannos tutkimuksessa oli 200 mg/vrk ja lumelääkkeellä saavutettu systolisen verenpaineen lasku oli 1,9 mmHg. Diastolisen verenpaineen osalta verenpaineen alenemat olivat vastaavasti 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.

Vaikutukset kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoidossa: IMERIT-HF-elinaikatutkimuksessa, johon osallistui 3 991 sydämen vajaatoimintaa (NYHA II–IV) sairastavaa potilasta, joiden ejektiofraktio oli pienentynyt ( $< 0,40$ ), Metoprolol ratiopharm -hoidon osoitettiin pidentävän elossaoloaika ja vähentävän sairaalahoidon tarvetta. Potilaiden oireet lievittyivät yleisesti ottaen pitkäaikaishoidon aikana (NYHA-luokka ja hoidon kokonaisarvion pistemäärä).

Metoprolol ratiopharm -hoidon on myös osoitettu suurentavan ejektiofraktiota ja pienentävän vasemman kammion jäännöstilavuutta ja kokonaistilavuutta.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

Metoprolol ratiopharm -depottabletit sisältävät metoprololisuksinaattia mikrokapseloituina rakeina. Kukin rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee lääkeaineen vapautumista. Tabletit liukenevat nopeasti nesteeseen vaikutuksesta, jolloin depotrakeetit leviävät maha-suolikanavaan. Lääkeaineen vapautuminen ei riipu ympäröivän nesteeseen 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. Metoprolol ratiopharmin 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.

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 suhteessa lisääntyvään ruumiinpainoon.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

sokeripallot (sakkarosi ja maissitärkkelys)  
makrogoli  
etyyliakrylaatti-metyylimetakrylaattikopolymeeri  
talkki  
povidoni  
mikrokiteinen selluloosa  
magnesiumstearaatti  
piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Tablettipäällyste:

hypromelloosi  
talkki  
makrogoli  
titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C:ssa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Läpipainopakkaukset (A/A)

*Metoprolol ratiopharm 23,75 mg depottabletti:*  
14, 28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 depottablettia

*Metoprolol ratiopharm 47,5 mg depottabletti:*  
28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 depottablettia

*Metoprolol ratiopharm 95 mg depottabletti:*  
28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 depottablettia

*Metoprolol ratiopharm 190 mg depottabletti:*  
28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 depottablettia

Kierrekorkillinen (PP) tablettipurkki (HDPE)  
30, 60, 100, 250 tai 500 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
D-89079 Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

23,75 mg: 24706  
47,5 mg: 24707  
95 mg: 24708  
190 mg: 24709

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.3.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.1.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.1.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol ratiopharm 23,75 mg depottablett  
Metoprolol Ratiopharm 47,5 mg depottablett  
Metoprolol Ratiopharm 95 mg depottablett  
Metoprolol Ratiopharm 190 mg depottablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg metoprololtartrat.  
En depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.  
En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.  
En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En 23,75 mg depottablett innehåller högst 1,84 mg sackaros.  
En 47,5 mg depottablett innehåller högst 3,68 mg sackaros.  
En 95 mg depottablett innehåller högst 7,36 mg sackaros.  
En 190 mg depottablett innehåller högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

*Metoprolol ratiopharm 23,75 mg depottablett*

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 9,2 x 4,2 mm)

*Metoprolol ratiopharm 47,5 mg depottablett*

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 12,2 x 5,7 mm)

*Metoprolol ratiopharm 95 mg depottablett*

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 15,2 x 7,2 mm)

*Metoprolol ratiopharm 190 mg depottablett*

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor (storlek: cirka 19,2 x 9,2 mm)

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna:

- Stabil, kronisk symtomgivande hjärtsvikt med nedsatt systolisk vänsterkammarfunktion.
- Hypertoni.

- *Angina pectoris*.
- Förebyggande av hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av hjärtinfarkten.
- Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, reduktion av kammarfrekvensen vid förmaksflimmer och vid ventrikulär ektopi.
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom.
- Profylaktisk behandling av migrän.

#### Barn och ungdomar 6 - 18 år

- Behandling av hypertoni.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

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

#### Vuxna

*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 med en väsentligen oförändrad grundterapi under de senaste två veckorna.

Behandling av hjärtsvikt med betablockerare kan ibland orsaka en *tillfällig* försämring av symtomen. I en del fall är det möjligt att fortsätta med behandlingen eller reducera dosen och i andra fall kan det bli nödvändigt att avsluta behandlingen. Behandling med Metoprolol ratiopharm hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA IV) får endast inledas 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 en gång dagligen. Efter två veckor kan dosen ökas till 47,5 mg en gång dagligen och därefter kan den dubbleras varannan vecka. Måldosen för långtidsbehandling är 190 mg en gång dagligen.

#### *Dosering till patienter med stabil hjärtsvikt i funktionsklass III–IV*

Rekommenderad startdos är 11,875 mg (en halv 23,75 mg tablett) en gång dagligen. Dosen bör avpassas individuellt och under upptitrering bör patienten följas noggrant, eftersom förvärrade symtom på hjärtsvikt kan uppträda hos vissa patienter. Efter 1–2 veckor kan dosen ökas till 23,75 mg en gång dagligen. Dosen kan sedan efter ytterligare två veckor ökas till 47,5 mg en gång dagligen. För de patienter som tolererar högre dos kan en dubblering av dosen ske varannan vecka ända upp till en maximal dos på 190 mg dagligen.

Vid hypotoni och/eller bradykardi kan det bli nödvändigt att minska dosen av övrig medicinering eller att minska dosen av Metoprolol ratiopharm. Initial hypotoni behöver inte utgöra ett hinder för långtidsbehandling med Metoprolol ratiopharm, men upptitrering av dosen får inte ske förrän tillståndet stabiliserats och skärpt kontroll av njurfunktion kan vara befogad.

#### *Hypertoni*

47,5–95 mg en gång dagligen. Om 95 mg inte ger önskad effekt kan dosen kombineras med andra blodtryckssänkande medel, framför allt med diuretika och kalciumantagonister av dihydropyridintyp, eller så ökas dosen.

#### *Angina pectoris*

95–190 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen kombineras med nitrater eller metoprololdosen ökas.

#### *Arytmier*

95–190 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

#### *Förebyggande behandling efter hjärtinfarkt*

Behandling kan påbörjas endast hos hemodynamiskt stabila patienter. Efter behandling av den akuta fasen av hjärtinfarkten ges patienten underhållsbehandling med 190 mg Metoprolol ratiopharm en gång dagligen.

#### *Palpitationer utan organisk orsak*

95 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

#### *Migrän*

95–190 mg en gång dagligen.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vanligtvis kan metoprolol ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Endast vid symtom på mycket svårt nedsatt leverfunktion (t.ex. shuntopererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

#### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering behövs.

#### *Pediatrisk population*

##### *Hypertoni*

Rekommenderad startdos för pediatrika patienter med hypertoni som är 6 år eller äldre är 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprololsuccinat) 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 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinat), dock utan att överstiga 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat). Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till en maximal daglig dos på 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat). Doser över 200 mg (190 mg metoprololsuccinat) en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar. Säkerhet och effekt vid behandling av barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol ratiopharm rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

#### Administreringssätt

Metoprolol ratiopharm depottabletterna ska tas en gång dagligen, företrädesvis på morgonen. Depottabletterna kan delas. Tabletterna får inte tuggas på eller krossas. Tabletterna bör sväljas med minst ett halvt glas vätska. Samtidigt intag av föda påverkar inte biotillgängligheten av metoprolol.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kardiogen chock.
- Sjuk sinusknuta-syndrom.

- Andra och tredje gradens AV-block.
- Patienter med instabil, icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni) och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med beta-receptoragonism.
- Symtomgivande bradykardi eller hypotoni.
- Patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens < 45 slag/minut, P–Q-intervall > 0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.
- Hos patienter med hjärtsvikt ska patienter med ett upprepat liggande systoliskt blodtryck under 100 mmHg omvärderas innan behandling initieras.
- Svår perifer kärlsjukdom med gangrän.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Verapamil ska inte administreras till patienter som behandlas med betablockerare.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid perifer kärlsjukdom, t.ex. Claudicatio intermittens. Svårt nedsatt njurfunktion. Svåra, akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidosis. Kombinationsbehandling med digitalis.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan angina-anfallen öka i antal och längd, vilket beror på alfareceptormedierad vasokonstriktion. Icke-selektiva betablockerare skall därför inte användas för dessa patienter. Beta<sub>1</sub>-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta<sub>2</sub>-stimulerare behöva ökas.

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

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

Behandling med betablockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion.

Adrenalinbehandling i normaldos ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt. Om Metoprolol ratiopharm ges till en patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfablockerare. Effektivitets-/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 hjärtinfarkt. Effektivitet/säkerhet av behandling av akut hjärtsvikt i samband med dessa tillstånd har därför inte dokumenterats.

Användningen vid instabil icke kompenserad hjärtsvikt är kontraindicerad (se 4.3).

Plötsligt utsättande av betablockad, framför allt hos högriskpatienter, kan vara riskabelt och förvärra kronisk hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död. Eventuellt utsättande av Metoprolol ratiopharm bör därför om möjligt ske successivt under minst två veckor under vilka dosen halveras stegvis till den allra minsta möjliga slutdosen på ½ tablett à 23,75 mg.

Slutdosen bör ges i minst fyra dagar innan behandlingen utsätts helt. Om symtom inträffar rekommenderas ett långsammare utsättande.



Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten använder Metoprolol ratiopharm. Det rekommenderas inte att sätta ut betablockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukosgalaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

#### **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 behandling med dessa läkemedel hos patienter som behandlas med Metoprolol ratiopharm kan dosen av Metoprolol ratiopharm behöva sänkas.

*Följande kombinationer med Metoprolol ratiopharm bör undvikas:*

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

*Propafenon:* När behandling med propafenon inleddes hos fyra patienter som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2–5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i en studie 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 (bl.a. atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och hypotoni. Verapamil och betablockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

*Följande kombinationer med Metoprolol ratiopharm kan kräva dosanpassning:*

*Amiodaron:* En fallrapport tyder på att patienter behandlade med amiodaron kan få svår sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (cirka 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

*Klass I-antiarytmika:* Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerare har additiva negativt inotropa effekter, vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid sjuka sinus-syndromet och patologisk AV-överledning. 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.

*Difenhydramin:* Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP2D6 samtidigt som metoprolols effekter förstärks.

*Digitalisglykosider:* Digitalisglykosider i samband med beta-receptorblockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

*Diltiazem:* Diltiazem och beta-receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Svår bradykardi har observerats (enstaka rapporter) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

*Adrenalin:* I några fall har svår hypertoni och bradykardi rapporterats hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl.a. pindolol och propranolol) som fått adrenalin. Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att adrenalin administrerat som 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. Propanol 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 signifikant stegrade plasmavärden och ökad betablockad som följd. Motsvarande reaktion 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 kombinationsbehandling 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 behandling med betablockerare. Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### *Graviditet*

Metoprolol ratiopharm ska ges under graviditet endast om det är absolut nödvändigt. 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 ratiopharm 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 bröstmjölk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet förefaller vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet. Det ammade barnet bör dock observeras angående tecken på betablockad.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandling med Metoprolol ratiopharm, 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 de är oftast dosrelaterade.

Utvärderingen av biverkningar baserar sig på följande frekvenser:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$
Blodet och lymfsystemet				Trombocytopeni.
Metabolism och nutrition			Viktökning.	
Psykiska störningar			Sömnstörningar.	Mardrömmar, depression, minnesstörningar, förvirring, nervositet, ångest, hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet		Trötthet, huvudvärk, yrsel.	Parestesi.	
Ögon				Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.
Öron och balansorgan				Tinnitus.
Hjärtat		Bradykardi, palpitationer.	Bröstmärta, tillfälligt förvärrad hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt.	Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier, ödem, synkopé.
Blodkärl		Perifert kalla extremiteter.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andfåddhet, bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller kronisk astma.	
Magtarmkanalen		Buksmärta, illamående, kräkningar,		Smakstörningar.

		diarré, förstoppning.		
Lever och gallvägar				Förhöjda transaminaser.
Hud och subkutan vävnad				Hyperhidros, håravfall, överkänslighetsreaktioner som påverkar huden, förvärrad psoriasis, ljuskänslighet.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Reversibel försvagning av libido.

Enstaka fall av artralgi, hepatit, muskelkramper, muntorrhet, konjunktivitliknande symtom, rinit, nedsatt koncentrationsförmåga och gangrän har rapporterats hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.

#### 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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## 4.9 Överdoser

*Toxicitet:* 7,5 g till vuxen gav letal intoxikation. 100 mg till 5-åring gav efter ventrikeltömning inga symtom. 450 mg till 12-åring samt 1,4 g till vuxen gav måttlig intoxikation, 2,5 g till vuxen gav allvarlig intoxikation, 7,5 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation.

*Symtom:* Hjärt-kärlsymtomen är viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn, kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block grad I–III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, hypotoni, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock. Andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, förvirring, medvetlöshet, lindrig tremor, krampaanfall, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, eventuellt oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi. Njurpåverkan. Övergående symtom på myasteni. 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:* Om befogat: ventrikeltömning, kol. OBS! Atropin (0,25–0,5 mg i.v. till vuxna, 10–20 mikrog/kg till barn) bör administreras före ventrikeltömning (p.g.a. risk för vagusstimulering). Intubation och respiratorbehandling kan behövas p.g.a. mycket vid indikation. Adekvat volymsubstitution. Glukosinfusion. EKG-övervakning. Atropin 1,0–2,0 mg i.v. eventuellt upprepat (främst för att behandla vagala symtom). Vid myokarddepression: Infusion av dobutamin eller dopamin samt kalciumglubionat 9 mg/ml, 10–20 ml. Glukagon 50–150 mikrog/kg i.v. under 1 min följt av infusion kan också prövas liksom amrinon. I vissa fall har tillägg av adrenalin varit effektivt. Infusion av natrium (-klorid eller -bikarbonat) vid breddökande QRS-komplex och arytmier. Överväg pacemaker. Vid hjärtstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Överväg terbutalin (via injektion eller inhalation) vid bronkospasm. Symtomatisk terapi.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en  $\beta_1$ -sektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats  $\beta_1$ -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka  $\beta_2$ -receptorer i perifera kärl och bronker. Selektiviteten för Metoprolol ratiopharm är dosberoende, men då den maximala plasmakoncentrationen för depottabletter är betydligt lägre än för samma dos av vanliga tabletter, uppnås en högre grad av  $\beta_1$ -sektivitet med Metoprolol ratiopharm depottabletter.

Metoprolol saknar betastimulerande effekt och har endast lindriga membranstimulerande effekter. Beta-receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk ansträngning 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 sammandragande effekt på bronkialmuskulaturen än icke-selektiva betablockerare. Denna egenskap underlättar behandlingen av patienter med bronkialastma eller annan signifikant obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med  $\beta_2$ -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 normalisering av blodsockernivåerna sker snabbare än för icke-selektiva beta-receptorblockerare.

Vid behandling av hypertoni ger Metoprolol ratiopharm en signifikant blodtryckssänkning under mer än 24 timmar i såväl liggande och 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. Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos personer med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer inte.

In en 4-veckors studie med 144 pediatrika patienter (6 till 16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprolol visats sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg vid dosen 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), 7,7 mmHg vid dosen 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) och 6,3 mmHg vid 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.

Effekt vid kronisk hjärtsvikt: IMERIT-HF, en överlevnadsstudie som omfattade 3 991 patienter med hjärtsvikt (NYHA II–IV) och sänkt ejektionsfraktion ( $< 0,40$ ) har Metoprolol ratiopharm 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 ratiopharm ökar ejektionsfraktionen och minskar vänsterkammarens slutsystoliska och slutdiastoliska volym.

Vid takyarytmier blockerar Metoprolol ratiopharm effekten av förhöjd sympatikusaktivitet och därmed erhålles en lägre hjärtfrekvens framför allt 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

I Metoprolol ratiopharm har metoprololsuccinat formen av mikroinkapslade granulat-korn som vart och ett utgör en depotenhet. Varje enskilt korn är överdraget med en polymerfilm som styr frisättningen av läkemedlet. Tabletten löser sig snabbt i kontakt med vätska, varvid de dragerade depotkornen fördelas över en stor yta av gastrointestinalkanalerna. Frisättningen är oberoende av den omgivande vätskans pH och sker med relativt konstant hastighet under cirka 20 timmar. Denna beredningsform medför en jämn plasmakoncentration och effektduration över 24 timmar.

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

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Sockersfärer (innehåller sackaros och majsstärkelse)

Makrogol

Etylakrylatmetylmakrylatkopolymer

Talk

Povidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid.

#### Tablettdragering:

Hypromellos

Talk

Makrogol

Titandioxid (E 171).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Blisterförpackning (Al/Al)

*Metoprolol Ratiopharm 23,75 mg depottablett:*

14, 28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 depottabletter.

*Metoprolol Ratiopharm 47,5 mg depottablett:*

28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 depottabletter.

*Metoprolol Ratiopharm 95 mg depottablett:*

28, 30, 50 x 1, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 depottabletter.

*Metoprolol Ratiopharm 190 mg depottablett:*

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 depottabletter.

#### Burk (HDPE) med skruvlock (PP)

30, 60, 100, 250 eller 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
D-89079 Ulm, Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23,75 mg: 24706

47,5 mg: 24707

95 mg: 24708

190 mg: 24709

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.3.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 30.1.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

7.1.2020