

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää enintään 9,31 mg sakkaroosia, enintään 0,51 mg glukoosia ja 4,45 mg laktoosia (monohydraattina).

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää enintään 18,63 mg sakkaroosia, enintään 1,02 mg glukoosia ja 7,18 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi depottabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia vastaten 100 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää enintään 37,25 mg sakkaroosia, enintään 2,04 mg glukoosia ja 7,11 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi depottabletti sisältää 190 mg metoprololisuksinaattia vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi depottabletti sisältää enintään 74,51 mg sakkaroosia, enintään 4,07 mg glukoosia ja 10,26 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

23,75 mg/47,5 mg/190 mg:

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

95 mg:

Vaaleankeltainen, pitkänomainen tabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio
- Angina pectoris
- Sydämen rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia
- Estohoito sydäninfarktin akuutin vaiheen jälkeen sydänperäisen äkkikuoleman ja sydäninfarktin uusiutumisen estämiseksi
- Toiminnallisista sydänhäiriöistä johtuva sydämentykytys
- Migreenin estohoito
- Stabiili, oirehtiva sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV, vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %) yhdessä muiden sydämen vajaatoiminnan lääkehoitojen kanssa (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret
Hypertension hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Metoprololisuksinaattitabletit on otettava kerran vuorokaudessa, mieluiten aamiaisen yhteydessä. Tabletit on nieltävä kokonaisina tai puolitettuina, mutta niitä ei saa pureskella eikä murskata. Tabletit on otettava veden kanssa (vähintään puoli lasillista).

Annoksen sovittaminen on tehtävä seuraavien suuntaviivojen mukaisesti:

Hypertensio

47,5 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 50 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen hypertensio. Vuorokausiannos voidaan suurentaa tarpeen mukaan 95–190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 100–200 mg:aa metoprololitartraattia) tai hoitoon voidaan lisätä jokin muu verenpainelääke.

Angina pectoris

95–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 100–200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Hoitoon voidaan tarpeen mukaan lisätä jokin muu sepelvaltimotautilääke.

Sydämen rytmihäiriöt

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

Estohoito sydäninfarktin jälkeen

190 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Toiminnallisista sydänhäiriöistä johtuva sydämentykytys

95 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 100 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Annos voidaan tarvittaessa suurentaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia).

Migreenin estohoito

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

Stabiili, oirehtiva sydämen vajaatoiminta

Metoprololisuksinaattiannos on yksilöllinen potilaille, joilla stabiili, oirehtiva sydämen vajaatoiminta on hallinnassa jollakin muulla sydämen vajaatoimintalääkkeellä. NYHA III–IV -potilaille suositeltu aloitusannos on 11,88 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 12,5 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Vuorokausiannos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 25 mg:aa metoprololitartraattia) toisella viikolla. NYHA II – potilaille suositeltu aloitusannos on 23,75 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 25 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden viikon ajan. Annoksen

kaksinkertaistamista suositellaan ensimmäisten kahden viikon jälkeen. Annosta suurennetaan joka toinen viikko enintään 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. Pitkäaikaishoidossa annostavoite tulee asettaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on perehtynyt stabiiliin oirehtivan sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti aina annoksen suurentamisen jälkeen. Jos potilaan verenpaine laskee, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annosta voidaan joutua pienentämään. Verenpaineen lasku ei välttämättä ole este metoprololin pitkäaikaiskäytölle, mutta annosta on pienennettävä kunnes potilaan tila vakiintuu.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja munuaisten vajaatoiminta. Tästä syystä kyseisten potilaiden annoksen suurentamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa metoprololisuksinaatin eliminaatio vähenee, mikä edellyttää tietyissä tilanteissa annoksen pienentämistä. Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on krooninen sydämen vajaatoiminta ja maksan vajaatoiminta. Tästä syystä kyseisten potilaiden annoksen suurentamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Iäkkäät

Tutkimuksia ei ole tehty yli 80-vuotiailla potilailla. Annoksen suurentamisessa on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Pediatriset potilaat

Hypertensio

Suosittelava aloitusannos yli 6-vuotiaiden hypertensiopotilaiden hoidossa on 0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia kerran vuorokaudessa. Käytettävä annos milligrammoina tulisi valita siten, että se on mahdollisimman lähellä laskennallista arvoa (mg/kg). Jos potilaalla ei saavuteta vastetta annoksella 0,475 mg/kg, annosta voidaan kasvattaa 0,95 mg:aan/kg metoprololisuksinaattia, ei kuitenkaan yli 47,5 mg:aan metoprololisuksinaattia. Jos potilaalla ei saavuteta vastetta annoksella 0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia, annosta voidaan kasvattaa enintään 1,9 mg:n/kg vuorokausiannokseen metoprololisuksinaattia. Lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu yli 190 mg:n kerran vuorokaudessa otettavia metoprololisuksinaattiannoksia.

Turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla lapsilla ei ole tutkittu. Metoprololin käyttö tässä ikäryhmässä ei sen vuoksi ole suositeltavaa.

Annosmuutokset tai hoidon lopettaminen

Hoidon lopettamisen tai annoksen muuttamisen määrää hoitava lääkäri. Hoidon keston päättää hoitava lääkäri.

Jos Metohexal-hoito on keskeytettävä tai lopetettava pitkäkestoisen käytön jälkeen (etenkin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti), tämän on tapahduttava vähitellen vähintään kahden viikon aikana. Annosta puolitetaan, kunnes on saavutettu pienin annos eli puolikas Metohexal 23,75 mg depottabletti. Viimeinen annos on otettava vähintään neljä päivää ennen lääkevalmisteen käytön lopettamista. Jos potilaalla ilmenee vaivoja, hoidon lopettamista on hidastettava. Äkillinen lopettaminen voi johtaa sydämen vajaatoiminnan pahenemiseen, johon liittyy sydänperäisen äkkikuoleman, sydänlihaskemian ja siihen liittyvän angina pectoriksen pahenemisen tai sydäninfarktin suurentunut riski, tai hypertension uusiutumiseen.

4.3 Vasta-aiheet

Metohexal on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- tiedossa oleva yliherkkyys metoprololille ja samankaltaisille johdoksille tai apuaineille, jotka on lueteltu kohdassa 6.1
- yliherkkyys muille beetasalpaajille (beetasalpaajien välillä saattaa esiintyä ristireaktioita)
- toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos

- hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkoedeema, heikentynyt verenkierto tai hypotensio) ja jatkuva tai ajoittainen sydänlihaksen supistuvuutta lisäävä hoito (beeta-reseptoriagonisteilla)
- selvä ja kliinisesti merkittävä sinusbradykardia (syketiheys alle 50 lyöntiä/min levossa ennen hoitoa)
- sairas sinus -oireyhtymä lukuun ottamatta potilaita, joilla on pysyvä sydämentahdistin
- kardiogeeninen sokki
- korkean asteen sinus-eteiskatkos
- vaikea ääreisvaltimosairaus
- hypotensio (systolinen < 90 mmHg)
- metabolinen asidoosi
- vaikea astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- MAO:n estäjien (paitsi MAO-B:n estäjien) samanaikainen käyttö.

Metoprololisuksinaatti on vasta-aiheinen kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on

- epästabiili, dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta (keuhkoedeema, hypoperfuusio tai hypotensio)
- jatkuva tai ajoittainen hoito positiivisesti inotrooppisilla beetasymptomimeeteillä
- syketiheys alle 68 lyöntiä/min levossa ennen hoitoa
- toistuvasti matala verenpaine, alle 100 mmHg (edellyttää toistuvia tutkimuksia ennen hoidon aloittamista).

Verapamiili- tai diltiatseemyttypisten kalsiuminestäjien tai muiden rytmihäiriölääkkeiden (esim. disopyramidin) samanaikainen anto laskimoon on vasta-aiheista (paitsi tehohoidossa).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisen tarkkaa lääkärinseurantaa vaaditaan seuraavissa tilanteissa:

- potilaalla on I asteen eteis-kammiokatkos, sillä tila voi pahentua ja johtaa täydelliseen eteis-kammiokatkokseen
- diabetespotilailla, joilla veren glukoosiarvot vaihtelevat ja jotka noudattavat tiukkaa paastoa
- potilaalla on hormonia tuottava lisämunuaisytimen kasvain (feokromosytooma; alfasalpaajaa on käytettävä ennen hoidon aloittamista ja hoidon ajan)
- potilaan maksatoiminta on heikentynyt voimakkaasti (ks. kohta 4.2).

Akuutin sydäninfarktin yhteydessä on havaittu kardiogeenisen sokin riskin suurentumista. Tämä koskee etenkin hemodynaamisesti epästabiileja potilaita, minkä takia metoprololia voidaan antaa vasta sen jälkeen, kun potilaan hemodynaaminen tila on saatu stabiiliksi.

Jos potilaalla on psoriaasi tai potilaalla on anamneesissa tai sukuanamneesissa psoriaasi, beetasalpaajia saa antaa vain huolellisen riski-hyötyanalyysin jälkeen.

Astmapotilaille on aloitettava samanaikainen beeta-2-sympatomimeettihoito (tabletteina ja/tai inhalaationa). Beeta-2-sympatomimeetin annosta on muutettava (suurennettava) tietyissä tilanteissa metoprololisuksinaattihoiton alussa.

Anestesiologille on ilmoitettava ennen leikkausta, että potilas saa metoprololihoitoa. Jos kyseessä on jokin muu kuin sydänleikkaus, potilaalle ei pidä antaa akuuttina ensimmäisenä hoitona suuria metoprololiannoksia, sillä niihin on liittynyt bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia (myös kuolemaan johtaneita) potilailla, joilla on ollut kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Anafylaktisen sokin kulku on vaikeampi beetasalpaajia käyttävillä potilailla.

Metoprololisuksinaattihoidosta on toistaiseksi riittämättömästi kokemusta potilailla, joita koskee jokin seuraavista samanaikaisesti sydämen vajaatoiminnan kanssa:

- epästabiili sydämen vajaatoiminta, NYHA IV (potilailla hypoperfuusio, hypotensio ja/tai keuhkoedeema)

- akuutti sydäninfarkti ja epästabili angina pectoris edeltävien 28 päivän aikana
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan vajaatoiminta
- yli 80 vuoden ikä
- alle 40 vuoden ikä
- hemodynaamisesti merkittävät sydämen läppäviat
- obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia
- sydänleikkauksen aikana tai sen jälkeen metoprololihoitoa edeltävien 4 kuukauden aikana.

Metoprololin käyttö voi aiheuttaa positiivisia tuloksia dopingtesteissä.

Prinzmetalin angina

Beetasalpaajat saattavat lisätä rintakipukohtauksia ja pidentää niiden kestoa potilailla, joilla on variantti *angina pectoris* eli Prinzmetalin angina.

Okulomukokutaaninen oireyhtymä

Okulomukokutaanista oireyhtymää ei ole raportoitu metoprololin käytettäjiltä. Joitakin tämän oireyhtymän löydöksiä (kuivat silmät joko ainoana löydöksenä tai joskus yhdessä ihottuman kanssa) on kuitenkin havaittu. Useimmissa tapauksissa oireet lievittyivät, kun metoprololihoito lopetettiin. Potilaita on seurattava tarkoin mahdollisten silmäreaktioiden varalta. Jos tällaisia reaktioita ilmenee, on harkittava metoprololihoidon lopettamista.

Ääreisvaltimoverenkierron häiriöt

Metoprololin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on ääreisvaltimoverenkierron häiriötä (esim. Raynaud'n ilmiö tai oireyhtymä, katkokävely), sillä beetasalpaajahoito saattaa pahentaa niitä (ks. kohta 4.3).

Tyreotoksikoosi

Beetasalpaajat saattavat peittää tyreotoksikoosin klinisiä oireita. Kilpirauhasen ja sydämen toimintaa onkin seurattava tarkoin, jos metoprololia annetaan potilaalle, jolla on tai jolle epäillään voivan kehittyä tyreotoksikoosi.

Metohexal sisältää sakkaroosia, glukoosia ja laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltasiinin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus metoprololiin

Metoprololi on CYP450-isoentsyymi CYP2D6:n substraatti. Entsyymejä indusoivia tai estäviä aineita sisältävä lääkevalmiste voi vaikuttaa plasman metoprololipitoisuuteen. Plasman metoprololipitoisuus voi suurentua, jos metoprololia käytetään yhdessä muiden CYP2D6:n kautta metaboloituvien aineiden kanssa. Tällaisia ovat mm. rytmihäiriölääkkeet, antihistamiinit, histamiini-2-reseptorisaippaat, masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, COX-2:n estäjät, retroviruslääkkeet kuten ritonaviiri, malaria-lääkkeet kuten hydroksiklorokiini tai kinidiini ja sienilääkkeet kuten terbinafiini. Rifampisiini pienentää plasman metoprololipitoisuutta, ja alkoholi ja hydralatsiini voivat suurentaa plasman metoprololipitoisuutta.

Metoprololilla ja muilla verenpainelääkkeillä on yleensä additiivinen vaikutus verenpaineeseen. Potilaita on seurattava huolellisesti, jos he käyttävät samanaikaisesti katekoliamiini-ivarastoja tyhjentäviä lääkkeitä, muita beetasalpaajia (koskee myös timololia sisältäviä silmätippoja) tai MAO:n estäjiä. Lisäksi mahdollisesti merkittävää verenpaineen nousua voi teoriassa esiintyä enimmillään 14 päivän ajan siitä, kun irreversiibeli MAO:n estäjän samanaikainen käyttö on lopetettu.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat voimistaa metoprololin vaikutusta tai suurentaa plasman metoprololipitoisuutta

Kalsiuminestäjät (laskimonsisäinen käyttö)

Kalsiuminestäjät, esimerkiksi verapamiili ja diltiatseemi, saattavat korostaa beetasalpaajien verenpainetta, syketiheyttä, sydämen supistuvuutta ja eteis-kammiojohtumista heikentävää vaikutusta. Verapamiilin (fenyylialkyyliamiini johdos) kaltaisia kalsiuminestäjiä ei pidä antaa laskimoon, jos potilas saa metoprololihoitoa, sillä tämä aiheuttaa sydänpysähdyksen riskin (ks. kohta 4.3).

Kalsiuminestäjät (suun kautta)

Beeta-agonistin samanaikainen käyttö kalsiuminestäjän kanssa voi heikentää sydämen supistuvuutta edelleen kielteisten kronotrooppisten ja inotrooppisten vaikutusten vuoksi. Jos potilas käyttää verapamiilin tyyppistä kalsiuminestäjää suun kautta yhdessä metoprololin kanssa, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti.

Rytmihäiriölääkkeet

Beetasalpaajat voivat vahvistaa rytmihäiriölääkkeiden kielteistä inotrooppista vaikutusta ja niiden vaikutusta eteisjohtumisaikaan. Amiodaronin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sähköfysiologisia vaikutuksia, kuten bradykardiaa, sinus pysähdyksen ja eteis-kammiokatkoksen etenkin potilailla, joilla on aiempi sinussolmukkeen toimintahäiriö. Kinidiiniin, tokainidiin, prokaiiniamidin, aimaliiniin, amiodaronin, flekainidiin, propafenonin ja disopyramidin kaltaiset rytmihäiriölääkkeet saattavat voimistaa metoprololin vaikutuksia syketiheyteen ja eteis-kammiojohtumiseen. Tämä voi aiheuttaa vaikeita hemodynaamisia haittavaikutuksia potilaille, joiden vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Yhdistelmää on vältettävä myös sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on sairas sinus - oireyhtymä ja patologiaa AV-johtumisessa. Yhteisvaikutus on kuvattu perusteellisimmin disopyramidin kohdalla.

Nitroglyseriini

Nitroglyseriini saattaa korostaa metoprololin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Yleisanestesia-aineet

Eräät inhalaatioanesteesit voivat korostaa beetasalpaajien sydäntoimintaa lamaavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4). Tästä syystä anestesiologille on ilmoitettava metoprololihoidosta.

Hydralatsiini

Hydralatsiinin samanaikainen käyttö saattaa estää metoprololin ensikierron tehokkuutta ja nostaa metoprololipitoisuutta.

Alfa-adrenoreseptoriantagonistit

Ensimmäisen pratsosiini- tai doksatsoiiniannoksen jälkeen voi esiintyä akuuttia posturaalista hypotensiota, joka voi olla tavallista voimakkaampaa beetasalpaajia käyttävillä potilailla.

Digitalisglykosidit

Digitalisglykosidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa liiallista bradykardiaa ja/tai eteis-kammiojohtumisen hidastumista. Sykkeen ja PR-välin seuranta on suositeltavaa.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat heikentää metoprololin vaikutusta tai pienentää plasman metoprololipitoisuuksia

Sympatomimeetit

Adrenaliini tai muut sympatomimeetit (esim. yskänlääkkeissä ja nenä- tai silmätipoissa) saattavat aiheuttaa hypertensiivisiä reaktioita, jos niitä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa. Tämä on kuitenkin epätodennäköisempää beeta₁-selektiivisiä kuin epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä, jos lääkkeitä käytetään hoitoannoksina.

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeiden kuten COX-2:n estäjien samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi heikentää metoprololin verenpainetta laskevaa vaikutusta, mikä voi johtua tulehduskipulääkkeiden aiheuttamasta munuaisten prostaglandiinin synteesin estämisestä ja natriumin ja nesteen kertymisestä.

Maksaentsyymejä indusoivat lääkkeet

Entsyymitoimintaa indusoivat lääkevalmisteet voivat vaikuttaa plasman metoprololipitoisuuksiin. Esimerkiksi rifampisiini pienentää plasman metoprololipitoisuuksia.

Metoprololin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Antiadrenergiset aineet

Beetasalpaajien käyttö voi voimistaa alfasalpaajien kuten guanetidiinin, betanidiinin, reserpiinin, alfametyylidopan tai klonidiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Toisaalta beetasalpaajat voivat myös voimistaa verenpaineen nousua, jos klonidiinia ja beetasalpaajaa saavan potilaan klonidiinihoito lopetetaan. Jos potilas käyttää samanaikaisesti klonidiini- ja metoprololihoitoa ja klonidiinihoito halutaan lopettaa, metoprololin käyttö on lopetettava useita päiviä ennen klonidiinihoidon päättymistä.

Diabeteslääkkeet ja insuliini

Beetasalpaajat voivat häiritä tavanomaista hemodynaamista vastetta hypoglykemiaan ja aiheuttaa verenpaineen nousun, johon liittyy huomattava bradykardia. Insuliinihoitoa käyttävillä diabeetikoilla beetasalpaajahoitoon voi liittyä hypoglykemioiden lisääntymistä tai pitkittymistä. Beetasalpaajat voivat myös heikentää sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta. Molempia vaikutuksia esiintyy harvemmin beeta₁-selektiivisiä lääkevalmisteita kuten metoprololia käytettäessä kuin epäselektiivisen beetasalpaajahoidon yhteydessä. Metoprololihoitoa käyttävien diabeetikkojen tilannetta on kuitenkin seurattava diabeteksen hyvän hoitotasapainon säilymistä varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

Lidokaiini

Metoprololi saattaa pienentää lidokaiinin puhdistumaa, jolloin lidokaiinin vaikutukset korostuvat.

Nifedipiini

Jos nifedipiinin kaltaisia kalsiuminestäjiä käytetään samanaikaisesti, verenpaine voi alentua liikaa.

Verapamiilin tai diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät tai rytmihäiriölääkkeet

Jos verapamiilin tai diltiatseemin kaltaisia kalsiuminestäjiä tai rytmihäiriölääkkeitä käytetään samanaikaisesti, potilasta on seurattava tarkasti, sillä hypotensiota, negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, bradykardiaa tai muita sydämen rytmihäiriöitä voi esiintyä.

Kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden antoa laskimoon on näin ollen vältettävä metoprololisuksiinaattihoidon aikana.

Metoprololin ja rytmihäiriölääkkeiden kardiodepressiiviset vaikutukset voivat olla additiivisia.

Torajyväalkaloidi

Samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa torajyväalkaloidien verisuonia supistavaa vaikutusta.

Dipyridamoli

Beetasalpaajan käyttö tulisi yleisesti ottaen lopettaa ennen dipyridamolin testausta. Sydämen sykettä tulisi seurata tarkasti dipyridamoli-injektion antamisen jälkeen.

Alkoholi

Veren alkoholipitoisuus saattaa nousta tavallista korkeammaksi ja se saattaa laskea tavallista hitaammin kun alkoholia ja metoprololia käytetään samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Naisten tulisi ilmoittaa todetusta raskaudesta lääkärille viipymättä. Metoprololin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia ja käytöstä raskaana oleville naisille on saatavana vain rajoitettuja tietoja. Käytön turvallisuudesta ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Kun metoprololia on käytetty viimeisen raskauskolmanneksen aikana,

vastasyntyneillä ei ole toistaiseksi havaittu vaurioita noin 100 äiti-lapsiparin tarkastelussa. Sen vuoksi metoprololia saa käyttää raskauden aikana vain, jos sitä tarvitaan selvästi.

Beetasalpaajat vähentävät istukan perfuusiota ja saattavat aiheuttaa sikiön kuoleman tai ennenaikaisen synnytyksen. Kohdunsisäisen kasvun heikkenemistä on havaittu, kun lääkettä annettiin pitkiä aikoja raskaana oleville naisille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio. Beetasalpaajien on ilmoitettu pidentävän synnytystä ja aiheuttavan bradykardiaa sikiölle, vastasyntyneelle ja imetettävälle vauvalle. Vastasyntyneiltä on raportoitu myös hypoglykemiaa, hypotensiota, bilirubinemian lisääntymistä ja heikentyneitä vastetta anoksialle. Jos metoprololihoitoa käytetään raskauden aikana, on käytettävä pienintä mahdollista annosta, ja metoprololihoito on keskeytettävä 48–72 tuntia ennen synnytyksen laskettua alkamista. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyneitä on seurattava 48–72 tuntia syntymän jälkeen beetasalpauksen merkkien ja oireiden varalta (esim. sydän- ja keuhkokomplikaatiot).

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys:

Metoprololi läpäisee istukan, ja sen pitoisuus rintamaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin plasmasta havaittuihin pitoisuuksiin. Syntymähetkellä äidin ja lapsen seerumin pitoisuudet ovat verrattavissa. Metoprololin pitoisuus rintamaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin seerumin pitoisuuteen. Jos metoprololia otetaan 200 mg vuorokaudessa, metoprololia vapautuu maitoon noin 225 mikrog/litra. Kliinisissä tutkimuksissa tämän metoprololimäärän ei havaittu aiheuttavan beetasalpauksen merkkejä imeväisille. Imetettävään vauvaan kohdistuvien haittavaikutusten riski vaikuttaisi olevan pieni, jos lääkevalmistetta käytetään terapeuttisina annoksina (hitaita metabolojia lukuun ottamatta), mutta imeväistä on seurattava tarkasti beetasalpauksen merkkien varalta. Metoprololisuksinaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Hedelmällisyys:

Metoprololin vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Metoprololitartraatti vaikutti eläinkokeissa urosrottien siittiöiden muodostumiseen hoitoannosta vastaavalla tasolla, mutta se ei vaikuttanut hedelmöitysmääriin paljon suuremmilla annoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tämä lääkehoito edellyttää säännöllistä lääkärinseurantaa. Ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä potilaan on tiedettävä, miten metoprololi vaikuttaa häneen, sillä metoprololihoidon aikana voi esiintyä huimausta, väsymystä tai näön vioittumista (ks. kohta 4.8). Tällaiset vaikutukset saattavat voimistua, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia, sekä toisesta lääkevalmisteesta siirtymisen yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten raportoinnissa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: 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 esiintyvyyden arviointiin).

	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 esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos					trombo-sytopenia, leukopenia	
Aineenvaihdunta ja			painonnousu			

ravitsemus						
Psyykkiset haitat			masennus, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, unettomuus, painajaiset	hermostuneisuus, ahdistuneisuus	unohtelu tai huonomuistisuus, sekavuus, hallusinaatiot, persoonallisuuden muutokset (esim. mielialanvaihtelut)	
Hermosto	väsymys	huimaus, päänsärky	parestesiat		makuaiistin häiriöt	
Silmät				näön vioittuminen, silmien ärtyminen, kyynelnesteen erityksen väheneminen (huomioitava piilolinssien käytössä), sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelimen					tinnitus, kuulohäiriöt	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys, kylmyden tunne raajoissa	sydämen vajaatoiminnan oireiden tilapäinen paheneminen ja ääreisosien turvotus, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, rintakipu, kardiogeeninen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti	toiminnalliset sydänoireet, rytmihäiriöt, johtumishäiriöt		

Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio, johon voi			kuolio potilailla, joilla on ollut vaikeita	katkokävelyn tai Raynaud'n ilmiön
--------------	--	--------------------------------------	--	--	---	-----------------------------------

		hyvin harvoin liittyä pyörtyminen			ääreisverenkiertohäiriöitä ennen hoitoa	paheneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahtaus rasiuksessa alttiilla potilailla (esim. astmapotilailla)	bronkospasmit	nuha		
Ruoansulatuskanava		ohimenevät ruoansulatuskanavan vaivat kuten pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus	oksentelu	suun kuivuminen		
Maksa ja sappi				epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa	hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudos			ihoreaktiot kuten punoitus tai kutina sekä ihottuma (esim. psoriaasityypinen dermatosi ja dystrofiset ihomuutokset), lisääntynyt hikoilu	hiustenlähtö	valoyliherkkyysreaktiot, joissa ihottuma ilmaantuu valolle altistumisen jälkeen, psoriaasin pahentuminen, psoriaasin puhkeaminen	
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihaskrampit		nivelkivut, lihasheikkoukset	
Sukupuolielimet ja rinnat				impotenssi ja seksuaalisen halun häiriöt, <i>induratio penis plastica</i> (Peyronien tauti)		

Etenkin hoidon alussa keskushermoston häiriöt kuten väsymys ovat hyvin yleisiä ja kierto huimaus ja päänsärky ovat yleisiä.

Latentti diabetes saattaa puhjeta tai puhjennut diabetes saattaa pahentua harvinaisissa tapauksissa. Alhaisen verengluukoosiarvon merkit (esim. sydämen sykkeen nopeutuminen) saattavat peittyä.

Spontaaneissa ilmoituksissa ja kirjallisuudessa ilmoitetut haittavaikutukset (esiintyvyys tuntematon)
Metoprololin markkinoille tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia spontaaneissa ilmoituksissa ja kirjallisuudessa: Ilmoitukset perustuvat käyttäjäpopulaatioon, jonka kokoa ei tunneta, ja niihin vaikuttavat myös sekoittavat tekijät. Kyseisten haittavaikutusten yleisyyttä ei siis pystytä arvioimaan luotettavasti, minkä vuoksi niiden yleisyydeksi on ilmoitettu ”tuntematon”.

Tutkimukset

Veren triglyseridiarvojen suureneminen ja HDL-arvojen pieneneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-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. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kliininen kuva riippuu myrkytystilan voimakkuudesta, mutta yleensä esiintyy seuraavia sydän- ja verenkiertoelimistön ja keskushermoston oireita: vaikea hypotensio, sinusbradykardia, eteis-kammiokatkos, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, sydänpysähdys, bronkospasmit, tajunnan tason häiriöt (jopa kooma), kouristukset, pahoinvointi, oksentelu, syanoosi ja kuolema.

Alkoholin, verenpainelääkkeiden, kinidiinin tai barbituraattien samanaikainen käyttö pahentaa oireita ja löydöksiä.

Yliannostuksen ensimmäiset merkit ilmenevät 20 minuutin–2 tunnin kuluttua metoprololin ottamisesta.

Massiivisen yliannostuksen vaikutukset voivat jatkua useita päiviä, vaikka plasman lääkepitoisuudet pienenevät.

Hoito

Sairaalahoito on tarpeen, yleensä teho-osastolla: Sydämen toimintaa, verikaasuja ja muita veriarvoja on seurattava jatkuvasti. Häätätilanteissa käytettävät tukitoimet, kuten mekaaninen ventilaatio ja sydämen tahdistus, aloitetaan tarvittaessa. Potilasta on seurattava tarkoin vähintään 4 tunnin ajan myrkytyksen merkkien varalta, vaikka potilaan vointi vaikuttaisi hyvältä ja yliannostus olisi pieni.

Jos henkeä mahdollisesti uhkaava yliannostus on otettu suun kautta, lääkevalmistetta pyritään poistamaan ruoansulatuskanavasta oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla (jos metoprololin ottamisesta on kulunut enintään 4 tuntia) ja/tai lääkehiilellä. Hemodialyysi ei todennäköisesti nopeuta metoprololin eliminaatiota hyödyllisessä määrin.

Muita kliinisiä oireita on hoidettava oireenmukaisesti modernien tehohoitokäytäntöjen perusteella.

Atropiinia, sympatomimeettejä tai sydämentahdistinta voidaan käyttää bradykardiassa ja sydämen johtumishäiriöissä.

Hypotensiota, akuuttia sydäninfarktia ja sokkia voidaan hoitaa asianmukaisilla volyymia lisäävillä aineilla, glukagoni-injektiolla (jonka jälkeen annetaan tarvittaessa glukagoni-infuusio) ja laskimoon annettavilla sympatomimeeteillä kuten dobutamiinilla (olemassaolevan vasodilataation yhteydessä

yhdessä adrenergisiä alfa-1-reseptoreita salpaavan lääkeaineen kanssa). Myös kalsiumionien antoa laskimoon voidaan harkita.

Jos potilaalle kehittyy bronkospasmi, voidaan käyttää inhaloitavia beetasymptomimeettejä (tai antoa laskimoon, jos vaikutus on riittämätön) tai laskimoon annettavaa aminofylliiniä.

Jos potilaalle kehittyy yleistynyt kohta, suositellaan diatsepaamin hidasta antoa laskimoon.

Yliannostuksen jälkeen voi ilmetä beetasalpaajahoidon nopeaan lopettamiseen liittyviä oireita (ks. kohta 4.4).

Metoprololisuksinaatin yliannostuksesta stabiilia kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole toistaiseksi kokemusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat
ATC-koodi C07AB02.

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli se vaikuttaa sydämen beeta₁-reseptoreihin huomattavasti pienemmillä annoksilla kuin mitä beeta₂-reseptorien salpaukseen tarvitaan.

Metoprololin solukalvoja stabiloiva vaikutus on merkityksetön, eikä sillä ole lainkaan sympatomimeettista ominaisvaikutusta.

Metoprololi heikentää tai estää katekolamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydäntä stimuloivaa vaikutusta. Metoprololi vähentää sydämen tiheälyöntisyyttä, lisääntyneitä sydämen minuuttitilavuutta ja lisääntyneitä supistuvuutta, joita katekolamiinien äkillinen lisääntyminen yleensä aiheuttaa. Se myös laskee verenpainetta.

Metoprololisuksinaattidepottabletit aikaansaavat tasaisemman pitoisuuden plasmassa ja tasaisemman tehon (beeta₁-salpaus) 24 tunnin aikana kuin beeta₁-selektiivisten beetasalpaajien tavanomaiset tablettimuodot.

Koska pitoisuus plasmassa on tasainen, kliininen beeta₁-selektiivisyys paranee verrattuna beeta₁-selektiivisten beetasalpaajien tavanomaisiin tablettimuotoihin. Lisäksi huippupitoisuuksiin liittyvä haittavaikutusten riski (esim. bradykardia ja raajojen heikkous) on vähäinen.

Tarvittaessa metoprololia voidaan antaa samanaikaisesti beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on ahtauttavan keuhkosairauden oireita.

Vaikutus sydämen vajaatoimintaan

- MERIT HF -tutkimuksessa (3991 potilasta, NYHA II–IV, ejektiofraktio ≤ 40 %) metoprololi yhdistettiin sydämen vajaatoiminnan standardihoitoon (kuten diureettiin, ACE:n estäjään tai hydralatsiiniin, jos ACE:n estäjä ei siedetty, pitkävaikutteiseen nitraattiin tai angiotensiini II -reseptorinsalpaajaan ja tarvittaessa sydänglykosidiin). Tulokset osoittivat mm. kokonaiskuolleisuuden pienentyneen 34 %:lla ($p = 0,0062$ (mukautettu); $p = 0,00009$ (nimellinen)). Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli metoprololiryhmässä 145 (7,2 % potilasvuotta kohti seurannassa) ja plaseboryhmässä 217 (11,0 %) ja suhteellinen riski oli 0,66 [95 %:n luottamusväli 0,53–0,81].

Kiinälaisessa tutkimuksessa (COMMIT-tutkimuksessa) 45 852 potilaalla, joilla oli akuutti sydäninfarkti, kardiogeeninen sokki oli merkittävästi yleisempi metoprololihoidon yhteydessä (5,0 %) kuin lumehoidon yhteydessä (3,9 %). Ero oli erityisen ilmeinen seuraavissa potilasryhmissä:

Kardiogeenisen sokin suhteellinen esiintymistiheys COMMIT-tutkimuksessa eri potilasryhmissä:

Potilaiden ominaisuudet	Hoitoryhmä	
	Metoprololi	Lume
Ikä ≥ 70 vuotta	8,4 %	6,1 %
Verenpaine < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Syketiheys ≥ 110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-luokka III	15,6 %	9,9 %

Pediatriset potilaat

Neljä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin 144:ää pääasiassa itsenäisestä hypertensiosta kärsivää potilasta (6–16-vuotiasta), metoprololisuksinaatin osoitettiin alentavan systolista verenpainetta 5,2 mmHg, kun annos oli 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg, kun annos oli 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) ja 6,3 mmHg, kun annos oli 2,0 mg/kg ($p = 0,049$). Enimmäisannos oli 200 mg/vrk, ja lumelääkkeellä saavutettu verenpaineen aleneminen oli 1,9 mmHg. Diastolisen verenpaineen laskut olivat vastaavasti 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) ja 2,1 mmHg. Verenpaineen laskussa ei havaittu ilmeisiä ikään, Tannerin vaiheeseen tai rotuun liittyviä eroja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Metoprololi imeytyy täydellisesti suun kautta otetun annoksen jälkeen. Koska metoprololilla on voimakas ensikierron metabolia, suun kautta otetun kerta-annoksen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Depottablettien biologinen hyötyosuus on noin 20–30 % pienempi kuin tavanomaisten tablettien, mutta tällä ei ole merkittävää kliinistä vaikutusta, sillä AUC-arvot (pulssi) pysyvät samoina kuin tavanomaisia tabletteja käytettäessä.

Yksi metoprololisuksinaattidepottabletti sisältää runsaasti metoprololisuksinaattiraakeita, joista vapautuu vaikuttavaa ainetta tietyllä nopeudella. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumisnopeutta.

Jakautuminen

Vain pieni osa metoprololista, noin 10 %, sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 5,5 l/kg.

Depottabletti liukenee nopeasti, ja depotrakeet leviävät ruoansulatuskanavaan. Depotrakeista vapautuu metoprololia jatkuvasti 20 tunnin ajan. Kun lääke annetaan kerran päivässä, metoprololin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kaksi kertaa alimpia pitoisuuksia suuremmat.

Biotransformaatio

Metoprololi metaboloituu maksassa oksidaation kautta. Sen kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitsevää beetasalpaajavaikutusta.

Metoprololi metaboloituu pääasiassa mutta ei yksinomaan sytokromi (CYP) 2D6 -maksaentsyymin vaikutuksesta. CYP2D6-geenin polymorfismin vuoksi metabolian nopeus vaihtelee yksilöiden välillä, ja hitailla metaboloijilla (noin 7–8 %) metoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja eliminaatio hitaampaa kuin nopeilla metaboloijilla. Yksilökohtaisesti pitoisuudet plasmassa ovat kuitenkin vakaat ja toistettavissa.

Eliminaatio

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

Läkkäät

Metoprololin farmakokinetiikka vanhuksilla ei eroa merkitsevästi farmakokinetiikasta nuoremmilla henkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Metoprololin systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaatio ovat normaalit potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Metaboliittien eliminaatio on kuitenkin normaalia hitaampaa. Merkitsevää metaboliittien kertymistä on havaittu potilailla, joilla glomerulaarinen suodatusnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Metaboliittien kertyminen ei kuitenkaan voimista metoprololin beetasalpaajavaikutusta.

Pediatriset potilaat

Metoprololin farmakokineettinen profiili on 6–17-vuotiailla pediatriassa hypertensiopotilailla samankaltainen kuin edellä kuvailtu farmakokinetiikka aikuisilla. Metoprololin näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) kasvoi lineaarisesti painon noustessa.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilailla metoprololin biologinen hyötyosuus voi suurentua ja kokonaispuhdistuma hidastua. Altistuksen lisääntymistä pidetään kuitenkin kliinisesti relevanttina vain potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai portokavaalinen suntti. Potilailla, joilla on portokavaalinen suntti, kokonaispuhdistuma on noin 0,3 l/min ja AUC-arvot noin kuusinkertaiset verrattuna terveisiin henkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Beetasalpaajilla ei ole havaittu teratogeenisuutta eläimissä, mutta niiden antamisen yhteydessä on esiintynyt napanuoran verenkierron heikkenemistä, kasvuhäiriöitä, luutumisen hidastumista ja sikiöiden ja vastasyntyneiden kuolleisuuden lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa (E 460)
krospovidoni
glukoosi
hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
makrogoli 4000
magnesiumstearaatti
maissitärkkelys
polyakrylaatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
sakkaroosi
talkki
titaanidioksidi (E 171)

Lisäksi Metohexal 95 mg depottabletit:
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

HDPE-purkit:
2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Depottabletit on pakattu PP/Al- tai PVC/Aclar-Al-läpipainopakkauksiin ja edelleen koteloon tai HDPE-purkkiin ja edelleen koteloon.

Läpipainopakkaus:

23,75 mg ja 190 mg: Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 ja 112 depottablettia

47,5 mg ja 95 mg: Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 ja 112 depottablettia

HDPE-purkit:

Pakkauskoot: 30, 60, 100, 250 ja 500 depottablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

23.75 mg : 18778
47.5 mg : 18779
95 mg : 18780
190 mg : 18782

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.09.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2020