

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

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

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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

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

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

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

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

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset

- Hypertensio
- Angina pectoris

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

#### 6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

- Hypertension hoito

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

Metoprolol Krka -depottabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten aamuisin. 23,75 mg:n tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. 47,5 mg:n, 95 mg:n ja 190 mg:n tabletit voi puolittaa vain nielemisen helpottamiseksi, mutta ei tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin. Metoprolol Krka -tabletteja (tai niiden puolikkaita) ei saa pureskella eikä murskata. Ne on otettava nesteen kera (vähintään puoli lasillista).

Samanaikaisesti nautittu ruoka ei vaikuta lääkeaineen hyötyosuuteen.

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

#### *Hypertensio*

47,5–95 mg metoprololisuksinaattia (50–100 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Jos 95 mg metoprololisuksinaattia (100 mg metoprololitartraattia) ei tuota hoitovastetta, hoitoon voidaan yhdistää jokin muu verenpainetta alentava lääke, mieluiten diureetti tai dihydropyridiiniyppinen kalsiuminestäjä, tai annosta voidaan suurentaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

#### *Angina pectoris*

95–190 mg metoprololisuksinaattia (100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Hoitoon voidaan tarpeen mukaan yhdistää jokin nitraatti.

#### *Sydämen rytmihäiriöt*

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

#### *Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä*

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

#### *Sydänperäisen kuoleman estohoito sydäninfarktin jälkeen*

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

#### *Migreenin estohoito*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verapamiilia ei saa antaa laskimoon potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa.

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

Prinzmetalnin anginaa sairastavilla potilailla rasisusrintakipukohtauksia voi esiintyä aiempaa useammin ja niiden kesto voi pidentyä alfareseptorivälitteisen vasokonstriktion seurauksena. Siksi näiden potilaiden ei pidä käyttää epäselektiivisiä beetasalpaajia. Selektiivisiä beeta<sub>1</sub>-salpaajia on käytettävä varoen.

Jos potilaalla on astma tai muu pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus, samanaikaisesti on annettava asianmukaista bronkodilataatiohoitoa. Beeta<sub>2</sub>-stimulanttien annoksen suurentaminen voi olla tarpeen.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

*Seuraavien lääkkeiden käyttöä on vältettävä Metoprolol Krka -hoidon aikana:*

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

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

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

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

*Amiodaroni:* Yhden tapauselostuksen perusteella amiodaronin ja metoprololin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vaikean sinusbradykardian. Amiodaronin puoliintumisaika on hyvin pitkä (noin 50 vuorokautta), joten yhteisvaikutuksia voi esiintyä vielä pitkään valmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Jos potilas käyttää samanaikaisesti metoprololia ja jotakin muuta beetasalpaajaa (esim. silmätipoina) tai MAO:n estäjää, häntä on seurattava tarkoin. Inhalaatioanesteesit tehostavat sydämen toimintaa lamaavaa vaikutusta beetasalpaajia käyttävillä potilailla. Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annoksen muuttaminen voi olla tarpeen beetasalpaajahoidon yhteydessä. Metoprololin pitoisuus plasmassa voi suurentua, jos samanaikaisesti käytetään simetidiiniä tai hydralatsiinia.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

Tietoja valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				trombosytopenia		
Psyykkiset häiriöt			masennus, painajaiset, unihäiriöt	muistin heikkeneminen, sekavuus, aistiharhat, hermostuneisuus, ahdistuneisuus		keskittymiskyvyn heikkeneminen
Hermosto	uupumus	huimaus, päänsär	parestesiat	makuhäiriöt		lihaskrampit

		ky				
Silmät				näköhäiriöt, silmien kuivuminen ja/tai ärtyminen		sidekalvont ulehduksen kaltaiset oireet
Kuulo ja tasapainoelin				tinnitus		
Sydän		raajojen ääreiso sien kylmyy s, bradyk ardia, sydäme ntykyty s	sydämen vajaatoimin nan ohimenevä pahenemin en, kardiogeeni nen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfark ti	AV-johtumisajan pidentyminen, rytmihäiriöt		kuolio potilailla, joilla on vaikea ääreisverisu onisairaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengen ahdistu s fyysise n aktiivis uuden yhteyde ssä	bronkospas mi potilailla, joilla on astma tai astmaoireit a			riniitti
Ruuansulatuselimistö		pahoinv ointi, vatsaki pu, oksente lu, ripuli, ummet us				suun kuivuminen
Maksa ja sappi				transaminaasien nousu		maksatuleh dus
Iho ja ihonalainen kudos			ihon yliherkkyys reaktiot	psoriaasin paheneminen, valoherkkyysrea ktiot, liihakiloilu, hiustenlähtö		
Luusto, lihakset ja sidekudos						nivelkipu
Sukupuolielimet ja rinnat				libidon ohimenevä heikentyminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			rintakipu, turvotus, painon			



### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Toksisuus

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

### Oireet

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

### Hoito

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

Jos aiheellista, mahahuuhtelu ja/tai aktiivihili.

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

Hypotensiota, sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja sokkia hoidetaan sopivalla volyymilisäyksellä, glukagoni-injektiolla (ja tarvittaessa sen jälkeen glukagoni-infuusiolla laskimoon), antamalla laskimoon lisämunuaisia stimuloivaa lääkettä, kuten dobutamiinia, ja kun tilaan liittyy verisuonien laajenemista, annetaan lisäksi annetaan alfa 1-reseptorien agonistia. Myös Ca<sup>2+</sup>-n antoa laskimoon voidaan harkita. Intubaatio ja ventilaatiohoito voivat olla tarpeen valmisteen usean eri käyttöaiheen vuoksi.

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

Bronkospasmi voidaan yleensä kumota keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

Metoprololi ei stimuloi beetareseptoreita, ja sen solukalvoja stimuloiva vaikutus on vähäinen. Beetasalpaajilla ei ole negatiivista inotrooppista eikä kronotrooppista vaikutusta.

Metoprololihoito heikentää katekoliamiinien vaikutusta fyysisen ja psyykkisen rasituksen aikana ja hidastaa siten sydämen syketiheyttä, pienentää sydämen minuuttitilavuutta ja laskee verenpainetta. Metoprololi ei estä normaalia fysiologista vasodilataatiota stressitilanteissa, joissa lisämunaisten adrenaliinineritys on tehostunut. Hoitoannoksina käytettynä metoprololi supistaa keuhkoputkien lihaksia vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat. Tämä helpottaa astmaa ja muita merkittäviä ahtauttavia keuhkosairauksia sairastavien potilaiden samanaikaista hoitoa metoprololilla ja beeta<sub>2</sub>-reseptoreita stimuloivilla lääkkeillä. Metoprololi vaikuttaa insuliinineritykseen ja hiilihydraattien metaboliaan vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat, joten myös diabeetikot voivat käyttää metoprololia. Metoprololi vaikuttaa epäselektiivisiä beetasalpaajia vähemmän hypoglykemian aiheuttamaan kardiovaskulaariseen reaktioon (esim. takykardia), ja verensokeripitoisuus normalisoituu nopeammin.

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

#### *Vaikutus kroonisessa sydämen vajaatoiminnassa*

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

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

Takyarytmian yhteydessä metoprololi estää tehostuneen sympaattisen aktiivisuuden vaikutuksia ja hidastaa siten sydämen syketiheyttä pääasiassa heikentämällä tahdistinsolujen automaatiota, mutta

myös pidentämällä supraventrikulaarista johtumisaikaa. Metoprololi pienentää uusintainfarktin ja sydänperäisen kuoleman riskiä, etenkin äkkikuoleman riskiä sydäninfarktin jälkeen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

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

### Pediatriset potilaat

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tablettiydin

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

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Propyleeniglykoli

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

23,5 mg: 32986

47,5 mg: 32987

95 mg: 32988

190 mg: 32989

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.11.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.3.2017