

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

23,75 mg:

Yksi depottabletti sisältää

23,75 mg metoprololisuksinaattia vastaten 25 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, glukoosi ja 4,45 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

47,5 mg:

Yksi depottabletti sisältää

47,5 mg metoprololisuksinaattia vastaten 50 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, glukoosi ja 7,18 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

95 mg:

Yksi depottabletti sisältää

95 mg metoprololisuksinaattia vastaten 100 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, glukoosi ja 7,11 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

190 mg:

Yksi depottabletti sisältää

190 mg metoprololisuksinaattia vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, glukoosi ja 10,26 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina)

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

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 stabiilin 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.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen pienentämistä on harkittava potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, esim. potilaille, joilla on portokavaalinen suntti (ks. 5.2).

Iäkkäät potilaat

Ei ole näyttöä siitä, että annosta olisi tarpeen muuttaa muuten terveille iäkkäille potilaille. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava hoidettaessa iäkkäitä potilaita, sillä verenpaineen tai sykkeen liiallinen lasku sattaa estää elintärkeiden elinten riittävää verensaantia.

Lapset ja nuoret

Suosittelava aloitusannos ≥ 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.

4.3 Vasta-aiheet

Metoprololia ei saa käyttää 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 (beetareseptoriagonisteilla)
- selvä ja kliinisesti merkittävä sinusbradykardia (syketiheys < 50 /min)
- sairas sinus -oireyhtymä
- kardiogeeninen sokki
- vaikea ääreisvaltimosairaus
- hypotensio (systolinen < 90 mmHg)
- metabolinen asidoosi
- vaikea astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- hoitamaton feokromosytooma (ks. kohta 4.4)
- MAO:n estäjien (paitsi MAO-B:n estäjien) samanaikainen käyttö
- potilaille joilla on epäilty tai todettu sydäninfarkti ja joilla syketiheys on alle 45–50 lyöntiä/min, PR-aika on pidempi kuin 0,24 sek, systolinen verenpaine on alle 100 mmHg ja/tai potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta.

Metoprololia ei saa antaa myöskään potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta ja systolinen verenpaine toistuvasti alle 100 mmHg (tutkittava ennen hoidon aloittamista).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän ja verisuonet

Beetasalpaajia kuten metoprololia ei saa käyttää, jos potilaalla on hoitamaton kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilaan tila on ensin vakautettava. Beetasalpaajat (myös metoprololi) heikentävät eteis-kammiojohtumista, joten niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on I asteen eteis-kammiokatkos (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalle kehittyy paheneva bradykardia (syketiheys alle 50–55 lyöntiä/min), annostusta on pienennettävä vähitellen tai hoito on lopetettava vähitellen (ks. kohta 4.3).

Sydäninfarkti

Jos potilaalla on sydäninfarkti ja hänen verenpaineensa laskee huomattavasti, metoprololihoito tulisi lopettaa ja potilaan hemodynaaminen tila ja sydänlihaskemian laajuus arvioida huolellisesti. Hemodynaamiikkaa voi olla tarpeen tarkkailla intensiivisesti, ja tarvittavat hoidot on aloitettava. Jos verenpaineen lasku liittyy merkittävään bradykardiaan tai eteis-kammiokatkokseen, hoidon tulisi tähdätä näiden tilojen korjaamiseen.

Maksan vajaatoiminta

Metoprololi läpikäy voimakkaan ensikierron maksametabolian ja eliminoituu lähinnä maksan kautta (ks. kohta 5.2). Maksan vajaatoiminta saattaa siis suurentaa metoprololin systeemistä hyötyosuutta ja pienentää kokonaispuhdistumaa, jolloin plasman metoprololipitoisuudet suurenevät.

Prinzmetalín angina

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

Bronkospasmeja aiheuttava sairaus

Yleisesti ottaen beetasalpaajia, kuten metoprololia ei pidä antaa potilaille, joilla on bronkospasmeja aiheuttava sairaus. Suun kautta annettu metoprololi on kuitenkin suhteellisen sydänselektiivistä, joten sitä voidaan käyttää varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea bronkospasmeja aiheuttava sairaus ja jotka eivät saa muilla sopivilla hoidoilla vastetta tai eivät siedä niitä. Beeta₁-selektiivisyys ei ole täydellistä, joten samalla on käytettävä beeta₂-agonistia ja metoprololiannos on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Diabeetikot

Metoprololin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on diabetes, etenkin, jos hän käyttää insuliinia tai tablettimuotoisia diabeteslääkkeitä (ks. kohta 4.5). Diabeetikoille on kerrottava, että beetasalpaajat kuten metoprololi saattavat peittää hypoglykemiaan liittyvät takykardiaoireet. Muut hypoglykemian oireet kuten huimaus ja hikoilu eivät kuitenkaan välttämättä vähene merkittävästi, ja hikoilu saattaa lisääntyä.

Ääreisvaltimoverenkierron häiriöt

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

Feokromosytooma

Jos potilaalla tiedetään tai epäillään olevan feokromosytooma, metoprololia on aina käytettävä yhdessä alfasalpaajan kanssa ja vasta alfasalpaajan aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.3).

Tyreotoksikoosi

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

Anestesia ja leikkaus

Jatkuvasti annettavaa beetasalpaajahoidoa ei pitäisi keskeyttää ennen suurta leikkausta. Sydämen huonompi reagointi adrenergisiin heijasteisiin saattaa suurentaa yleisanestesian ja kirurgisten toimenpiteiden riskejä. Jos metoprololihoitoa käyttävä potilas tarvitsee yleisanestesian, anestesia-ainetta on ilmoitettava beetasalpaajan käytöstä. Anestesia-aine on valittava niin, että sen sydämen toimintaa lamaava vaikutus on mahdollisimman vähäinen (ks. kohta 4.5). Jos beetasalpaajahoidon, esimerkiksi metoprololihoitoon, lopettamista pidetään aiheellisena ennen leikkausta, hoito on lopetettava vähitellen niin, että se päättyy täysin viimeistään 48 tuntia ennen yleisanestesiaa.

Äkillinen keskeyttäminen

Beetasalpaajahoidoa ei pidä keskeyttää äkillisesti. Jos hoito on tarkoitus lopettaa, se on tehtävä mahdollisuuksien mukaan asteittaisesti vähintään 2 viikon aikana siten, että annosta puolitetaan toistuvasti, kunnes pienin annos eli puolikas 23,75 mg:n depottabletti (= 11,875 mg metoprololisuksinaattia vastaten 12,5 mg:aa metoprololitartraattia) saavutetaan. Tätä pienintä annosta on käytettävä vähintään neljän päivän ajan ennen kuin hoito lopetetaan kokonaan. Jos potilaalle kehittyä oireita, annoksen pienentäminen on tehtävä hitaammin. Beetasalpaajien käytön lopettaminen äkillisesti voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa ja suurentaa sydäninfarktin ja äkkikuoleman riskiä.

Anafylaktiset reaktiot

Muiden aineiden aiheuttamat anafylaktiset reaktiot voivat olla erityisen vaikeita beetasalpaajia käyttävillä potilailla, eikä normaaleilla adrenaliinannoksilla välttämättä saavuteta vastetta. Beetasalpaajia kuten metoprololia on vältettävä mahdollisuuksien mukaan, jos potilas kuuluu anafylaksian riskiryhmään.

Varoitukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, fruktoosi-intoleranssi tai sakkaroosi-isomaltaasiipuutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Todetut yhteisvaikutukset, joiden vuoksi samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

Kalsiuminestäjät (laskimonsisäinen käyttö)

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

Huomioon otettavat yhteisvaikutukset (yhteisvaikutukset, jotka vaikuttavat metoprololiin):

Muut verenpainelääkkeet

Metoprololilla ja muilla verenpainelääkkeillä on yleensä additiivinen vaikutus verenpaineeseen. Potilaita tulee seurata huolellisesti, jos he käyttävät samanaikaisesti katekoliamiinivarastoja tyhjentäviä lääkkeitä, muita beetasalpaajia (koskee myös timololia sisältäviä silmätippoja) tai MAO:n

estäjiä. Lisäksi mahdollisesti merkitsevää verenpaineen nousua voi teoriassa esiintyä jopa 14 päivän ajan siitä, kun irreversibelin MAO:n estäjän samanaikainen käyttö on lopetettu.

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. Kinidiinin, tokainidin, prokaiinamidin, aimaliinin, amiodaronin, flekainidin, propafenonin ja disopyramidin kaltaiset rytmihäiriölääkkeet saattavat voimistaa metoprololin vaikutuksia syketiheyyteen 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 inhalaatioanestetit voivat korostaa beetasalpaajien sydäntoimintaa lamaavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n estäjät

Voimakkaat CYP2D6:n estäjät saattavat suurentaa plasman metoprololipitoisuuksia. Voimakas CYP2D6-toiminnan esto muuttaa potilaan fenotyyptään hitaan metaboloijan kaltaiseksi (fenokopiot, ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on siis noudatettava, jos voimakkaita CYP2D6:n estäjiä käytetään yhdessä metoprololin kanssa. Seuraavien lääkkeiden tiedetään estävän CYP2D6-toimintaa kliinisesti merkittävässä määrin: masennuslääkkeet kuten fluvoksamiini, fluoksetiini, sertraliini, paroksetiini, bupropioni, klomipramiini, desipramiini; psykoosilääkkeet kuten flufenatsiini, haloperidoli, tioridatsiini, klooripromatsiini, triflupromatsiini ja klooriprotikseeni; rytmihäiriölääkkeet kuten kinidiini ja propafenoni; retroviruslääkkeet kuten ritonaviiri; antihistamiinit kuten difenhydramiini; malaria-lääkkeet kuten hydroksiklorokiini ja kinidiini ja sienilääkkeet kuten terbinafiini. Amiodaronilla ja kinidiinillä (rytmihäiriölääkkeitä) on myös todennettu CYP2D6-estovaikutus.

Hydralatsiini

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

Seuraavat lääkevalmisteet saattavat heikentää metoprololin tehoa tai pienentää plasman metoprololipitoisuuksia

Alfa-adrenoreseptoriantagonistit

Ensimmäisen pratsosiini- tai doksatsosiiniannoksen 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.

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 lääkkeet voivat vaikuttaa plasman metoprololipitoisuuksiin. Esimerkiksi rifampisiini pienentää plasman metoprololipitoisuuksia.

Yhteisvaikutukset, jotka vaikuttavat muihin lääkkeisiin:

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 beetasalpaajahoidon voi liittyä hypoglykemioiden lisääntymistä tai pitkittymistä. Beetasalpaajat voivat myös heikentää sulfonyyliureoiden verensokeria alentavaa vaikutusta. Molempia vaikutuksia esiintyy harvemmin beeta₁-selektiivisiä lääkkeitä kuten metoprololia käytettäessä kuin epäselektiivisen beetasalpaajahoidon yhteydessä. Metoprololihoitoa käyttävien diabeetikkojen tilannetta on kuitenkin seurattava diabeteksen hyvän hoitotasapainon säilymisen varmistamiseksi (ks. kohta 4.4).

Lidokaiini

Metoprololi saattaa pienentää lidokaiinin puhdistumaa, jolloin lidokaiinin vaikutukset korostuvat.

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 Hedeelmällisyys, raskaus ja imeytys

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. 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 ja vastasyntyneelle. 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 beetasalpaajien merkkien ja oireiden varalta (esim. sydän- ja keuhkokomplikaatiot).

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

Imetys:

Metoprololin pitoisuus rintamaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin plasmasta havaittuihin pitoisuuksiin. Imeväiseen kohdistuvien haittavaikutusten riski vaikuttaisi olevan pieni, jos lääkettä käytetään terapeuttisina annoksina (hitaita metaboloijia lukuun ottamatta), mutta imeväistä on seurattava tarkasti beetasalpaajien merkkien varalta.

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

Ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä potilaan on tiedettävä, miten metoprololi vaikuttaa häneen, sillä metoprololihoitoon aikana voi esiintyä huimausta, väsymystä tai näön vioittumista (ks. kohta 4.8). Tällaiset vaikutukset saattavat voimistua, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia, sekä valmisteen vaihtamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Alla lueteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä, pääasiassa metoprololitartraattitablettien käytön yhteydessä. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä metoprololiin ei ole vahvistettu.

	Hyvin yleiset ≥ 1/10	Yleiset ≥ 1/100 ja <1/10	Melko harvinaiset ≥ 1/1000 ja <1/100	Harvinaiset ≥ 1/10,000 ja <1/1000	Hyvin harvinaiset <1/10,000 mukaan lukien yksittäiset raportit
Veri ja imukudos					trombosyto- penia, leukopenia
Umpieritys				piilevän <i>diabetes</i> <i>mellituksen</i> puhkeaminen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			painonnousu		
Psyykkiset haitat			masennus, uneliaisuus, unettomuus,	hermostuneisuus, jännittyneisyys	unohtelu tai huonomuistisuus,

			painajaiset		sekavuus, hallusinaatiot, persoonallisuuden muutokset (esim. mielialanvaihtelut)
Hermosto		huimaus, päänsärky	parestesiat	tietoisuuden tason lasku	
Silmät				näön vioittuminen, kuivat silmät, silmien ärtyminen, sidekalvotulehdus	
Kuulo ja tasapainoelin					tinnitus, kuulohäiriöt
Sydän		bradykardia, tasapainohäiriöt (joihin voi hyvin harvoin liittyä pyörtymisen, sydämentykytytys	sydämen vajaatoiminta, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, rintakipu	toiminnalliset sydänoireet, rytmihäiriöt, johtumishäiriöt	

Verisuonisto	huomattava verenpaineen lasku ja ortostaattinen hypotensio, joihin voi hyvin harvoin liittyä pyörtymisen	kylmät kädet ja jalat		katkokävelyn tai Raynaud'n ilmiön paheneminen	kuolio potilailla, joilla on ollut vaikeita ääreisverenkiertohäiriöitä ennen hoitoa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus rasiuksessa	bronkospasmit	nuha	
Ruoansulatuskanava		pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus		suun kuivuminen	makuhäiriöt, retroperitoneaalinen fibroosi (suhdetta metoprololiin ei ole vahvistettu tarkoin)
Maksa ja sappi				epänormaalit arvot maksan toimintakokeissa	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset			ihottuma (psoriaasityyppinen urtikaria ja dystrofiset ihomuutokset), lisääntynyt	hiustenlähtö	valoyliherkkyys reaktiot, psoriaasin pahentuminen, psoriaasin puhkeaminen,

			hikoilu		psoriaasityyppiset ihomuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihaskrampit		nivelkivut, lihasheikkous, niveltulehdus
Sukupuolielimet ja rinnat				impotenssi ja seksuaalisen halun häiriöt, <i>induratio penis plastica</i> (Peyronien tauti)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys		turvotus		

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”.

Hermosto

Sekavuus

Tutkimukset

Veren triglyseridiarvojen suureneminen, HDL-arvojen pieneneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Metoprololiyliannostuksen seurauksena voi olla 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. Hätätilanteissa 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 yliannos on otettu suun kautta, lääkettä 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 tehohoitoikäntöjen perusteella.

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

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, lisääntynyttä sydämen minuuttitulavuutta ja lisääntynyttä 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 $\leq 40\%$) 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].

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 ja jakautuminen

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. Vain pieni osa metoprololista, noin 5–10 %, sitoutuu plasman proteiineihin.

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

Depottabletti liukenee nopeasti, ja depotrakeet leviävät ruoansulatuskanavaan. Depotrakeista vapautuu metoprololia jatkuvasti 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (ks. Metabolia ja eliminaatio). Kun lääke annetaan kerran päivässä, metoprololin huippupitoisuudet plasmassa ovat noin kaksi kertaa alimpia pitoisuuksia suuremmat.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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 -maksaaentsyymien 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.

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.

Metoprololin farmakokinetiikka vanhuksilla ei eroa merkitsevästi farmakokinetikasta nuoremmilla henkilöillä. 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.

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

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

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettuja tietoja lukuun ottamatta kliinisen turvallisuuden kannalta relevantteja prekliinisiä tietoja ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

Lisäksi Metohexal 95 mg:
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PP-alumiini-läpipainopakkaukset ja PVC/aclar-alumiini-läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

HDPE-purkit
24 kuukautta

6.4 Säilytys

PP-alumiini-läpipainopakkaukset
Säilytä alle 25 °C.

PVC/aclar-alumiini läpipainopakkaukset
Säilytä alle 25 °C.

HDPE-purkit
Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PP-alumiini-läpipainopakkaukset
Pakkauskoot: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 90, 100 ja 112 depottablettia

PVC/aclar-alumiini läpipainopakkaukset
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 ja -tyyppejä ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

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

18.08.2017