

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metomylan 23,75 mg depottabletti
Metomylan 47,5 mg depottabletti
Metomylan 95 mg depottabletti
Metomylan 190 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää enintään 0,1 mg D-glukoosia ja enintään 1,84 mg sakkaroosia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää enintään 0,2 mg D-glukoosia ja enintään 3,68 mg sakkaroosia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää enintään 0,4 mg D-glukoosia ja enintään 7,36 mg sakkaroosia.

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää enintään 0,8 mg D-glukoosia ja enintään 14,72 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakin puolella on jakourre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Stabiili krooninen lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion toiminnan heikkenemistä (ejektiofraktio $\leq 40\%$) — yhdistettynä muuhun sydämen vajaatoimintahoitoon ACE:n estäjien, diureettien tai tarvittaessa sydänglykosidien ohella (ks. lisätietoja kohdasta 5.1).
- Hypertensio
- Sydänperäiset rintakivut (angina pectoris)
- Tiheälyöntiset sydämen rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia
- Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen
- Hyperkineettinen sydämen oireyhtymä

- Migreenin estohoito.

Lapset ja nuoret (6–18-vuotiaat)

- Hypertension hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus sovitetaan seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Stabiili krooninen lievä tai keskivaikea sydämen vajaatoiminta, johon liittyy sydämen vasemman kammion toiminnan heikkenemistä

Metoprololisuksinaattiannos on sovitettava yksilöllisesti potilaille, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta ja jotka saavat sydämen vajaatoimintaan muuta hoitoa.

Jos potilaalla on NYHA-luokan III sydämen vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 11,88 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 12,5 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä ensimmäisen viikon ajan. Annos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 25 mg:aa metoprololitartraattia) päivässä toisen hoitoviikon aikana.

Jos potilaalla on NYHA-luokan II sydämen vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 23,75 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 25 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Annostus suositellaan suurentamaan kaksinkertaiseksi kahden ensimmäisen viikon jälkeen. Annos kaksinkertaistetaan joka toinen viikko annokseen 190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 200 mg:aa metoprololitartraattia) päivässä saakka tai potilaan sietämään suurimpaan annokseen saakka. Pitkäaikaishoidossa tavoitteena on vuorokausiannos 190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 200 mg:aa metoprololitartraattia) tai potilaan sietämä suurin annos.

Hoitavalla lääkärillä on oltava kokemusta stabiilin oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitamisesta. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin aina sen jälkeen, kun annosta on suurennettu. Jos potilaan verenpaine laskee nopeasti, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annoksen pienentämistä on harkittava. Verenpaineen nopea lasku ei välttämättä ole pitkäaikaisen metoprololihoiton este, mutta annosta on pienennettävä, kunnes potilaan tila vakiintuu.

Hypertensio

47,5 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä, jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa hypertensiota. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 95–190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 100–200 mg:aa metoprololitartraattia) päivässä tai hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke.

Lapset ja nuoret

Suosittu aloitusannos vähintään 6-vuotiaille hypertensiopotilaille on **0,48 mg/kg Metomylan-valmistetta (0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia)** kerran päivässä. Lopullisen annoksen (mg) on oltava mahdollisimman lähellä arvioitua laskettua annosta (mg/kg). Jos potilas ei vastaa annokseen 0,48 mg/kg, sitä voidaan suurentaa annokseen **0,95 mg/kg Metomylan-valmistetta (0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia)**, mutta annos ei saa olla yli **47,5 mg Metomylan-valmistetta (47,5 mg metoprololisuksinaattia)**. Jos potilas ei vastaa annokseen 0,95 mg/kg, annos voidaan suurentaa maksimiannokseen **1,9 mg/kg Metomylan-valmistetta (1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia)** vuorokaudessa. Yli **190 mg:n annoksia Metomylan-valmistetta** (190 mg metoprololisuksinaattia) kerran päivässä ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

Metomylan-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 6-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu, joten käyttöä ei suositella tälle ikäryhmälle.

Sydänperäiset rintakivut

47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä. Sepelvaltimotaudin hoitoon voidaan lisäksi ottaa tarvittaessa toista lääkettä.

Tiheälyöntiset sydämen rytmihäiriöt

47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä.

Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen

95–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100–200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä.

Hyperkineettinen sydämen oireyhtymä

47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä.

Migreenin estohoito

95 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä. Yleensä 95 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100 mg:aa metoprololitartraattia) kerran päivässä on riittävä annos.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, esim. portokavaalisunttihoitoa saavilla potilailla, on harkittava annoksen pienentämistä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät henkilöt

Yli 80-vuotiaista potilaista ei ole riittävästi tietoa. Siksi tämän potilasryhmän annostuksen suurentamisessa on oltava erityisen varovainen.

Pediatriset potilaat

Kokemusta lasten ja nuorten hoidosta on vähän. Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei siksi suositella.

Annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen

Mikä tahansa hoidon lopettaminen tai annoksen muuttaminen tulisi tapahtua lääkärin neuvonnasta. Hoitava lääkäri päättää hoidon kestosta.

Jos metoprololihoito aiotaan keskeyttää tai lopettaa (etenkin sydämen vajaatoimintaa, sepelvaltimotautia tai sydäninfarktia sairastavilla potilailla), tämä on aina tehtävä hitaasti ja asteittain vähintään kahden viikon mittaisen jakson aikana, jolloin annosta puolitetaan asteittain niin kauan, että saavutetaan pienin annos, puolikas 23,75 mg:n metoprololisuksinaattitabletista (23,75 mg vastaa 25 mg:aa metoprololitartraattia). Pienintä annosta on käytettävä vähintään neljän päivän ajan ennen kuin hoito lopetetaan. Jos potilaalle ilmaantuu oireita, tätä prosessia on hidastettava (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Metomylan otetaan kerran päivässä aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, mieluiten aamulla. Tabletit niellään kokonaisina tai puolitettuina, mutta niitä ei saa pureskella eikä murskata. Tabletit otetaan veden kanssa (vähintään puoli lasillista).

4.3 Vasta-aiheet

Metoprololin käytön vasta-aiheet:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineella, muille beetareseptorin salpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos
- Korkean asteen sinus-eteiskatkos
- Ilmeinen ja kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia (leposyke < 50 lyöntiä/min ennen hoitoa)
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sydänperäinen sokki

- Vaikeat ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriöt
- Hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- Hoitamaton feokromosytooma
- Metabolinen asidoosi
- Keuhkoastman tai keuhkohtaumataudin vaikeat tautimuodot
- MAO-estäjien samanaikainen käyttö (MAO-B-estäjiä lukuun ottamatta).

Lisäksi metoprololisuksinaattia ei saa antaa potilaille, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy

- epävakaa kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta (keuhkopöhö, hypoperfuusio tai hypotensio)
- jatkuva tai jaksoittainen hoito positiivisesti inotropisilla beeta-symptomimeeteillä
- leposyke < 68 lyöntiä/min ennen hoitoa
- toistuvasti matala verenpaine < 100 mm/Hg (tutkimus on uusittava ennen hoidon aloittamista).

Metoprololia ei saa käyttää, jos potilaalla epäillään akuuttia sydäninfarktia ja jos potilaan sydämen syketaajuus on < 45 lyöntiä/min, PQ-aika on > 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine on < 100 mmHg.

Verapamiili- ja diltiatseemytyppisten kalsiumin estäjien tai muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten disopyramidin) samanaikainen käyttö laskimoon annettuna on vasta-aiheista metoprololihoitoa saaville potilaille (poikkeus: tehohoito).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Astma

Beetasalpaajia on annettava astmaatikoille varoen. Jos astmaatikko käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaatioina) ja aloittaa metoprololihoiton, beeta₂-agonistin annos on tarkistettava ja tarvittaessa suurennettava. Metomylan-depottabletit vaikuttavat beeta₂-reseptoreihin kuitenkin plasmassa esiintyvien tasaisten pitoisuuksien vuoksi vähemmän kuin beeta₁-selektiivisten beetasalpaajien perinteiset tablettimuodot.

Diabetes

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita, mutta Metomylan-depottablettien aiheuttamina nämä ovat epätodennäköisempiä kuin käytettäessä beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja ja selvästi epätodennäköisempiä kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä metoprololia diabetesta sairastaville potilaille, joilla on suuria verensokerin vaihteluita tai jotka noudattavat täydellistä paastoa.

Häiriö eteis-kammiojohtumisessa

Häiriö eteis-kammiojohtumisessa pahenee toisinaan metoprololihoiton aikana (eteis-kammiokatkos on mahdollinen).

Sydänsairaudet

Beeta₁-selektiivisiä lääkkeitä on annettava varoen Prinzmetalin anginaa sairastaville potilaille.

Potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti, on suurentunut riski saada kardiogeeninen sokki metoprololihoiton aikana. Tämä koskee etenkin hemodynaamisesti epävakaita potilaita, joten metoprololia saa antaa sydäninfarktin sairastaneille potilaille vasta hemodynamiikan vakauttamisen jälkeen.

Ääreisverenkiertohäiriöt

Metoprololi saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita, mikä johtuu sen verenpainetta alentavasta vaikutuksesta.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Feokromosytooma

Kun metoprololia määrätään feokromosytoomapotilaille, potilaan on käytettävä alfa-salpaajaa ennen metoprololihoitoa ja sen aikana.

Hypertyreoosi

Metoprololihoito voi peittää hypertyreoosin oireita.

Anestesia ja leikkaus

Nukutuslääkärille on ilmoitettava ennen leikkausta, jos potilas käyttää beetasalpaajaa. Beetasalpaajäläkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella.

Metoprololihoitoon aloittamista suurina annoksia on vältettävä, jos potilaalle tehdään muu kuin sydänleikkaus, koska suuriin annoksiin on liittynyt bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä.

Hoidon lopettaminen

Beetasalpaajahoidoa ei saa lopettaa äkillisesti. Jos hoito lopetetaan, se on mahdollisuuksien mukaan tehtävä asteittain vähintään kahden viikon aikana (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle ilmaantuu oireita, annosta on pienennettävä hitaammin. Hoidon äkillinen lopettaminen saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa ja lisätä sydänperäisen äkkikuoleman ja sydäniskemian vaaraa sekä sydänperäisen rintakivun (angina pectoris) pahenemisen tai sydäninfarktin tai hypertension uusiutumisen vaaraa.

Allergeeniherkkyys ja anafylaksian hoito

Metoprololi voi lisätä herkkyyttä allergeeneille sekä anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinihoidosta ei aina saada beetasalpaajahoidoa saavilla potilailla odotettua hoitovaikutusta (ks. myös kohta 4.5).

Psoriaasi

Beetasalpaajat (esim. metoprololi) voivat pahentaa psoriaasia tai aiheuttaa sen puhkeamisen. Jos potilaalla on psoriaasi tai sitä on suvussa, beetasalpaajaa saa määrätä vasta huolellisen riski-hyöty-arvion jälkeen.

Käyttö sydämen vajaatoiminnan yhteydessä

Metoprololisuksinaatin käytöstä sydämen vajaatoimintaa ja jotakin seuraavista sairauksista sairastavien potilaiden hoitoon ei ole tällä hetkellä asianmukaisia suosituksia:

- epästabili NYHA-luokan IV sydämen vajaatoiminta (potilaat, joilla on hypoperfuusio, hypotensio ja/tai keuhkopöhö)
- akuutti sydäninfarkti tai epästabili sydänperäinen rintakipu (angina pectoris) edellisten 28 päivän aikana
- munuaisten toiminnan heikkeneminen
- maksan toiminnan heikkeneminen
- yli 80-vuotias potilas
- alle 40-vuotias potilas
- verenvirtauksen kannalta merkitykselliset sydänlöpän sairaudet
- hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia
- elektiivisen sydänleikkauksen aikana tai sen jälkeen 4 kuukauteen ennen metoprololisuksinaattihoitoon aloittamista.

Dopingtestit

Metoprololin käyttö saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Glukoosia ja sakkaroosia sisältävät lääkevalmisteet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Mahdollisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia on tarkkailtava, kun metoprololia annetaan yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei saa antaa laskimoon verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisiä kalsiuminestäjiä tai muita rytmihäiriölääkkeitä (ks. kohta 4.3).

Luokan I rytmihäiriölääkkeet: Luokan I rytmihäiriölääkkeillä ja beetasalpaajilla on additiivisia negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, jotka voivat johtaa vakaviin verenvirtaukseen kohdistuviin haittavaikutuksiin, jos potilaan sydämen vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Näiden aineiden yhdistelmää on vältettävä sairas sinus -oireyhtymää ja toisen ja kolmannen asteen eteis-kammiodien johtumishäiriötä sairastavilla potilailla. Tällainen yhteisvaikutus havaittiin erityisesti disopyramidin käytön yhteydessä.

Samanaikainen käyttö indometasiinin tai muun prostaglandiinisynteesin estäjän kanssa saattaa vähentää beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa.

Kun adrenaliinia annetaan beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle tietyissä olosuhteissa, kardioselektiiviset beetasalpaajat vaikuttavat verenpaineen säätelyyn huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat. Hypertensiota saattaa kuitenkin esiintyä.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla inhaloitavat anesteetit lisäävät beetasalpaajien sydämen toimintaa hidastavaa vaikutusta.

MAO-estäjiä (MAO-B-estäjiä lukuun ottamatta) ei saa käyttää samanaikaisesti metoprololin käytön aikana (ks. kohta 4.3). Jos potilas käyttää samanaikaisesti sympaattisen hermoston salpaajia, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAO-B-estäjiä, hänen kliinistä tilaansa on tarkkailtava huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinilääkitys keskeytetään, beetasalpaajalääkitys on silloin lopetettava useita päiviä aikaisemmin.

Metoprololi saattaa voimistaa samanaikaisesti käytettyjen verenpainetta alentavien aineiden vaikutusta, esim. nifedipiinin tyyppiset kalsiumantagonistit ja pratsosiini.

Metoprololin ja noradrenaliinin, adrenaliinin tai muun sympatomimeetin (esim. yskänlääkkeissä, nenätippoissa ja silmätippoissa) samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa voimakasta verenpaineen kohoamista. Metoprololin ja reserpiinin, alfa-metyylidopan, klonidiinin, guanfasiinin ja sydänglykosidien samanaikainen käyttö voi hidastaa sydämen syketaajuutta huomattavasti ja viivästyttää sydämen johtumista.

Muita beetasalpaajia (esim. timololia sisältäviä silmätippoja) samanaikaisesti käyttäviä potilaita on seurattava tarkoin.

Metoprololisuksinaatti saattaa voimistaa insuliinin ja suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden vaikutusta tai lieventää hypoglykemian oireita, etenkin takykardiaa. Beetasalpaajat voivat estää insuliinin erittymistä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Verensokeripitoisuutta on seurattava säännöllisesti ja verensokeria alentavan lääkityksen (insuliinin ja suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeiden) annostusta on muutettava vastaavasti.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla adrenaliinin teho saattaa olla heikentynyt anafylaktisten reaktioiden hoidossa (ks. myös kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Metoprololi on sytokromi P450 -isoentsyymien, CYP2D6:n, substraatti.

Entsyymejä indusoivat ja estävät aineet saattavat vaikuttaa metoprololipitoisuuteen plasmassa. Rifampisiini ja barbituurihappojohdokset indusoivat metoprololin metaboliaa entsyymi-induktion kautta ja alentavat metoprololipitoisuutta plasmassa. Simetidiini, alkoholi ja hydraalatsiini saattavat suurentaa plasman metoprololipitoisuutta. Metaprololi metaboloituu pääasiassa, mutta ei yksinomaan, maksan sytokromi CYP 2D6 -entsyymien välityksellä (ks. myös kohta 5.2). CYP 2D6 -entsyymiä estävät aineet, esim. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten paroksetiini, fluoksetiini ja sertraliini sekä difenhydramiini, hydroksiklorokiini, selekoksibi, terbinafiini, neuroleptit (esim. klooripromatsiini, triflupromatsiini, klooriprotikseeni) sekä mahdollisesti propafenoni, saattavat suurentaa plasman metoprololipitoisuutta. Kun metoprololihoitoa saavalle potilaalle aloitetaan hoito CYP2D6-estäjillä, metoprololin annosta voi olla tarpeen pienentää.

CYP 2D6 -entsyymiä estävä vaikutus on raportoitu myös amiodaronin ja kinidiinin (sydämen rytmihäiriölääkkeitä) käytön yhteydessä.

Metoprololi saattaa heikentää muiden lääkevalmisteiden (esim. lidokaiinin) eliminaatiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Koska metoprololilla ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla, metoprololia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hyödyt äidille ovat alkiole/sikiölle aiheutuvia riskejä suuremmat (etenkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana).

Beetasalpaajat aiheuttavat istukan läpivirtauksen heikkenemistä ja saattavat aiheuttaa sikiön kuoleman ja ennenaikaisen syntymän. Kohdunsisäisen kasvun on havaittu hidastuneen, kun valmistetta on annettu pitkäkestoisesti lievää ja keskivaikeaa hypertensiota sairastaville raskaana oleville naisille. Beetasalpaajien on raportoitu aiheuttavan synnytyksen pitkittymistä, ja bradykardiaa sikiölle ja vastasyntyneelle. Sen käytön yhteydessä on raportoitu myös hypoglykemiaa, hypotensiota, bilirubinemian lisääntymistä sekä vasteen heikkenemistä kudosten hapettomuudelle vastasyntyneillä. Metoprololihoito on lopetettava 48–72 tuntia ennen laskettua synnytysajankohtaa. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyneen tilaa on seurattava 48–72 tunnin ajan syntymän jälkeen beetasalpauksen merkkien ja löydösten (esim. sydämeen ja keuhkoihin kohdistuvien komplikaatioiden) havaitsemiseksi.

Beetasalpaajat eivät ole osoittautuneet teratogeenisiksi eläimille, mutta napanuoran verenvirtauksen heikentymistä, kasvun hidastumista, luutumisen viivästymistä ja sikiön ja syntymänjälkeisen kuolleisuuden lisääntymistä on osoitettu.

Imetys:

Metoprololi konsentroituu rintamaitoon noin kolminkertaisina määrinä äidin plasmassa havaittuihin pitoisuuksiin nähden. Vaikka imetettävälle lapselle aiheutuvien haittavaikutusten vaara näyttää olevan pieni vaikuttavan aineen hoitoannosten jälkeen (lukuun ottamatta henkilöitä, joiden metabolia on hidas) imetettävän lapsen tilaa on seurattava beetasalpaukseen viittaavien löydösten havaitsemiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ennen kuin potilas ajaa autoa tai käyttää koneita, hänelle on kerrottava, että metoprololihoiton aikana voi esiintyä huimausta ja väsymystä. Tällaista voi esiintyä erityisesti yhdessä alkoholin kanssa käytettynä hoidon alussa sekä kun metoprololin annostusta on suurennettu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusarviointi perustuu seuraaviin esiintymistiheyksiin:

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 ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos

Hyvin harvinaiset: Trombosytopenia, leukopenia

Umpieritys

Harvinaiset: Piilevän diabetes mellituksen paheneminen

Tuntematon: Hypoglykemian oireiden ja merkkien peittyminen (esim. takykardia)

Aineenvaihdunta ja ravitseemus

Melko harvinaiset: Painon nousu

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: Masennus, keskittymishäiriöt, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset

Harvinaiset: Hermostuneisuus, ahdistuneisuus

Hyvin harvinaiset: Muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot, persoonallisuuden muutokset (esim. mielialamuutokset).

Hermosto

Yleiset: Huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: Parestesiat

Silmät

Harvinaiset: Näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, silmän sidekalvotulehdus

Kuulo ja tasapainoelin

Hyvin harvinaiset: Korvien soiminen, kuulohäiriöt

Sydän

Yleiset: Bradykardia, tasapainohäiriöt (joihin liittyy hyvin harvoin pyörtymistä), sydämentykytykset

Melko harvinaiset: Ohimenevä sydämen vajaatoiminnan oireiden paheneminen, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, kardiogeeninen sokki (joka liittyy akuuttiin sydäninfarktiin), sydäneläntien kipu

Harvinaiset: Toiminnalliset sydänvaivat, sydämen rytmihäiriöt, johtumishäiriöt

Verisuonisto

Hyvin yleiset: Verenpaineen huomattava lasku ja ortostaattinen hypotensio, johon liittyy hyvin harvoin pyörtymistä

Yleiset: Kylmät jalat ja kädet

Hyvin harvinaiset: Nekroosi potilailla, joilla on vaikeita ääreisverenkierron häiriöitä ennen hoitoa, katkokävelyn tai Raynaud'n oireyhtymän paheneminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: Rasitushengenahdistus

Melko harvinaiset: Bronkospasmi

Harvinaiset: Nuha

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus

Melko harvinaiset: Oksentelu

Harvinaiset: Suun kuivuminen

Hyvin harvinaiset: Makuaistin häiriöt

Maksa ja sappi

Harvinaiset: Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa

Hyvin harvinaiset: Hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: Ihottuma (psoriaasityyppinen urtikaria ja dystrofiset ihovauriot), lisääntynyt hikoilu

Harvinaiset: Hiustenlähtö

Hyvin harvinaiset: Valoyliherkkyys, psoriaasin paheneminen, psoriaasin puhkeaminen, psoriaasityyppiset ihomuutokset

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: Lihaskrampit

Hyvin harvinaiset: Nivelkipu, lihasheikkous

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinaiset: Impotenssi ja muut seksuaalihäiriöt, peniksen muovautuva kovettuma (Peyronien tauti)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: Väsymys

Melko harvinaiset: Turvotus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

Metoprololin yliannostus saattaa aiheuttaa vakavan hypotension, sinusbradykardian, eteis-kammiokatkoksen, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin, sydämenpysähdyksen, hengitysvaikeuksia, bronkospasmin, tajunnan menetyksen (jopa kooman), pahoinvointia, oksentelua, syanoosia ja yleistyneitä kouristuksia. Oireet saattavat pahentua, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia, verenpainelääkkeitä, kinidiiniä tai barbituraatteja.

Ensimmäiset yliannostuksen aiheuttamat oireet näkyvät 20 minuutin – 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Hoito

Lääkehiilen anto ja tarvittaessa mahahuuhtelu ruoansulatuskanavasta tapahtuvan imeytymisen vähentämiseksi.

Sokin ja hypotension yhteydessä voidaan antaa plasmatai plasmatilavuuden lisääjiä.

Jos potilaalla on vaikeaa hypotensiota, bradykardiaa tai sydämen vajaatoiminnan uhka, hänelle on annettava laskimoon beeta₁-agonistia (esim. prenalterolia tai dobutamiinia) 2–5 minuutin välein tai jatkuvana infuusiona, kunnes saavutetaan haluttu vaikutus. Jos beeta₁-agonistia ei ole saatavissa, voidaan käyttää myös dopamiinia. Atropiinisulfaattia (0,5–2 mg laskimoon boluksena) voidaan myös antaa kiertäjähermon salpaamiseksi.

Jos haluttua vaikutusta ei saada, voidaan käyttää toista sympatomimeettia, esim. adrenaliinia tai noradrenaliinia.

Potilaalle voidaan myös antaa 1–10 mg glukagonia laskimoon, minkä jälkeen antoa jatketaan jatkuvana infuusiona annoksella 2–2,5 mg/tunti.

Vaikeahoitoisessa bradykardiassa väliaikainen sydämentahdistin saattaa olla välttämätön.

Kalsiumin antoa voidaan myös harkita.

Potilaalle voidaan antaa inhalaationa beta₂-agonistia, tai jos se ei tehoa, beeta₂-agonistia tai aminofylliiniä laskimoon bronkospasmien estämiseksi.

Yleistyneiden kouristusten hoitoon suositellaan laskimoon hitaasti annettua diatsepaamia.

Huom.

Yliannostuksen hoitoon tarvitaan huomattavasti tavanomaisia hoitoannoksia suurempia annoksia, koska beetasalpaaja on aiheuttanut beeta₂-reseptorien salpauksen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja eli se salpaa sydämen beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan beeta₂-reseptorien salpaamiseen. Suuremmilla annoksilla metoprololi vaikuttaa kuitenkin myös beeta₂-reseptorien toimintaan, esim. keuhkoissa ja verisuonissa.

Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabilisoiva vaikutus eikä sillä ole agonistista vaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydämeen kohdistuvaa stimuloivaa vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttivolyymin ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta. Metomylan-depottabletteja käytettäessä pitoisuus plasmassa ja teho (beeta₁-salpaus) ovat tasaisemmat 24 tunnin aikana kuin beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja käytettäessä.

Koska plasman lääkeainepitoisuudet ovat tasaisia, kliininen beeta₁-selektiivisyys on parempi kuin käytettäessä perinteisiä beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajatabletteja. Lisäksi pitoisuushuippuihin liittyvä haittavaikutusten riski (esim. bradykardia ja raajojen heikkous) on vähäinen. Metoprololia voidaan tarvittaessa antaa yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on ahtauttavan keuhkosairauden oireita.

Vaikutukset sydämen vajaatoiminnan yhteydessä:

MERIT-HF-tutkimuksessa (3991 kroonista sydämen vajaatoimintaa, NYHA-luokka II-IV, sairastavaa potilasta, joiden ejektiofraktio oli ≤ 40 %) metoprololi yhdistettiin sydämen vajaatoiminnan hoidossa käyttöön vakiintuneeseen hoitoon eli diureettiin, ACE:n estäjään tai hydralatsiiniin. Jos potilas ei sietänyt ACE:n estäjää, käytettiin pitkävaikutteista nitraattia tai angiotensiini II -antagonistia ja tarvittaessa sydänglykosidia. Muiden tulosten lisäksi tutkimus viittasi kokonaiskuolleisuuden vähenemiseen 34 % lumelääkkeeseen verrattuna [p = 0,0062 (korjattu), p = 0,00009 (nimellinen)]. Metoprololiryhmässä 145 potilasta kuoli (kuolleisuus seurantajakson aikana 7,2 % potilasvuotta kohden) verrattuna 217 potilaaseen (11,0 %) lumelääkeryhmässä, jolloin suhteellinen riski oli 0,66 [95 %:n luottamusväli 0,53–0,81].

Kiinalaisessa tutkimuksessa oli mukana 45852 akuuttia sydäninfarktia sairastavaa potilasta (COMMIT-tutkimus), ja sydänperäinen sokki ilmaantui merkitsevästi useammin (5,0 %) metoprololihoidon yhteydessä kuin lumelääkkeen (3,9 %) yhteydessä. Tällainen vaikutus oli erityisen selkeä seuraavissa potilasryhmissä:

Sydänperäisen sokin suhteellinen esiintyvyys COMMIT-tutkimuksen tietyissä potilasryhmissä:

Potilaiden ominaisuudet	Hoitoryhmä	
	Metoprololi	Lumelääke
Ikä \geq 70 vuotta	8,4 %	6,1 %
Verenpaine < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Sydämen syketaajuus \geq 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-luokka III	15,6 %	9,9 %

Lapset ja nuoret

Neljän viikon kestoisessa tutkimuksessa, jossa oli mukana 144 primaarista verenpainetautia sairastavaa lasta (6–16-vuotiaita), Metomylan-valmisteen on osoitettu alentavan 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 ($p=0,049$), kun vastaava luku lumelääkkeellä oli 1,9 mmHg. Maksimiannos oli 200 mg/vrk. Diastolisen verenpaineen suhteen vastaavat luvut olivat 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 mmHg ($p=0,017$) ja 2,1 mmHg. Ikään, Tannerin luokituksen mukaiseen kehitysasteeseen tai rotuun perustuvia ilmeisiä eroja verenpaineessa ei havaittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otetun annoksen jälkeen metoprololi imeytyy lähes täydellisesti (95 %). Koska metoprololilla on laaja ensikierron metabolia, suun kautta otetun kerta-annoksen hyötyosuus on noin 35 %. Depottablettien hyötyosuus on noin 20–30 % pienempi kuin perinteisten tablettien, millä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta kliiniseen tehoon, koska sydämen lyöntitiheyttä arvioitaessa AUC-arvot ovat samat kuin perinteisiä tabletteja käytettäessä. Metoprololista sitoutuu plasman proteiineihin vain pieni osa, noin 5–10 %.

Yksi Metomylan-depottabletti sisältää suuren määrän hitaasti liukenevia rakeita. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumisnopeutta.

Depottabletti hajoaa nopeasti, ja depotrakeet leviävät ruoansulatuskanavaan ja vapauttavat metoprololia tasaisesti noin 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (ks. Metabolia ja eliminaatio). Kerran päivässä tapahtuvan annon jälkeen plasmassa saavutettu metoprololin huippupitoisuus on noin kaksinkertainen plasman pienimpään pitoisuuteen nähden.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu mitään kliinisesti merkittävää beetasalpaavaa vaikutusta.

Metoprololi metaboloituu pääasiassa, mutta ei yksinomaan, maksan sytokromi CYP 2D6 -entsyymin välityksellä. CYP 2D6 -geenin polymorfismin vuoksi metabolian nopeus vaihtelee yksilöiden välillä. Hitailla metaboloijilla (noin 7 - 8 %) metoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja eliminaatio hitaampaa kuin nopeilla metaboloijilla. Yksittäisillä potilailla pitoisuudet plasmassa ovat kuitenkin vakaat ja toistettavissa.

Yli 95 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana, yksittäisissä tapauksissa jopa 30 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (vaihteluväli 1–9 tuntia). Kokonaispuhdistuma on 1 l/min.

Iäkkäillä metoprololin farmakokinetiikka ei poikkea merkittävästi nuorempien potilaiden farmakokinetiikasta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen hyötyosuus ja metoprololin eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien poistuminen on kuitenkin hitaampaa. Merkittäviä metaboliittikertymiä on todettu potilailla, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Tämä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpaavaa vaikutusta.

Maksakirroosia sairastavilla potilailla metoprololin hyötyosuus voi suurentua ja kokonaispuhdistuma voi vähentyä. Hyötyosuuden suurenemisen katsotaan kuitenkin olevan kliinisesti merkityksellistä vain, jos potilaalla on vaikeaa maksan toiminnan heikkenemistä tai portokavaalinen suntu. Potilailla, joilla on portokavaalinen suntu, kokonaispuhdistuma on noin 0,3 l/min ja AUC-arvot ovat noin kuusi kertaa suuremmat kuin terveillä henkilöillä.

Lapset ja nuoret

Metoprololin farmakokineettinen profiili pediatriassa hypertensiopotilailla (ikä 6–17 vuotta) on samanlainen kuin aiemmin kuvattu farmakokinetiikka aikuisilla. Metoprololin ilmeinen oraalinen puhdistuma (CL/F) kasvoi lineaarisesti painon mukaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta tai karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Metoprololi aiheutti muiden beetasalpaajien tavoin suurina annoksina emoon kohdistuvaa toksisuutta (ruoan saannin vähenemistä ja painon laskua) ja alkio-/sikiötoksisuutta (resorption lisääntymistä, jälkeläisten syntymäpainon alenemista, fyysisen kehityksen hidastumista), mutta se ei ollut teratogeenista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Makrogoli 6000

Polyakrylaatti

Talkki

Povidoni K90

Selluloosa, mikrokiteinen

Magnesiumstearaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

D-glukoosi

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Talkki

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/aumiini-läpipoakkaus

Pakkauksissa 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ja 100 depottablettia.

HDPE-purkit, joissa polypropeeninen kierrekorkki

Pakkauksissa 30, 60, 100, 250 ja 500 depottablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
PL 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23,75 mg: 25027

47,5 mg: 25028

95 mg: 25029

190 mg: 25030

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.1.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.8.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metomylan 23,75 mg depottabletter

Metomylan 47,5 mg depottabletter

Metomylan 95 mg depottabletter

Metomylan 190 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat motsvarande 25 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,1 mg D-glukos och högst 1,84 mg sackaros.

En depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,2 mg D-glukos och högst 3,68 mg sackaros.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,4 mg D-glukos och högst 7,36 mg sackaros.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller högst 0,8 mg D-glukos och högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Vit, avlång, bikonvex tablett med brytskåra på båda sidor.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq 40\%$) som tillägg till vanlig standardbehandling med ACE-hämmare och diuretika samt vid behov hjärtglykosider (se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer).
- Hypertoni
- Angina pectoris
- Takyarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- Migränprofylax.

Barn och ungdomar i åldern 6-18 år

- Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska justeras enligt följande riktlinjer:

Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion

Dosen metoprololsuccinat ska ställas in individuellt för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som även får annan behandling för hjärtsvikten.

Den rekommenderade startdosen för patienter med hjärtsvikt NYHA III är 11,88 mg metoprololsuccinat (motsvarande 12,5 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) dagligen under den andra behandlingsveckan.

Den rekommenderade startdosen för NYHA II-patienter är 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under de två första veckorna.

Dubbling av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen dubblas varannan vecka upp till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller upp till högsta tolererad dos. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller till högsta tolererad dos.

Behandlande läkare ska ha erfarenhet från behandling av stabil symtomatisk hjärtsvikt. Efter varje dosökning ska patientens tillstånd noggrant kontrolleras. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinering. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen ska reduceras tills patientens tillstånd är stabilt.

Hypertoni

47,5 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 mg metoprololtartrat) en gång dagligen till patienter med lindrig till måttlig hypertoni. Om nödvändigt kan dosen ökas till 95-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 – 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller så kan behandlingen utökas med ett annat antihypertensivt medel.

Barn och ungdomar

Den rekommenderade startdosen hos patienter med hypertoni i åldern ≥ 6 år är **0,48 mg/kg Metomylan (0,48 mg/kg metoprololsuccinat)** en gång dagligen. Den administrerade slutdosen, i milligram, bör vara den närmaste möjliga uppskattningen av den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,48 mg/kg, kan dosen ökas till **0,95 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinat)**, men får inte överstiga **47,5 mg (47,5 mg metoprololsuccinat)**. Hos patienter som inte svarar på 0,95 mg/kg, kan dosen höjas till en maximal dygnsdos på **1,9 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat)**. Doser över **190 mg (190 mg metoprololsuccinat)** en gång dagligen har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet för användning hos barn i åldern < 6 år har ännu inte fastställts. Därför rekommenderas inte Metomylan till denna åldersgrupp.

Angina pectoris

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av koronar hjärtsjukdom ges som komplement.

Takyarytmier

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt

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

Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom

47,5-190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50 – 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Migränprofylax

95 metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. I allmänhet räcker det med 95 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarlig leversvikt t.ex. shunt-opererade patienter ska dosreducering övervägas (se avsnitt 5.2).

Äldre personer

Beroende på otillräckliga data för patienter över 80 år, ska speciell försiktighet iaktas när dosen ökas för dessa patienter.

Pediatrisk population

Erfarenhet från barn och ungdomar är begränsad. Användning till barn och ungdomar rekommenderas därför inte.

Dosjustering eller utsättande av behandling

Avbrytande av behandlingen eller justeringar i dos ska endast ske på läkares inrådan. Behandlingens längd bestäms av läkaren.

Om behandlingen med metoprolol måste avbrytas eller utsättas (i synnerhet till patienter med hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller hjärtinfarkt), ska detta ske långsamt och gradvis under en period på minst två veckor under vilken dosen stegvis minskas med hälften tills den minsta dosen på en halv tablett 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) nås. Denna slutdos ska intas i minst fyra dagar innan läkemedlet slutligen sätts ut. Om patienten utvecklar symptom ska utsättningen ske långsammare (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Metomylan ska tas en gång per dag, med eller utan mat, företrädesvis på morgonen. Tabletterna ska sväljas hela eller delade utan att tuggas eller krossas. Tabletterna ska tas tillsammans med vatten (minst ett halvt glas).

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol är kontraindicerat vid:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- AV-block II eller III
- Höggradigt sinoatrialt block
- Manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50 slag/min vid vila innan behandling.)
- Sjuk sinusknuta
- Kardiogen chock
- Allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- Hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- Obehandlat feokromocytom
- Metabolisk acidosis
- Allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- Samtidig användning av MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare).

Dessutom kan metoprolol inte ges till patienter med kronisk hjärt insufficiens med:

- instabil, dekompenenserad hjärtinsufficiens (lungödem, hypoperfusion eller hypotension)
- kontinuerlig eller intermitterande behandling med positiva inotropa beta-sympatomimetiska ämnen
- en hjärtrytm på < 68 slag/min vid vila före behandling
- upprepat sänkt blodtryck < 100 mmHg (upprepad undersökning krävs före start av behandling).

Metoprolol får inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt och puls < 45 slag/min., PQ-intervall > 0,24 sek. eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller andra antiarytmika (som disopyramid) är kontraindicerad hos patienter som får behandling med metoprolol (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Astma

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en astmatiker använder en beta₂-agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av beta₂-agonisten utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. På grund av den konstanta plasmahalten är effekten av Metomylan depottabletter på beta₂-receptorer lägre än effekten av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare.

Diabetes

Metoprolol kan påverka den kontrollerade behandlingseffekten vid diabetes mellitus och dölja symtom på hypoglykemi. Risken för störningar av glukosmetabolismen eller döljande av symtom på hypoglykemi är lägre vid användning av Metomylan depottabletter än vid användning av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare och markant lägre än vid användning av icke-selektiva betablockerare. Metoprolol måste användas med försiktighet av diabetespatienter med höga fluktuerande blodsöckernivåer såväl som de som står på fasta.

AV-överledningsstörning

AV-överledningsstörning kan i sällsynta fall förvärras under behandling med metoprolol (AV-block kan förekomma).

Hjärt sjukdom

Till patienter med Prinzmetals angina ska beta¹-selektiva medel användas med försiktighet.

Hos patienter med akut hjärtinfarkt finns det en ökad risk för kardiell chock under behandling med metoprolol. Då haemodynamiskt instabila patienter drabbades särskilt, kan metoprolol endast ges efter haemodynamisk stabilisering av patienter som drabbats av en hjärtinfarkt.

Perifera cirkulationsrubbingar

Metoprolol kan förstärka symtomen på perifera cirkulationsrubbingar beroende på medlets antihypertensiva effekt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska en reducerad dos övervägas (se avsnitt 4.2).

Feokromocytom

Om metoprolol förskrivs till patienter med feokromocytom ska en alfablockerare användas före och under metoprololbehandlingen.

Hypertyreos

Behandling med metoprolol kan dölja symtom på hypertyreos.

Anestesi och kirurgi

Inför operation ska narkosläkaren informeras om att patienten står på betablockerare. Utsättning av betablockeraren under den tid operationen pågår rekommenderas inte.

Akut initiering av högdosmetoprolol till patienter som genomgår icke-kardiell operation bör undvikas sedan det hos patienter med höga riskfaktorer påträffats bradykardi, hypotension och stroke (inklusive dödlig utgång).

Utsättning av behandling

Behandling med betablockerare ska inte utsättas plötsligt. Om behandlingen måste utsättas ska detta om möjligt ske gradvis, under en period på minst två veckor (se avsnitt 4.2). Om patienten utvecklar symtom ska dosminskningen ske ännu långsammare. Eventuell plötslig utsättning kan förvärra patientens hjärtsvikt med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med försämrad angina pectoris eller hjärtinfarkt eller återfall av hypertoni.

Allergen känslighet och anafylaxi behandling

Metoprolol kan öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid önskad behandlingseffekt hos enskilda patienter som står på betablockerare (se även avsnitt 4.5).

Psoriasis

Betablockerare (d v s metoprolol) kan förvärra eller ge upphov till psoriasis. Hos patienter med psoriasis i deras personliga medicinska historik eller med en familjehereditet bör beta-blockerare endast skrivas ut efter att en noggrann risk-nytta analys har utförts.

Användning vid hjärtsvikt

Det finns för närvarande inga lämpliga rekommendationer om användning av metoprolol till patienter med hjärtsvikt och något av följande tillstånd:

- Instabil (NYHA Class IV kardiell insufficiens) (patienter med hypoperfusion, hypotension och/eller lungödem
- Akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de senaste 28 dagarna.
- Nedsatt njurfunktion
- Nedsatt leverfunktion
- Patienter över 80 år
- Patienter under 40 år
- Hemodynamiskt relevanta klaffsjukdomar
- Obstruktiv hypertrof kardiomyopati
- Under eller efter planerade hjärtoperationer inom 4 månader före behandling med metoprolol.

Dopingtest

Användning av metoprolol kan leda till positiva resultat i dopingtest.

Medicinska produkter innehållande glukos och sukros

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Patienten ska kontrolleras med avseende på negativa inotropa och kronotropa effekter om metoprolol används tillsammans med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller tillsammans med antiarytmika. Kalciumkanalblockerare av verapamil eller diltiazem-typ eller andra antiarytmika ska inte ges intravenöst till patienter som står på betablockerare (se avsnitt 4.3).

Klass I antiarytmika: Klass I antiarytmika och betareceptorblockerare har en additiv, negativ, inotrop effekt som kan ge upphov till allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen ska också undvikas vid sjuk sinusknuta och AV-överledningsstörningar grad II och III. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Samtidig användning med indometacin eller med vissa andra prostaglandinsyntetshämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Om adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som står på betablockerare, påverkar kardioselektiva betablockerare blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare, men hypertoni kan fortfarande inträffa.

Hos patienter som använder betablockerare kan den bradykardiella effekten förstärkas av inhalede narkosmedel.

MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare) ska inte kombineras med metoprolol (se avsnitt 4.3). Om en patient behandlas med sympatiska ganglionblockerande medel i kombination med andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-B-hämmare, ska patientens kliniska tillstånd noggrant kontrolleras.

Om samtidig klonidinbehandling måste utsättas ska betablockeraren sättas ut flera dagar tidigare.

Metoprolol kan förstärka effekten av samtidigt administrerade blodtryckssänkande substanser, t.ex. nifedipin-typ kalcium antagonist och prazosin.

Samtidig användning av metoprolol och noradrenalin, adrenalin eller andra sympatomimetika (t.ex. hostmediciner, näsdroppar och ögondroppar) kan leda till markant ökning av blodtrycket. Samtidig administrering av metoprolol och reserpin, alfametyldopa, klonidin, guanfacin och hjärtglykosider kan ge upphov till uttalad sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjd hjärtöverledning.

Noggrann medicinsk uppföljning krävs vid behandling av patienter som samtidigt använder andra betablockerare (t.ex. ögondroppar som innehåller timolol).

Metoprolol kan öka effekten av insulin eller orala antidiabetika eller minska symtomen på hypoglykemi, speciellt takykardi. Betablockerare kan hämma insulinfrisättning hos patienter med diabetes typ II. Blodsockerhalten ska regelbundet kontrolleras och dosen insulin och orala antidiabetika justeras efter behov.

Effekten av adrenalin vid behandling av anafylaktiska reaktioner, kan vara försämrade hos patienter som använder betablockerare (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol fungerar som substrat för CYP2D6, ett cytokrom P450-isoenzym.

Enzyminducerande och -hämmande substanser kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Rifampicin och barbitursyraderivat inducerar metoprolols metabolism genom enzyminduktion och sänker plasmakoncentrationen av metoprolol. Cimetidin, alkohol och hydralazin kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. Metoprolol metaboliseras till största delen, men inte helt och hållet, genom leverenzymcytokrom CYP 2D6 (se även avsnitt 5.2). Substanser med hämmande effekt på CYP 2D6 som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare såsom paroxetin, fluoxetin och sertralin, liksom difenhydramin, hydroxiklorokin, celecoxib, terbinafin, neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen) och eventuellt propafenon kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. När behandling med läkemedel som hämmar CYP 2D6 inleds till patienter som redan behandlas med metoprolol, behöver dosen metoprolol eventuellt minskas.

Det har också rapporterats att de antiarytmiska medlen amiodaron och kinidin kan ha en hämmande effekt på CYP 2D6.

Eliminationen av andra läkemedel (t.ex. lidokain) kan minskas på grund av metoprolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Då det saknas välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor, får metoprolol endast användas under graviditet om fördelen för modern överstiger risken för embryot/fostret (speciellt under de första tre månaderna).

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtfördröjning har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster och nyfödd. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotoni, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet. Metoprolol ska sättas ut 48 – 72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt ska det nyfödda barnet övervakas under 48 – 72 timmar post partum med avseende på symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Betablockerare har inte visat teratogen risk hos djur men minskat blodflöde i navelsträngen, tillväxtretardation, minskad benbildning och ökad förekomst av fosterdöd och postnatal död.

Amning:

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som återfinns i moderns plasma. Trots att risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av den aktiva substansen (förutom hos långsamma metaboliserare), ska det ammade barnet observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om att yrsel och trötthet kan inträffa under behandling med metoprolol. Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol, vid början av behandlingen eller efter ökning av metoprololdosen.

4.8 Biverkningar

Utvärderingen av biverkningarna baseras 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni

Endokrina systemet

Sällsynta: Förvärrande av latent diabetes mellitus

Ingen känd

frekvens: Maskering av tecken och symptom på hypoglykemi (t.ex. takykardi).

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Viktökning

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, nedsatt koncentration, dåsighet eller sömnlöshet, mardrömmar

Sällsynta: Nervositet, ångest

Mycket sällsynta: Nedsatt minnesförmåga, förvirring, hallucinationer, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvängningar)

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: yrsel, huvudvärk

Mindre vanliga: Parestesi

Ögon

Sällsynta: Synrubbningar, torrhet eller irritation i ögonen, konjunktivit

Öron och balansorgan

Mycket sällsynta: Tinnitus, hörselrubbningar

Hjärtat

Vanliga: Bradykardi, balansstörningar (i isolerade fall med associerad synkope), palpitationer

Mindre vanliga: Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, AV-block I, kardiogen chock (i samband med akut hjärtinfarkt), prekordial smärta

Sällsynta: Funktionella hjärtsymtom, hjärtarytmier, hjärtöverledningsstörningar

Blodkär

Mycket vanliga: Uttalad sänkning av blodtrycket och ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope

Vanliga: Kalla händer och fötter

Mycket sällsynta: Nekros hos patienter med allvarlig perifer cirkulationsrubbning före behandling, försämring av claudicatio intermittens eller Raynauds syndrom

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: Andnöd vid ansträngning

Mindre vanliga: Bronkospasm

Sällsynta: Rinit

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, magsmärta, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: Kräkning

Sällsynta: Muntorrhet

Mycket sällsynta: Smakförändringar

Lever och gallvägar

Sällsynta: Onormala värden vid leverfunktionstest

Mycket sällsynta: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning

Sällsynta: Hårfall

Mycket sällsynta: Ljuskänslighet, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis, psoriasisliknande hudförändringar

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Muskelspasmer

Mycket sällsynta: Artralgi, muskelsvaghet

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta: Impotens och andra sexuella störningar, induratio penis plastica (Peyronies sjukdom)

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet
Mindre vanliga: Ödem

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

Symtom

Överdoser av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, andnöd, bronkospasmer, medvetslöshet (även koma), illamående, kräkning, cyanos och allmänna anfall. Symtomen kan förvärras om alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater används samtidigt.

De första tecknen på överdosering märks 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet.

Behandling

Medicinskt kol, och om nödvändigt, ventrikelsköljning för att reducera absorption från magtarmkanalen.

Vid chock och hypotension kan plasma eller plasmaersättning administreras.

Om tillståndet omfattar allvarig hypotoni, bradykardi eller hotande hjärtsvikt ska patienten ges en beta₁-agonist (t.ex. prenalterol eller dobutamin) intravenöst med 2 till 5 minuters intervall eller som kontinuerlig infusion tills önskad effekt uppnås. Om en beta₁-agonist inte finns tillgänglig kan dopamin användas. Atropinsulfat kan också ges (0,5–2,0 mg intravenöst som bolus) för att blockera vagusnerven.

Om önskad effekt inte uppnås kan något annat sympatomimetiskt medel, t.ex. adrenalin eller noradrenalin, användas.

Patienten kan också ges 1–10 mg glukagon intravenöst, följt av 2–2,5 mg/timme kontinuerlig infusion.

Tillfällig användning av pacemaker kan vara nödvändigt vid refraktär bradykardi.

Administrering av kalciumjoner kan också övervägas.

För att undvika bronkospasm kan patienten få en beta₂-agonist eller aminofyllin inhalerat. Om patienten inte svarar på inhalation kan det ges intravenöst.

För allmänna anfall rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

Obs!

De doser som krävs för att behandla en överdosering är mycket högre än de terapeutiska doser som normalt används, eftersom betablockeraren har blockerat betareceptorerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: betablockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en β_1 -sektiv betablockerare, dvs. den blockerar β_1 -receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av β_2 -receptorer. Vid högre doser har metoprolol också en effekt på β_2 -receptorer, t.ex. i bronkerna och blodkärlen.

Metoprolol har endast obetydlig membranstabiliserande effekt och uppvisar ingen agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekt som katekolaminer (frisläpps speciellt i samband med fysisk och psykisk stress) har på hjärtat. Metoprolol minskar takykardi, förhöjd hjärtminutvolym och förhöjd hjärtkontraktilitet vilket vanligen är resultatet av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänker metoprolol blodtrycket. Plasmakoncentrationen och effekten (β_1 -blockaden) av Metomylan depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella β_1 -selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska β_1 -selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare. Dessutom är risken för de biverkningar som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal. Om nödvändigt kan metoprolol ges tillsammans med en β_2 -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

I MERIT HF-studien (3 991 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion ≤ 40 %) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt dvs. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tåldes, en långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglykosid). Denna studie visade bland annat att total dödlighet minskades med 34 % [$p = 0,0062$ (justerat); $p = 0,00009$ (nominellt)] jämfört med placebo. I metoprololgruppen avled 145 patienter (dödlighet 7,2 % per patientår under uppföljningsperioden) jämfört med 217 patienter (11,0 %) i placebogruppen med en relativ risk på 0,66 (95 % CI 0,53 – 0,81).

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut myokardinfarkt (COMMIT-studien) inträffade kardiogen chock markant oftare (5,0 %) med metoprolol än med placebo (3,9 %). Denna effekt var särskilt tydlig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens för kardiogen chock inom särskilda patientgrupper i COMMIT-studien:

Patienter	Behandlingsgrupp	
	Metoprolol	Placebo
Ålder ≥ 70 år	8,4 %	6,1 %
Blodtryck < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Hjärtfrekvens ≥ 110 /min	14,4 %	11,0 %
Killip-klass III	15,6 %	9,9 %

Barn och ungdomar

I en 4-veckors studie på 144 pediatrika patienter (6 till 16 år) med främst essentiell hypertoni har Metomylan visat sig sänka det systoliska blodtrycket med 5,2 mmHg med 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg för 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) och 6,3 mmHg för 2,0 mg/kg doser ($p = 0,049$) med som högst 200 mg/dag jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var denna minskning 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) och 2,1 mmHg, respektive. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tanner stadium, eller etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Metoprolol absorberas nästan fullständigt efter oral administrering (95 %). På grund av metoprolols uttalade förstapassage-metabolism är biotillgängligheten efter en oral engångsdos cirka 35 %. Biotillgängligheten hos depottabletter är cirka 20 – 30 % lägre än den hos konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (puls) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5 – 10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Metomylan depottablett innehåller ett stort antal depotkorn. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprolols frisläppningshastighet.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol kontinuerligt under en period på 20 timmar. Elimineringshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se ”Metabolism och eliminering”). Efter administrering en gång dagligen är metoprolols maximala plasmakoncentration cirka två gånger högre än dalvärdet.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern. De tre huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, via leverenzymet cytokrom CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med långsam metabolisering (cirka 7 – 8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med snabb metabolisering. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

Mer än 95 % av en oral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen, i enstaka fall upp till 30 %, utsöndras i oförändrad form. Elimineringshalveringstiden i plasma för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (intervall 1 – 9 timmar). Total clearance är cirka 1 l/min.

Metoprolols farmakokinetik hos äldre personer skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med njurinsufficiens. Metaboliterna elimineras emellertid långsammare. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Den ökade biotillgängligheten är emellertid kliniskt relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och hos shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är cirka 0,3 l/minut och AUC-värdena är cirka 6 gånger högre än hos friska personer.

Barn och ungdomar

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med högt blodtryck i åldern 6-17 år liknar den som tidigare beskrivits för vuxna. Metomylan oral clearance (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I likhet med andra betablockerare orsakade metoprolol mödratoxicitet (minskat födointag och kroppsvikt) och embryo/fostertoxicitet (förhöjd resorptionsfrekvens, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser men befanns inte vara teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Sackaros

Majsstärkelse

Makrogol 6000

Polyakrylat

Talk

Povidon K90

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

D-glukos

Tablettdragering:

Hypromellos

Talk

Makrogol 6000

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-bliester

Förpackningar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 och 100 depottabletter.

HDPE-burkar med PP-skruvlock

Förpackningar om 30, 60, 100, 250 och 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

Mylan AB

Box 23033

104 35 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23,75 mg: 25027

47,5 mg: 25028

95 mg: 25029

190 mg: 25030

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.1.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 20.8.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.11.2019