

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spesicor® DOS 95 mg ja 190 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Spesicor DOS 95 mg depottabletti on valkoinen tai melkein valkoinen pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 10 mm ja jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä A/mS. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin..

Spesicor DOS 190 mg depottabletti on valkoinen tai melkein valkoinen soikea tabletti (8,5 x 17 mm), jossa on samalla puolella jakouurre ja merkintä A/mY. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

- Hypertensio: verenpaineen alentaminen sekä kardiovaskulaarisen ennusteen parantaminen
- Angina pectoris
- Sydämen rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia
- Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen
- Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä
- Migreenin profylaktinen hoito
- Stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV, vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %) yhdistettynä muuhun sydämen vajaatoimintahoitoon; ACE:n estäjien, diureettien tai tarvittaessa glykosidien ohella (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

- Hypertensio

4.2. Annostus ja antotapa

Spesicor DOS tulisi ottaa kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Spesicor DOS -depottabletti niellään kokonaisuutena tai jaettuna sitä kuitenkaan pureskelematta tai murskaamatta. Tabletti on otettava nesteen kera (vähintään 1/2 lasillista).

Annokset sovitetaan seuraavien suuntaaviivojen mukaisesti:

Hypertensio	47,5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lievä tai
-------------	--

	kohtalainen hypertensio (tätä annosta ei ole mahdollista toteuttaa käyttämällä Spesicor Dos –depottabletteja vaan on käytettävä muuta sopivaa metoprololin depotvalmistetta). Annosta voidaan tarpeen mukaan suurentaa 95-190 mg:aan vuorokaudessa tai hoitoon voidaan yhdistää jokin muu verenpainetta alentava lääke. Hypertension pitkäaikaishoidossa metoprololin 95-190 mg:n vuorokausiannosten on todettu vähentävän verenpainetautipotilaiden kokonaiskuolleisuutta, myös äkkikuolemia, aivohalvauksia sekä sydänkohtauksia.
Angina pectoris	95-190 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa hoitoon voidaan yhdistää jokin muu sepelvaltimotautia hoitava lääke.
Rytmihäiriöt	95-190 mg kerran vuorokaudessa.
Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen	190 mg kerran vuorokaudessa. Pitkäaikaisessa oraalisisä hoidossa 190 mg:n vuorokausiannosten on osoitettu vähentävän kuoleman, myös äkkikuoleman, ja infarktin uusiutumisen riskiä (myös diabetes mellitus –potilailla).
Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä	95 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa 190 mg:aan vuorokaudessa.
Migreenin profylaktinen hoito	95-190 mg kerran vuorokaudessa.
Stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta	Spesicor DOS annos on yksilöllinen potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta joka on saatu tasapainoon muulla sydämen vajaatoimintahoidolla. NYHA toiminnalliseen luokkaan III-IV kuuluville potilaille suositeltava aloitusannos on 11,88 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan (tätä annosta ei ole mahdollista toteuttaa käyttämällä Spesicor Dos –depottabletteja vaan on käytettävä muuta sopivaa metoprololin depotvalmistetta). Annos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan vuorokaudessa toisen viikon aikana. NYHA toiminnalliseen luokkaan II kuuluville potilaille suositeltava aloitusannos on 23,75 mg kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen viikon ajan. Annoksen suurentamista kaksinkertaiseksi suositellaan kahden ensimmäisen viikon jälkeen. Annosta suurennetaan joka toinen viikko aina 190 mg:aan päivässä tai suurimpaan siedettyyn annokseen. Pitkäaikaishoidossa annostavoite tulisi asettaa 190 mg:aan vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. On suositeltavaa että hoitava lääkäri on perehtynyt stabiiliin oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jokaisen annoslisäyksen jälkeen potilaan tila tutkitaan huolella. Jos verenpaineen laskua esiintyy, voi olla tarpeen vähentää muun samanaikaisen lääkityksen annosta. Verenpaineen lasku ei välttämättä ole este metoprololin pitkäaikaiselle käytölle, mutta annosta tulee vähentää kunnes, potilaan tila on vakaa.

Heikentynyt munuaistentoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksakirroosipotilaille, koska vain pieni osa (5—10 %) metoprololista sitoutuu proteiineihin. Vakavan maksan vajaatoiminnan yhteydessä, esim. hoidettaessa oikovirtausleikkauksessa olleita potilaita, on annoksen pienentämistä harkittava.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Vähintään 6-vuotiaiden verenpainetautia sairastavien potilaiden suositeltu aloitusannos on 0,5 mg/kg Spesicor DOS-valmistetta (0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia) kerran vuorokaudessa. Lopullisen milligrammoina annettavan annoksen on oltava mahdollisimman lähellä laskettua annosta (mg/kg). Jos potilas ei reagoi 0,5 mg/kg:n annokseen, annosta voidaan suurentaa 1,0 mg/kg:n annokseen (0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia), mutta annos ei saa ylittää 50 mg:aa (47,5 mg metoprololisuksinaattia). Jos potilas ei reagoi 1,0 mg/kg:n annokseen, annosta voidaan suurentaa korkeintaan 2,0 mg/kg:n vuorokausiannokseen (1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia). Yli 200 mg:n (190 mg metoprololisuksinaattia) annoksia kerran vuorokaudessa annettuna ei ole tutkittu lasten ja nuorten hoidossa.

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole tutkittu. Siksi Spesicor DOS-valmistetta ei suositella tämän ikäisille lapsille.

4.3. Vasta-aiheet

II tai III asteen eteis-kammiokatkos: potilaat, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkopöhö, heikentynyt verenvirtaus tai hypotensio) ja potilaat, joilla on jatkuva tai jaksottainen sydämen lihassupistusta voimistava hoito (beeta-reseptori agonismi); selvä kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia, sick sinus –oireyhtymä (ellei käytössä ole pysyvä tahdistin), kardiogeeninen sokki, vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.

Metoprololia ei tule antaa epäillyn akuutin sydäninfarktin yhteydessä, jos pulssi on alle 45 lyöntiä minuutissa, PQ -aika on > 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine < 100 mmHg.

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle, muille beetasalpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon (i.v.) verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä.

Beetasalpaajia on annettava astmaatikoille varoen. Jos astmaatikko käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaatioina) ja aloittaa metoprololi-hoidon, beeta₂-agonistin annos tulee tarkistaa ja tarvittaessa suurentaa. Spesicor DOS -hoito vaikuttaa beeta₂-reseptoreihin kuitenkin vähemmän kuin beeta₁-selektiivisten beetasalpaajien perinteiset tablettimuodot.

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita, mutta Spesicor DOS -hoidon aiheuttamina nämä ovat epätodennäköisempiä kuin käytettäessä beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja ja selvästi pienempi kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia.

Häiriö eteis-kammiojohtumisessa pahenee hyvin harvoin Spesicor DOS -hoidon aikana (mahdollinen eteis-kammiokatkos).

Jos potilaalle kehittyy lisääntyvästi bradykardiaa, tulee Spesicor DOS –annosta pienentää tai lopettaa hoito asteittain.

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

Kun metoprololia määrätään feokromosytoomapotilaalle, tulee potilaan käyttää samanaikaisesti alfa-salpaajaa.

Beetasalpaajahoido voi mahdollisesti peittää tyreotoksikoosin oireita.

Beetasalpaajat voivat pahentaa psoriasista tai aiheuttaa sen puhkeamisen.

Beetasalpaajahoitoa ei tule lopettaa äkillisesti. Jos hoito lopetetaan, on se mahdollisuuksien mukaan tehtävä asteittain vähintään kahden viikon aikana vähentäen annosta puoleen stabiileille potilaille kunnes 47,5 mg:n tablettiannos on vähennetty ½ tabletin annokseen. Tätä saavutettua annosta tulisi käyttää vähintään neljän päivän ajan ennen kuin lääkitys lopetetaan kokonaan. Jos potilaalla ilmenee oireita, annosta tulisi pienentää hitaammin. Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa ja lisätä sydänkohtauksen ja äkkikuoleman riskiä.

Ennen leikkausta nukutuslääkärille tulee ilmoittaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella. Lukuun ottamatta sydänleikkaukseen tulevia potilaita, tulee välttää suuriannoksisen metoprololihoiton äkillistä aloittamista, koska siihen liittyy bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia. Ne voivat johtaa kuolemaan, jos potilaalla on suuri kardiovaskulaaririski.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla saattaa anafylaktinen sokki ilmetä voimakkaampana. Adrenaliinihoito ei beetasalpaajia käyttävillä potilailla aina anna odotettua terapeutista vaikutusta.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Metoprololi on CYP2D6-isoentsyymin metaboliininen substraatti. CYP2D6-isoentsyymin välityksellä metaboloituvat tai sen toimintaa estävät lääkeaineet voivat vaikuttaa metoprololin pitoisuuteen plasmassa. Näitä ovat mm. eräät rytmihäiriölääkkeet (esim. flekainidi, amiodaroni, kinidiini, propafenoni), difenhydramiini (antihistamiini), simetidiini (H₂-reseptoriantagonisti), eräät serotoniinin takaisinoton estäjät (esim. paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini), monet trisykliset mielialälääkkeet, monet neuroleptit, COX-2 estäjä selekoksibi sekä ja terbinafiini.

Rifampisiini saattaa vähentää ja alkoholi sekä hydraalatsiini saattavat nostaa metoprololipitoisuutta plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää samanaikaisesti sympaattisen hermoston salpaajia, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAOn estäjiä, tulee hänen tilaansa tarkkailla huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinilääkitys keskeytetään, tulee beetasalpaajalääkitys silloin lopettaa useita päiviä aikaisemmin.

Mahdollisia negatiivisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia tulee tarkkailla huolellisesti, kun metoprololia annetaan yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä.

Beetasalpaajat voivat lisätä rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiinin ja amiodaronin) negatiivisia inotrooppisia ja dromotrooppisia vaikutuksia.

Digitalisglykosidit yhdistettynä beetasalpaajiin voivat pidentää AV-johtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardiaa.

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

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

Adrenaliinihoito ei beetasalpaajia käyttävillä potilailla aina anna odotettua vaikutusta. Kun adrenaliinia annetaan beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle tietyissä olosuhteissa, kardioselektiiviset beetasalpaajat

vaikuttavat verenpaineen säätelyyn huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Oraalisten sokeritautilääkkeiden annostusta täytyy mahdollisesti muuttaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kuten useimpia lääkkeitä, ei myöskään Spesicor DOS –depottabletteja tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Kuten kaikki verenpainelääkkeet, myös beetasalpaajat saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. bradykardiaa) sikiölle, vastasyntyneelle ja imeväiselle. Beetasalpaajat yleisesti vähentävät istukan perfuusiota, johon liittyy kasvun hidastuminen, kohdunsisäinen kuolema, keskenmeno ja liian aikainen synnytys. Tämän vuoksi suositellaan sopivaa äidin ja sikiön seuranta raskaina oleville naisille, joita hoidetaan metoprololilla.

Metoprololia erittyy äidinmaitoon, mutta tavanomaisia terapeutisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee tietää ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, miten Spesicor DOS vaikuttaa häneen, koska metoprololihoitoon aikana voi ilmaantua huimausta ja väsymistä.

4.8. Haittavaikutukset

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

Haittatahtumien esiintyvyys on määritelty seuraavasti:
hyvin yleiset >1/10, yleiset >1/100 ja <1/10, melko harvinaiset >1/1000 ja <1/100, harvinaiset >1/10000 ja <1/1000, hyvin harvinaiset <1/10000 mukaan lukien yksittäiset raportit.

Sydän	
Yleiset	bradykardia, sydämentykytys
Melko harvinaiset	sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, sydänperäinen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti*, I asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, prekordiaaliset kivut
Harvinaiset	Sydämen toimintahäiriöt, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleiset	tasapainohäiriöt (joihin joissakin yksittäistapauksissa liittyy pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat
Hyvin harvinaiset	Kuoliot potilailla, joilla on ennen hoitoa ollut vakavia ääreisverenkierron häiriöitä
Hermosto	
Hyvin yleiset	väsymys
Yleiset	heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinaiset	parestesiat, lihaskouristukset
Hyvin harvinaiset	makuhäiriöt
Ruuansulatuselimistö	
Yleiset	pahoinvointi, vatsakivut, ripuli, ummetus
Melko harvinaiset	oksentelu
Harvinaiset	suun kuivuus
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	trombosytopenia

Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin harvinaiset	artralgia
Maksa ja sappi	
Harvinaiset	poikkeavuudet maksan toimintakokeen arvoissa
Hyvin harvinaiset	maksatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinaiset	painon nousu
Psyykkiset haitat	
Melko harvinaiset	masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset
Harvinaiset	hermostuneisuus, jännittyneisyys, impotenssi ja muut seksuaaliset häiriöt
Hyvin harvinaiset	muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	hengenahdistus rasiuksessa
Melko harvinaiset	bronkospasmi
Harvinaiset	riniitti
Silmät	
Harvinaiset	näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Hyvin harvinaiset	korvien soiminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	ihottuma,(psoriaasityyppinen urtikaria ja dystrofiset iholeesiot), lisääntynyt hikoilu
Harvinaiset	hiustenlähtö
Hyvin harvinaiset	valoyliherkkyys, psoriaasin paheneminen

* Lumelääkkeeseen verrattuna 0,4 % yleisempi tutkimuksessa, johon osallistui 46 000 akuuttia sydäninfarktia sairastavaa potilasta. Sydänperäisen sokin yleisyys oli 2,3 % metoprololiryhmässä ja 1,9 % lumelääkeryhmässä tutkimuksen alaryhmän potilailla, joiden sokkiriski-indeksi oli matala. Sokkiriski-indeksi perustui absoluuttiseen sokin riskiin kullakin yksittäisellä potilaalla ja se saatiin iästä, sukupuolesta, aikaviiveestä, Killip-luokasta, verenpaineesta, sydämen sykkeestä, EKG-poikkeavuudesta ja aiemmin todetusta hypertensiosta. Matalan sokkiriskin potilasryhmä vastaa potilaita, joille metoprololia suositellaan käytettäväksi akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Yliannostuksen oireita voivat olla hypotensio, sydämen vajaatoiminta, bradykardia, bradyarytmia, sydämen johtumishäiriöt ja bronkospasmi.

Hoito

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

Jos on aihetta, hoitona voidaan käyttää myös mahahuuhtelua ja/tai lääkeliitä.

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

Hypotensiota, sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja sokkia hoidetaan sopivalla volyyminlisäyksellä, 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 alfa1-reseptorien agonistia. Myös Ca^{2+} :n antoa laskimoon voidaan harkita.

Bronkospasmi voidaan yleensä kumota keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat; ATC-koodi: C07AB02.

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli metoprololi salpaa sydämen beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan beeta₂-reseptorien salpaamiseen.

Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabilisoiva vaikutus, eikä sillä ole osittaista agonistivaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydämeen kohdistuvaa agonistista vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttivolyymin ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta. Jos endogeeniset adrenaliinipitoisuudet ovat suuret, metoprololi vaikuttaa verenpaineen säätelyyn vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Spesicor DOS -depottabletteja käytettäessä metoprololipitoisuus plasmassa ja teho ovat tasaisemmat (beeta₁-salpaus) 24 tunnin aikana kuin beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja käytettäessä.

Koska plasman lääkeainepitoisuudessa ei ole selviä huippuja, kliininen beeta₁-selektiivisyys on parempi kuin käytettäessä perinteisiä beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajatabletteja. Lisäksi pitoisuushuippuihin liittyvää haittavaikutusten riskiä (esim. bradykardia ja raajojen väsyminen) ei esiinny juuri lainkaan.

Tarvittaessa metoprololia voidaan antaa yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on obstruktiivisen keuhkosairauden oireita. Kun metoprololia annetaan terapeuttisina annoksina yhdessä beeta₂-agonistin kanssa, metoprololi vaikuttaa beeta₂-välitteiseen bronkodilataatioon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololin vaikutus insuliinin vapautumiseen ja hiilihydraattimetaboliaan on pienempi kuin epäselektiivisten beetasalpaajien.

Metoprololihoito vaikuttaa hypoglykemian aiheuttamiin sydän- ja verisuonireaktioihin vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa jonkin verran lisätä triglyseridien määrää ja vähentää vapaita rasvahappoja veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen pientymistä, vaikkakin vähemmän kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Useita

vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot pienenevät kuitenkin merkittävästi metoprololihoiton jälkeen.

Elämänlaatu pysyy ennallaan tai parantuu metoprololihoiton aikana.

Elämänlaadun on todettu parantuvan hoidettaessa metoprololilla potilaita, joilla on idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia, sekä sydäninfarktin jälkeen. Spesicor DOS hoidon on todettu parantavan elämänlaatua potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Neljän viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui 144 (6–16-vuotiasta) pääasiassa essentiaalista hypertensiota sairastavaa pediatria potilasta, Spesicor DOS-valmisteen osoitettiin alentavan systolista verenpainetta 5,2 mmHg annoksella 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg annoksella 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) ja 6,3 mmHg annoksella 2,0 mg/kg ($p = 0,049$), kun enimmäisannos oli 200 mg/vrk, verrattuna lumelääkkeellä saavutettuun 1,9 mmHg:n laskuun. Diastolisen verenpaineen suhteen vastaavat todetut laskut olivat 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0,280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) ja 2,1 mmHg. Verenpaineen laskussa ei havaittu selvää eroa iän, Tannerin asteikon mukaisen kehitysvaiheen tai rodun mukaan.

Vaikutus kohonneeseen verenpaineeseen

Metoprololi alentaa kohonnutta verenpainetta sekä potilaan ollessa seisaalla että makuulla.

Metoprololi saattaa hoidon alussa aiheuttaa muutaman tunnin kestävästä, kliinisesti merkityksetöntä ääreisverisuonivastuksen lisääntymistä. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastus saattaa vähentyä valtimosuonten palautuvan hypertrofian vuoksi. Pitkäaikaishoidossa metoprololin on osoitettu myös vähentävän vasemman kammion hypertrofiaa ja parantavan vasemman kammion diastolista toimintaa ja kammion täyttymistä.

Neljä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin 144 :lle korkeaa verenpainetta sairastavalle lapselle (6-16 -vuotiaita) metoprololi annoksella 1,0-2,0 mg/kg laski lumekorjattua systolista verenpainetta keskimäärin 4-6 mmHg. Diastolisen verenpaineen lumekorjattu lasku 2,0 mg/kg annoksella oli keskimäärin 5 mmHg. Selviä eroja verenpaineen laskussa ei todettu iän, Tannerin luokituksen tai rodun suhteen.

Lievää tai kohtalaista hypertensiota sairastavilla potilailla metoprololin on todettu vähentävän sydänsairauksista johtuvaa kuoleman riskiä pääasiassa siksi, että kardiovaskulaarikuoleman, fataalin ja ei-fataalin sydäninfarktin sekä aivohalvauksen riski vähenee.

Vaikutus angina pectorikseen

Angina pectoris -potilailla metoprololin on osoitettu vähentävän sekä rintakipukohtausten että kivuttomien iskeemisten kohtausten määrää, kestoja ja vakavuutta sekä parantavan fyysistä toimintakykyä.

Vaikutus sydämen vajaatoimintaan

Metoprololin on todettu parantavan ennustetta ja vähentävän sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta johtuvien sairaalahoitokertojen määrää potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnasta johtuvia oireita (NYHA II-IV) ja joilla on alentunut ejektiofraktio ($\leq 40\%$). Metoprololihoito paransi myös ejektiofraktiota, vähensi vasemman kammion diastolista ja systolista tilavuutta, paransi NYHA luokkaa ja lisäsi elämänlaatua.

MERIT HF -tutkimuksessa (3991 potilasta) sydämen vajaatoiminnan peruslääkitykseen; diureettiin, ACE-estäjään tai ACE-estäjiä sietämättömille hydralatsiiniin, pitkävaikutteiseen nitraattiin tai angiotensiini-II-reseptori antagonistiin ja tarvittaessa glykosidiin yhdistettiin metoprololihoito.

Seurantajakson aikana ilmaantuneet päätapahtumat potilasvuotta kohden on esitetty alla olevassa taulukossa.

Päätetapahtuma	Plasebo	Metoprololi
-----------------------	----------------	--------------------

Kokonaiskuolleisuus	10,8 %	7,3 %
Kokonaiskuolleisuus ja sairaalahoidon tarve	46,4 %	40,1 %
Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	11,2 %	7,0 %

Vaikutus sydämen rytmiin

Jos potilaalla ilmenee supraventrikulaarista takykardiaa tai eteisvärinää sekä kammioisälyöntejä, metoprololia voidaan käyttää pulssin säätelyyn.

Vaikutus sydäninfarktiin

Jos potilaalla on epäilty tai todettu sydäninfarkti, metoprololi vähentää kuolleisuutta pääasiassa siksi, että äkkikuoleman riski vähenee. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan metoprololin kammioarytmioita estävästä vaikutuksesta. Kammiovärinää estävän vaikutuksen uskotaan perustuvan kahteen mekanismiin. Metoprololi vaikuttaa vagukseen aivotasolla ja sen kautta sydämen sähköiseen stabiiliteettiin. Lisäksi metoprololi vähentää sympatikuksen iskeemistä vaikutusta, jolloin supistuvuus, syketaajuus ja verenpaine muuttuvat suotuisasti. Sekä varhainen että myöhäinen interventio vähentää jo ennestään jotakin sydänsairautta potevien riskipotilaiden ja diabetes mellitus -potilaiden kuolleisuutta.

Metoprololin on myös todettu vähentävän ei-fataalien infarktien uusiutumisen riskiä.

Vaikutus sydämentykytykseen

Metoprololia voidaan käyttää sydämen toimintahäiriöihin liittyvän sydämentykytyksen hoitoon.

Vaikutus migreeniin

Metoprololia voidaan käyttää migreenin estohoitoon.

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otetun annoksen jälkeen Spesicor DOS imeytyy täydellisesti. Koska metoprololilla on laaja ensi kierron metabolia, suun kautta otetun kerta-annoksen hyötyosuus on noin 50 %. Depottablettien hyötyosuus on noin 20-30 % pienempi kuin perinteisten tablettien, millä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta kliiniseen tehoon, koska sydämen lyöntitiheyttä arvioitaessa AUEC-arvot (vaikutuskuvaajan alaiset alat) ovat samat kuin perinteisiä tabletteja käytettäessä. Metoprololista sitoutuu plasmaproteiineihin vain pieni osa: noin 5-10 %. Jokainen Spesicor DOS -depottabletti sisältää lukuisia hitaasti liukenevia metoprololisuksinaattirakeita. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumisnopeutta.

Depottabletti hajoaa nopeasti, ja depotrakeet leviävät ruoansulatuskanavaan ja vapauttavat metoprololia tasaisesti noin 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (katso metabolia ja eliminaatio). Näin ollen metoprololin pitoisuus plasmassa pysyy tasaisena 24 tunnin annosvälin aikana. Fysiologiset tekijät, kuten pH ja peristaltiikka, eivät vaikuta metoprololin vapautumisnopeuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa pääasiassa CYP2D6-isoentsyymin kautta. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu mitään kliinisesti merkittävää beetasalpaavaa vaikutusta.

Yli 95 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana, yksittäisissä tapauksissa jopa 30 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 3,5 tuntia (ääriarvot 1 ja 9 tuntia). Kokonaispuhdistumanopeus on noin 1 litra/min.

Vanhuksilla metoprololin farmakokineetiikka ei poikkea merkittävästi nuorempien potilaiden farmakokineetikasta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen hyötyosuus ja metoprololin eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien erittyminen sen sijaan on tavallista vähäisempää. Merkittäviä metaboliittikertymiä on todettu potilailla, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on

alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittikertymä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpaavaa vaikutusta.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska vain pieni osa metoprololista sitoutuu proteiineihin. Jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen oikovirtaus, metoprololin hyötyosuus saattaa kuitenkin lisääntyä ja kokonaispuhdistuma vähentyä. Portokavaalianastomoosipotilailla kokonaispuhdistuma on noin 0,3 litraa/min ja AUC-arvot noin kuusi kertaa suuremmat kuin terveillä henkilöillä.

Verenpainetautiä sairastavien 6–17-vuotiaiden pediatrien potilaiden farmakokineettinen metoprololiprofiili on samanlainen kuin aikuisilla aiemmin kuvattu farmakokinetiikka. Suun kautta otetun metoprololin näennäinen puhdistuma (CL/F) suureni lineaarisesti suhteessa kehon painoon.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Etyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, parafiini, makrogoli, silikonidioksidi, natriumstearyylifumaraatti ja titaanidioksidi (E 171).

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Huoneenlämmössä (alle 30 °C).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Spesicor DOS 95 mg: 28 ja 98 tabletin läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al) ja 100 tabletin muovitölkki (HDPE), muovikansi (PP)

Spesicor DOS 190 mg: 98 tabletin läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al) ja 100 tabletin muovitölkki (HDPE), muovikansi (PP)

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co.
Cork
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Spesicor DOS 95 mg: 10476

Spesicor DOS 190 mg: 10477

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Spesicor DOS 95 mg ja 190 mg: 31.5.1991 / 13.9.1995 / 31.7.2000 / 9.6.2005 / 29.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2018