

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

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

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

95 mg:

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret
Hypertension hoito

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

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

Annoksen sovittaminen on tehtävä seuraavien suuntaviivojen mukaisesti:

Hypertensio

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

Angina pectoris

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

Sydämen rytmihäiriöt

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

Estohoito sydäninfarktin jälkeen

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

Toiminnallisista sydänhäiriöistä johtuva sydämentykytys

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

Migreenin estohoito

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

Stabiili, oirehtiva sydämen vajaatoiminta

Metoprololisuksinaattiannos on yksilöllinen potilaille, joilla stabiili, oirehtiva sydämen vajaatoiminta on hallinnassa jollakin muulla sydämen vajaatoimintalääkkeellä. NYHA III–IV -potilaille suositeltu aloitusannos on 11,88 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 12,5 mg:aa metoprololitartraattia) kerran

vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Vuorokausiannos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 25 mg:aa metoprololitartraattia) toisella viikolla. NYHA II – potilaille suositeltu aloitusannos on 23,75 mg metoprololisuksinaattia (vastaten 25 mg:aa metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden viikon ajan. Annoksen kaksinkertaistamista suositellaan ensimmäisten kahden viikon jälkeen. Annosta suurennetaan joka toinen viikko enintään 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. Pitkäaikaishoidossa annostavoite tulee asettaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaten 200 mg:aa metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. On suositeltavaa, että hoitava lääkäri on perehtynyt stabiiliin oirehtivan sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti aina annoksen suurentamisen jälkeen. Jos potilaan verenpaine laskee, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden annosta voidaan joutua pienentämään. Verenpaineen lasku ei välttämättä ole este metoprololin pitkäaikaiskäytölle, mutta annosta on pienennettävä, kunnes potilaan tila vakiintuu.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Hypertensio

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

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

Annosmuutokset tai hoidon lopettaminen

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Metohexal on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys metoprololille ja samankaltaisille johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- 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 alle 50 lyöntiä/min levossa ennen hoitoa)
- sairas sinus -oireyhtymä lukuun ottamatta potilaita, joilla on pysyvä sydämentahdistin
- kardiogeeninen sokki
- korkean asteen sinus-eteiskatkos
- vaikea ääreisvaltimosairaus
- hypotensio (systolinen < 90 mmHg)
- metabolinen asidoosi
- vaikea astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus
- MAO:n estäjien (paitsi MAO-B:n estäjien) samanaikainen käyttö.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

E erityisen tarkkaa lääkärinseuranta vaaditaan seuraavissa tilanteissa:

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

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

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

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

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

Anafylaktisen sokin kulku on vaikeampi beetasalpaajia käyttävillä potilailla.

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

- epästabiili sydämen vajaatoiminta, NYHA IV (potilailla hypoperfuusio, hypotensio ja/tai keuhkoedeema)
- akuutti sydäninfarkti ja epästabiili angina pectoris edeltävien 28 päivän aikana
- munuaisten vajaatoiminta
- maksan vajaatoiminta
- yli 80 vuoden ikä
- alle 40 vuoden ikä
- hemodynaamisesti merkittävät sydämen läppäviat
- obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia
- sydänleikkauksen aikana tai sen jälkeen metoprololihoitoa edeltävien 4 kuukauden aikana.

Metoprololin käyttö voi aiheuttaa positiivisia tuloksia dopingtesteissä.

Bradykardia

Kokemukset beetasalpaajien samanaikaisesta käytöstä fingolimodin kanssa ovat rajallisia. Koska myös fingolimodihoidon aloitus on yhteydessä sydämen sykkeen hidastumiseen, beetasalpaajien samanaikainen käyttö fingolimodihoitoa aloitettaessa voi aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa ja sydämen johtumiskatkoksen.

Sydämen sykkeeseen kohdistuvan mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi fingolimodihoitoa ei saa aloittaa potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti beetasalpaajilla (ks. myös kohta 4.5).

Tällaisilla potilailla fingolimodihoitoa on harkittava vain, jos odotettavissa olevat hyödyt ylittävät mahdolliset riskit. Jos fingolimodihoitoa harkitaan, ennen hoidon aloitusta on konsultoitava kardiologia vaihtamisesta lääkevalmisteseen, joka ei hidasta sydämen sykettä. Jos sydämen sykettä hidastavaa lääkitystä ei voida lopettaa, kardiologia on konsultoitava ensimmäiseen annokseen liittyvästä seurannasta; vähintään yön yli kestävää pidennettyä seuranta suositellaan (ks. myös kohta 4.5).

Prinzmetalin angina

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

Okulomukokutaaninen oireyhtymä

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

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).

Tyreotoksikoosi

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

Metohexal sisältää sakkaroosia, glukoosia ja laktoosia

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus metoprololiin

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

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

Seuraavat lääkevalmisteet voivat voimistaa metoprololin vaikutusta tai suurentaa plasman metoprololipitoisuuksia

Kalsiuminestäjät (laskimonsisäinen käyttö)

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

Kalsiuminestäjät (suun kautta)

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

Rytmihäiriölääkkeet

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

Nitroglyseriini

Nitroglyseriini saattaa korostaa metoprololin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Sfingosini-1-fosfaattireseptorin modulaattorit

Beetasalpaajien ja muiden sydämen sykettä hidastavien lääkevalmisteiden kuten sfingosini-1-fosfaattireseptorin modulaattorien (esim. fingolimodi) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sydämen sykettä madaltavan additiivisen vaikutuksen. Sydämen sykkeeseen kohdistuvan mahdollisen additiivisen vaikutuksen vuoksi fingolimodihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joita hoidetaan beetasalpaajilla (ks. kohta 4.4). Jos fingolimodihoitoa harkitaan tällaisille potilaille, ennen hoidon aloitusta on konsultoitava kardiologia vaihtamisesta lääkevalmisteeseen, joka ei hidasta sydämen sykettä, tai hoidon aloituksen asianmukaisesta seurannasta; vähintään yön yli kestävää pidennettyä seurantaa suositellaan, mikäli sydämen sykettä alentavaa lääkitystä ei voida lopettaa.

Aldesleukiini

Beetasalpaajien ja aldesleukiinin samanaikainen käyttö voi voimistaa hypotensiivistä vaikutusta.

Yleisanestesia-aineet

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

Hydralatsiini

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

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.

Seuraavat lääkevalmisteet voivat heikentää metoprololin vaikutusta tai pienentää plasman metoprololipitoisuuksia

Sympatomimeetit

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

Tulehduskipulääkkeet

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

Maksaentsyymejä indusoivat lääkkeet

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

Metoprololin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Antiadrenergiset aineet

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

Diabeteslääkkeet ja insuliini

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

Lidokaiini

Metoprololi saattaa pienentää lidokaiinin puhdistumaa, jolloin lidokaiinin vaikutukset korostuvat.

Nifedipiini

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

Verapamiilin tai diltiatseemin kaltaiset kalsiuminestäjät tai rytmihäiriölääkkeet

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

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

Metoprololin ja rytmihäiriölääkkeiden kardiodepressiiviset vaikutukset voivat olla additiivisia.

Torajyväalkaloidi

Samanaikainen käyttö beetasalpaajien kanssa voi voimistaa torajyväalkaloidien verisuonia supistavaa vaikutusta.

Dipyridamoli

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

Alkoholi

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Naisten tulisi ilmoittaa todetusta raskaudesta lääkärille viipymättä. Metoprololin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia ja käytöstä raskaana oleville naisille on saatavana vain rajoitettuja tietoja. Käytön turvallisuudesta ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana ihmisillä ei ole kokemusta. Kun metoprololia on käytetty viimeisen raskauskolmanneksen aikana, vastasyntyneillä ei ole toistaiseksi havaittu vaurioita noin 100 äiti-lapsiparin tarkastelussa. Sen vuoksi metoprololia saa käyttää raskauden aikana vain, jos sitä tarvitaan selvästi.

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Metoprololi läpäisee istukan, ja sen pitoisuus rintamaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin plasmasta havaittuihin pitoisuuksiin. Syntymähetkellä äidin ja lapsen seerumin pitoisuudet ovat verrattavissa. Metoprololin pitoisuus rintamaidossa on noin kolminkertainen verrattuna äidin seerumin pitoisuuteen. Jos metoprololia otetaan 200 mg vuorokaudessa, metoprololia vapautuu maitoon noin 225 mikrog/litra. Kliinisisissä tutkimuksissa tämän metoprololimäärän ei havaittu aiheuttavan beetasalpauksen merkkejä imeväisille. Imetettävään vauvaan kohdistuvien haittavaikutusten riski vaikuttaisi olevan pieni, jos lääkevalmistetta käytetään terapeuttisina annoksina (hitaita metaboloijia

lukuun ottamatta), mutta imeväistä on seurattava tarkasti beetasalpauksen merkkien varalta. Metoprololisuksinaattia ei pidä käyttää imetyksen aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten raportoinnissa käytetään seuraavia yleisyysluokkia: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleiset $\geq 1/10$	Yleiset $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinaiset $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Harvinaiset $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$	Hyvin harvinaiset $< 1/10\ 000$	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Veri ja imukudos					trombo- sytopenia, leukopenia	
Aineen- vaihunta ja ravitsemus			painonnousu			
Psyykkiset häiriöt			masennus, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus, unettomuus, painajaiset	hermostuneisuus, ahdistuneisuus	unohtelu tai huonomuistisuus, sekavuus, hallusinaatiot, persoonallisuuden muutokset (esim. mielialanvaihtelut)	
Hermosto	väsymys	huimaus, päänsärky	parestesiat		makuuainhäiriöt	
Silmät				näön vioittuminen, silmiä ärtäminen, kyynelnesteen erityksen väheneminen		

				(huomioitava piilolinsien käytössä), sidekalvotulehdus		
Kuulo ja tasapainoelin					tinnitus, kuulohäiriöt	
Sydän		bradykardia, sydämentykytys, kylmyyden tunne raajoissa	sydämen vajaatoiminnan oireiden tilapäinen paheneminen ja ääreisosien turvotus, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, rintakipu, kardiogeeninen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti	toiminnalliset sydänoireet, rytmihäiriöt, johtumishäiriöt		
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio, johon voi hyvin harvoin liittyä pyörtyminen			kuolio potilailla, joilla on ollut vaikeita ääreisverenkiertohäiriöitä ennen hoitoa	katkokävelyn tai Raynaud'n ilmiön paheneminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus rasituksessa alttiilla potilailla (esim. astmapotilailla)	bronkospasmit	nuha		
Ruoansulatuselimistö		ohimenevät ruoansulatuskanavan vaivat kuten pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus	oksentelu	suun kuivuminen		
Maksa ja sappi				epänormaalit arvot maksan	hepatiitti	

				toimintako- keissa		
Iho ja ihonalainen kudos			ihoreaktiot kuten punoitus tai kutina sekä ihottuma (esim. psoriaasityy- ppinen dermatoosi ja dystrofiset ihomuutokse- t), lisääntynyt hikoilu	hiustenlähtö	valoyliherkk- yysreaktiot, joissa ihottuma ilmaantuu valolle altistumisen jälkeen, psoriaasin pahentumine- n, psoriaasin puhkeamine- n	
Luusto, lihakset ja sidekudos			lihaskrampit		nivelkivut, lihasheikkou- s	
Sukupuoli- elimet ja rinnat				impotenssi ja seksuaalisen halun häiriöt, <i>induratio penis plastica</i> (Peyronien tauti)		

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

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

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

Tutkimukset

Veren triglyseridiarvojen suureneminen ja HDL-arvojen pieneneminen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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

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

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

Hoito

Sairaalahoito on tarpeen, yleensä teho-osastolla: Sydämen toimintaa, verikaasuja ja muita veriarvoja on seurattava jatkuvasti. Häätötilanteissa 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, lääkevalmistetta pyritään poistamaan ruoansulatuskanavasta oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla (jos metoprololin ottamisesta on kulunut enintään 4 tuntia) ja/tai lääkehiilellä. Hemodialyysi ei todennäköisesti nopeuta metoprololin eliminaatiota hyödyllisessä määrin.

Muita kliinisiä oireita on hoidettava oireenmukaisesti modernien tehohoitokäytäntöjen perusteella.

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

Hypotensiota, akuuttia sydäninfarktia ja sokkia voidaan hoitaa asianmukaisilla volyyymia lisäävillä aineilla, glukagoni-injektiolla (jonka jälkeen annetaan tarvittaessa glukagoni-infuusio) ja laskimoon annettavilla sympatomimeeteillä kuten dobutamiinilla (olemassaolevan vasodilataation yhteydessä yhdessä adrenergisiä alfa-1-reseptoreita salpaavan lääkeaineen kanssa). Myös kalsiumionien antoa laskimoon voidaan harkita.

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi C07AB02

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

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

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

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

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

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

Vaikutus sydämen vajaatoimintaan

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

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

Kardiogeenisen sokin suhteellinen esiintymistiheys COMMIT-tutkimuksessa eri potilasryhmissä:

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Iäkkäät

Metoprololin farmakokinetiikka vanhuksilla ei eroa merkitsevästi farmakokinetiikasta nuoremmilla henkilöillä.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaukset:
18 kuukautta

HDPE-purkit:
2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

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

HDPE-purkit:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

27.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETSNAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 9,31 mg sackaros, upp till 0,51 mg glukos och 4,45 mg laktos (som laktosmonohydrat).

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

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 18,63 mg sackaros, upp till 1,02 mg glukos och 7,18 mg laktos (som laktosmonohydrat).

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 37,25 mg sackaros, upp till 2,04 mg glukos och 7,11 mg laktos (som laktosmonohydrat).

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat motsvarande 200 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt

En depottablett innehåller upp till 74,51 mg sackaros, upp till 4,07 mg glukos och 10,26 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

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

Vit, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

95 mg:

Ljusgul, avlång tablett med brytskåra på båda sidor.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni
- Angina pectoris
- Hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- Profylaktisk behandling för att förhindra hjärtdöd och reinfarkt efter den akuta fasen av en myokardinfarkt
- Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar
- Migränprofylax
- Stabil symtomatisk hjärtsvikt (NYHA II-IV, ejektionsfraktion i vänster kammare < 40 %) kombinerat med annan behandling för hjärtsvikt (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper).

Barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år
Behandling av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Metoprololsuccinat tabletter ska intas en gång per dag, helst tillsammans med frukost. Tabletterna ska sväljas hela eller delade utan att tuggas eller krossas. Tabletterna bör tas tillsammans med vatten (minst ett halvt glas).

Dosen bör justeras enligt följande riktlinjer:

Hypertoni

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

Angina pectoris

95–190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100–200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om nödvändigt kan något annat läkemedel för behandling av koronar arteriell hjärtsjukdom läggas till behandlingen.

Arytmier

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

Profylaktisk behandling efter myokardinfarkt

190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Palpitationer beroende på funktionella hjärtstörningar

95 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om nödvändigt kan dosen ökas till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat).

Migränprofylax

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

Stabil symtomatisk hjärtsvikt

Dosen av metoprololsuccinat är individuell för patienter med stabil symtomatisk hjärtsvikt som kontrolleras genom annan behandling för hjärtsvikten. Den rekommenderade startdosen för NYHA III-IV patienter är 11,88 mg metoprololsuccinat (motsvarande 12,5 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under den andra veckan. Den rekommenderade startdosen

för NYHA II patienter är 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under de två första veckorna. Dubbling av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen ökas varannan vecka upp till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller till maximalt tolererad dos. Vid långtidsbehandling bör måldosen sättas till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller till maximalt tolererad dos. Behandlande läkare bör känna till hur stabil symtomatisk hjärtsvikt behandlas. Efter varje dosökning bör patientens tillstånd kontrolleras noggrant. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinering. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen bör minskas tills patientens tillstånd är stabilt.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt njurfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion är elimineringen av metoprololsuccinat reducerad, vilket under vissa förhållanden kräver en dossänkning. Det finns inga studier på patienter med kronisk hjärtsvikt och nedsatt leverfunktion. Dosökningen ska därför göras med särskild försiktighet hos dessa patienter.

Äldre

Det finns inga studier på patienter över 80 års ålder. Dosen bör ökas med extra försiktighet.

Pediatrisk population

Hypertoni

Den rekommenderade initiala dosen till hypertensiva patienter över 6 år är 0,48 mg/kg metoprololsuccinat en gång dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram ska vara den som ligger närmast den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,475 mg/kg kan dosen ökas till 0,95 mg/kg metoprololsuccinat, men den får inte överstiga 47,5 mg metoprololsuccinat. Hos patienter som inte svarar på 0,95 mg/kg metoprololsuccinat kan dosen ökas till den maximala dagliga dosen 1,9 mg/kg metoprololsuccinat. Doser som överstiger 190 mg metoprololsuccinat en gång dagligen har inte studerats på barn och ungdomar.

Effekt och säkerhet vid användning till barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol rekommenderas således inte till den åldersgruppen.

Dosförändringar eller utsättning av behandlingen

Utsättning av behandlingen eller dosförändring måste ordineras av behandlande läkare. Behandlingens varaktighet ska bestämmas av behandlande läkare.

Om behandlingen med Metohexal skulle avbrytas tillfälligt eller sättas ut efter en längre tids användning (särskilt hos patienter med hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller hjärtinfarkt) ska detta göras gradvis under minst två veckor, med stegvis halvering av dosen tills den lägsta dosen har nåtts, dvs. en halv Metohexal depottablett 23,75 mg. Denna slutdos ska tas minst fyra dagar innan läkemedlet sätts ut. Vid besvär ska nedtrappningen saktas ned. Ett plötsligt avbrott kan leda till förvärrad hjärtsvikt, med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med förvärrad kärlkramp eller hjärtinfarkt, eller till återfall i hypertoni.

4.3 Kontraindikationer

Metohexal är kontraindicerat vid:

- känd överkänslighet mot metoprolol och besläktade derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- överkänslighet mot andra betablockerare (korskänslighet mellan betablockerare kan förekomma)
- AV-block II eller III
- obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotension) och pågående eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (beta-receptoragonism)

- manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens mindre än 50 slag/min. i vila före behandlingen)
- sick sinus-syndrom, förutom hos patienter med permanent pacemaker
- kardiogen chock
- SA-block av hög grad
- allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- hypotoni (systoliskt tryck < 90 mmHg)
- metabolisk acidosis
- allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- samtidig användning av MAO-hämmare (annan än MAO-B-hämmare).

Metoprololsuccinat är kontraindicerat för patienter med kronisk hjärtsvikt med:

- instabil, dekompenenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni),
- kontinuerlig eller intermittent behandling med positivt inotrop betasympatomimetikum,
- hjärtfrekvens under 68 slag/min. i vila före behandlingen,
- sänkt blodtryck, under 100 mmHg (kräver upprepad undersökning innan behandling inleds).

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av typen verapamil eller diltiazem eller andra antiarytmiläkemedel (som disopyramid) är kontraindicerat (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilt noggrann medicinsk övervakning krävs:

- vid AV-block av grad I, eftersom en försämring som kan leda till totalt AV-block kan uppträda
- för diabetespatienter med fluktuerande blodglukosnivåer och strikt fasta
- för patienter med hormonproducerande tumörer i binjuremärgen (feokromocytom, tidigare och samtidig behandling med alfablockerare krävs)
- för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med akut hjärtinfarkt har en ökad risk för kardiogen chock observerats. Eftersom hemodynamiskt instabila patienter är särskilt drabbade kan metoprolol endast administreras efter att patienterna har stabiliserats hemodynamiskt.

Patienter med psoriasis, eller med individuell eller familjehistorik med psoriasis ska endast ges betablockerare efter en noggrann nytta-riskanalys.

Hos patienter med astma ska samtidig behandling med beta-2-sympatomimetika sättas in (i tablettform och/eller för inhalation). Under vissa förhållanden måste dosen beta-2-sympatomimetika justeras (höjas) när behandling med metoprololsuccinat inleds.

Före kirurgiska ingrepp måste narkosläkaren underrättas om att patienten behandlas med metoprolol. Patienter som genomgår andra ingrepp än hjärtoperation ska inte ges en akut första behandling med höga doser metoprolol eftersom detta har kopplats till bradykardi, hypotoni och stroke (även med dödlig utgång) hos patienter med hjärt-kärlriskfaktorer.

Patienter som tar betareceptorblockerare uppvisar ett svårare sjukdomsförlopp vid anafylaktisk chock.

Det finns för närvarande otillräcklig erfarenhet av behandling med metoprololsuccinat av patienter med hjärtsvikt och följande samtidiga sjukdomar:

- instabil hjärtsvikt NYHA IV (patienter med hypoperfusion, hypotoni och/eller lungödem)
- akut hjärtinfarkt och instabil kärlkramp under de senaste 28 dagarna
- nedsatt njurfunktion
- nedsatt leverfunktion
- patienter över 80 års ålder
- patienter under 40 års ålder
- hemodynamiskt relevant hjärtklaffssjukdom

- hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati
- under eller efter hjärtoperation inom de senaste fyra månaderna före behandling med metoprolol.

Användning av metoprolol kan leda till positiva resultat i dopningstest.

Bradykardi

Erfarenheterna av samtidig användning av betablockerare och fingolimod är begränsade. Eftersom initiering av behandling med fingolimod också är förknippad med långsammare hjärtfrekvens kan samtidig användning av betablockerare vid initiering av fingolimodbehandling resultera i svår bradykardi och hjärtblock.

På grund av den potentiella additiva effekten på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som samtidigt får behandling med betablockerare (se även avsnitt 4.5).

För sådana patienter ska behandling med fingolimod övervägas endast om den förväntade nyttan överstiger de potentiella riskerna. Om behandling med fingolimod övervägs ska en kardiolog konsulteras före initiering av behandlingen angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen. Om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas ska kardiologen konsulteras angående lämplig övervakning efter första dosen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas (se även avsnitt 4.5).

Prinzmetals angina

Betablockerare kan öka antalet anginaattacker och deras varaktighet hos patienter med Prinzmetals angina (variantangina).

Okulomukokutant syndrom

Fullt utvecklat okulomukokutant syndrom har inte rapporterats med metoprolol. Delar av detta syndrom (torra ögon, antingen enbart eller i enstaka fall tillsammans med hudutslag) har emellertid förekommit. I de flesta fall försvann dessa symtom när behandlingen med metoprolol avbröts. Patienterna bör observeras noga med avseende på potentiella okulära effekter. Om sådana effekter uppträder, bör stegvis utsättning av metoprolol övervägas.

Perifera arteriella cirkulationsrubbingar

Metoprolol bör användas med försiktighet till patienter med perifera arteriella cirkulationsrubbingar (till exempel Raynauds sjukdom eller fenomen, claudicatio intermittens), eftersom behandling med betablockerare kan förvärra sådana tillstånd (se avsnitt 4.3).

Tyreotoxikos

Betablockerare döljer vissa av de kliniska tecknen på tyreotoxikos. När metoprolol administreras till patienter med känd tyreotoxikos eller som misstänks håller på att utveckla detta tillstånd, bör både sköldkörtel- och hjärtfunktion övervakas noga.

Metohexal innehåller sackaros, glukos och laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på metoprolol

Metoprolol är ett substrat för cytokrom P-450-enzymet CYP2D6. Ett läkemedel som innehåller substanser som kan inducera eller hämma enzymer kan påverka plasmanivån av metoprolol. Plasmanivån av metoprolol kan öka om metoprolol används tillsammans med andra ämnen som metaboliseras av CYP2D6. Dessa inkluderar antiarytmika, antihistaminer, histamin-2-receptorantagonister, antidepressiva, antipsykotika, COX-2-hämmare, antiretrovirala läkemedel såsom

ritonavir, malarialäkemedel såsom hydroxiklorokin eller kinidin och antimykotika såsom terbinafin. Plasmanivån av metoprolol sänks av rifampicin och kan ökas av alkohol och hydralazin. Metoprolols och andra blodtryckssänkande läkemedels effekter på blodtrycket är vanligen additiva. Patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker katekolaminer, andra betablockerare (inklusive timolol innehållande ögondroppar) eller monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) ska övervakas noga. Dessutom finns en teoretisk risk för att en eventuellt betydande hypertoni kan uppträda i upp till 14 dagar efter att den samtidiga behandlingen med en irreversibel MAO-hämmare har satts ut.

Följande läkemedel kan öka effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Kalciumkanalblockerare (intravenös användning)

Kalciumkanalblockerare som verapamil och diltiazem kan förstärka betablockerarens depressiva effekter på blodtrycket, hjärtfrekvensen, hjärtats kontraktilitet och AV-överledningen. Kalciumkanalblockerare av typen verapamil (fenylalkylamin) bör inte administreras intravenöst till patienter som står på metoprolol på grund av den risk för hjärtstillestånd som föreligger i denna situation (se avsnitt 4.3).

Kalciumkanalblockerare (oral användning)

Samtidig administrering av en adrenerg betablockerare och en kalciumkanalblockerare kan ge upphov till en additiv minskning av myokardiets kontraktilitet på grund av negativa kronotropa och inotropa effekter. Patienter som tar en oral kalciumkanalblockerare av typen verapamil i kombination med metoprolol bör övervakas noga.

Antiarytmika

Betablockerare kan förstärka den negativa inotropa effekten av antiarytmika och deras effekt på den atriella överledningstiden. Särskilt hos patienter med redan befintlig sinusknutdysfunktion kan samtidig administrering av amiodaron resultera i additiva elektrofysiologiska effekter såsom bradykardi, sinusarrest och atrioventrikulärt block. Antiarytmika som kinidin, tokainid, prokainamid, ajmalin, amiodaron, flekainid, propafenon och disopyramid kan förstärka metoprolols effekter på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning. Detta kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammerfunktion. Kombinationen bör också undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-överledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Nitroglycerin

Nitroglycerin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av metoprolol.

Sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer

Samtidig användning av betablockerare och andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen, såsom sfingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (t.ex. fingolimod), kan resultera i additiva hjärtfrekvenssänkande effekter. På grund av de potentiella additiva effekterna på hjärtfrekvensen ska behandling med fingolimod inte initieras hos patienter som får behandling med betablockerare (se avsnitt 4.4). Om behandling med fingolimod övervägs för sådana patienter ska en kardiolog konsulteras angående byte till läkemedel som inte sänker hjärtfrekvensen eller lämplig övervakning vid initiering av behandlingen: utökad övervakning åtminstone över natten rekommenderas, om behandlingen som sänker hjärtfrekvensen inte kan avbrytas.

Aldesleukin

Samtidig användning av betablockerare och aldesleukin kan förstärka den hypotensiva effekten.

Narkosmedel

Vissa inhalerade narkosmedel kan förstärka betablockerarens hjärtdepressiva effekter (se avsnitt 4.4). Narkosläkare ska därför informeras om behandlingen med metoprolol.

Hydralazin

Samtidig administrering av hydralazin kan hämma metoprolols första passage-effekt, vilket leder till ökade koncentrationer av metoprolol.

Alfa-adrenoceptorantagonister

Den akuta posturala hypotoni som kan följa på den första dosen av prazosin eller doxazosin kan förvärras hos patienter som redan tar en betablockerare.

Digitalisglykosider

Samtidig användning av digitalisglykosider kan leda till kraftig bradykardi och/eller förlängning av den atrioventrikulära överledningstiden. Övervakning av hjärtfrekvens och PR-intervall rekommenderas.

Följande läkemedel kan minska effekten eller plasmakoncentrationen av metoprolol

Sympatomimetika

Adrenalin eller andra sympatomimetika (till exempel hostdämpande medel eller näs- och ögondroppar) kan framkalla hypertona reaktioner vid samtidig användning med betablockerare. Detta är mindre sannolikt med terapeutiska doser av beta₁-selektiva läkemedel än med icke-selektiva betablockerare.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

Samtidig administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, däribland COX-2-hämmare, och en betablockerare, kan minska den blodtryckssänkande effekten av metoprolol, eventuellt som resultat av hämningen av den renala prostaglandinsyntesen och natrium- och vätskeretention orsakad av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

Inducerare av leverenzym

Enzyminducerande läkemedel kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempelvis sänker rifampicin plasmakoncentrationen av metoprolol.

Metoprolols effekt på andra läkemedel

Anti-adrenerga medel

Den blodtryckssänkande effekten av adrenerga alfablockerare som guanetidin, betanidin, reserpin, alfa-metyldopa och klonidin kan förstärkas av betablockerare. I motsats till detta kan adrenerga betablockerare även förstärka den hypertoni som kan uppträda när klonidin sätts ut hos patienter som samtidigt behandlas med klonidin och adrenerga betablockerare. Om en patient behandlas med klonidin och metoprolol samtidigt och klonidinbehandlingen ska avbrytas, bör metoprolol sättas ut flera dagar innan behandlingen med klonidin avbryts.

Antidiabetiska läkemedel och insulin

Betablockerare kan påverka det normala hemodynamiska svaret på hypoglykemi och ge blodtrycksökning med svår bradykardi. Hos diabetespatienter som använder insulin kan behandling med betablockerare vara förenad med ökad eller förlängd hypoglykemi. Betablockerare kan också motverka sulfonureiders hypoglykemiska effekt. Risken för dessa effekter är mindre med ett beta₁-selektivt läkemedel som metoprolol än med icke-selektiva betablockerare. Diabetespatienter som får metoprolol bör emellertid övervakas för att säkerställa att diabeteskontrollen upprätthålls (se avsnitt 4.4).

Lidokain

Metoprolol kan sänka clearance av lidokain, med ökade lidokaineffekter som följd.

Nifedipin

Vid samtidig användning av kalciumantagonister av nifedipintyp kan blodtryckssänkningen bli alltför kraftig.

Kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika

Vid samtidig användning av kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp, eller antiarytmika, krävs noggrann övervakning av patienten, eftersom hypotoni, negativa inotropa effekter, bradykardi eller andra hjärtrytmrubbningar kan uppträda.

Intravenös administrering av kalciumantagonister eller antiarytmika ska därför undvikas under behandling med metoprololsuccinat.

De hjärtdämpande effekterna av metoprolol och antiarytmika kan vara additiva.

Ergotalkaloider

Administrering samtidigt med betablockerare kan förstärka den kärllkontraherande effekten av ergotalkaloider.

Dipyridamol

Administreringen av en betablockerare ska i allmänhet avbrytas innan dipyridamol prövas, med noggrann övervakning av hjärtfrekvensen efter dipyridamolinjektionen.

Alkohol

Vid samtidigt intag av alkohol och metoprolol kan alkoholhalten i blodet bli högre och sjunka långsammare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

När graviditet har konstaterats ska kvinnor omedelbart informera läkaren. Välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor saknas och det finns en begränsad mängd data från användningen av metoprolol i gravida kvinnor. Det saknas erfarenhet av användningens säkerhet under första och andra trimestern hos människa. Vid användning av metoprolol under graviditetens sista tre månader har ingen skada på det nyfödda barnet observerats hos omkring 100 mor-barnpar. Därför får metoprolol endast användas under graviditet om det föreligger ett uppenbart behov.

Betablockerare minskar genomblödningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtretardation har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster, nyfödda och barn som ammas. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotension, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet. Vid behandling med metoprolol under graviditet ska lägsta möjliga dos användas, och behandlingen bör avbrytas 48-72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt bör det nyfödda barnet övervakas under 48-72 timmar post partum för tecken och symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Djurstudier har visats reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning:

Metoprolol passerar moderkakan och koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Vid födseln är moderns och barnets serumkoncentrationer jämförbara. Metoprolol får en ungefär tre gånger högre koncentration i bröstmjolk jämfört med den serumkoncentration som uppmäts hos modern. Vid ett dagligt intag av 200 mg metoprolol, frisätts ungefär 225 mikrogram metoprolol per liter mjölk. Denna mängd visade inga tecken på betablockad hos spädbarnet i kliniska studier. Även om risken för skadliga reaktioner på barn som ammas verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet (förutom hos långsamma metaboliserare) bör det ammade barnet observeras noga avseende tecken på betablockad. Metoprololsuccinat ska inte intas under amning annat än om det är absolut nödvändigt.

Fertilitet:

Metoprolols effekter på människans fertilitet har inte studerats. Metoprololtartrat uppvisade effekter på spermatogenesisen hos hanråttor vid terapeutiska doser, men hade i fertilitetsstudier på djur, där mycket högre doser användes, ingen effekt på konceptionsfrekvensen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Behandling med detta läkemedel kräver regelbunden medicinsk övervakning. Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om hur metoprolol påverkar honom/henne eftersom yrsel, trötthet eller nedsatt syn kan inträffa under behandling med metoprolol (se avsnitt 4.8). Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol eller vid byte från ett annat läkemedel.

4.8 Biverkningar

Följande kategorier används för biverkningsfrekvensen: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1\,000,$ $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\,000,$ $< 1/1\,000$	Mycket sällsynta $< 1/10\,000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet					trombocytopeni, leukopeni	
Metabolism och nutrition			viktökning			
Psykiska störningar			depression, försämrad koncentration, dåsighet, sömnlöshet, mardrömmar	nervositet, oro	glömska eller nedsatt minnesförmåga, förvirring, hallucination, personlighetsförändringar (t.ex. humörsvängningar)	
Centrala och perifera nervsystemet	trötthet	yrsel, huvudvärk	parestesi		smakrubbning	
Ögon				nedsatt syn, irritation i ögonen, minskad tårproduktion (ska beaktas vid användning av kontaktlinser) konjunktivit		
Öron och balansorgan					tinnitus, hörselsrubbningar	

	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1\ 000,$ $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat		bradykardi, palpitationer, köldkänsla i armar och ben	tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt med perifert ödem, AV-block I, bröstsmärta, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt	arytmier, överledningsstörningar		
Blodkärl		ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope			nekros hos patienter med allvarlig perifer kärlstörning före behandlingen	försämring av intermittent claudicatio eller Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		andnöd vid ansträngning hos predisponerade patienter (t.ex. astmapatienter)	bronkospasm	rinit		
Mag-tarmkanalen		övergående mag-tarmbesvär såsom illamående, magsmärta, diarré, förstoppning	kräkningar	muntorrhet		
Lever och gallvägar				onormala värden vid leverfunktionstest	hepatit	
Hud och subkutan vävnad			hudreaktioner såsom rodnad eller klåda samt hudutslag (t.ex. i form av psoriasiform hudsjukdom och dystrofiska hudförändringar, ökad svettning	håravfall	ljuskänslighetsreaktioner med uppträdande av hudutslag efter exponering för ljus, förvärrad psoriasis, nytt utbrott av psoriasis	
Muskuloskeletala			muskelkramper		artralgi, muskelsvaghet	

	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100,$ $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1\ 000,$ $< 1/100$	Sällsynta $\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1000$	Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
systemet och bindväv						
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				impotens och libidostörningar, <i>induratio penis plastica</i> (Peyronies sjukdom)		

I synnerhet i början av behandlingen är det mycket vanligt med besvär från centrala och perifera nervsystemet, såsom trötthet, och vanligt med vertigo och huvudvärk.

Latent diabetes mellitus kan uppträda, eller så kan befintlig diabetes förvärras i sällsynta fall. Tecken på lågt blodglukos (t.ex. ökad hjärtfrekvens) kan maskeras.

Biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen (ingen känd frekvens).

Följande biverkningar har härletts från erfarenhet av metoprolol efter försäljningsgodkännandet via spontana rapporter och fall från litteraturen. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats frivilligt i en population av obestämd storlek och påverkas av störvariabler går det inte att tillförlitligt skatta deras frekvens, vilken därför har klassificerats som ej känd.

Undersökningar

Förhöjd nivå av triglycerider i blodet och sänkt nivå av HDL (högdensitetslipoprotein).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Den kliniska bilden beror på intoxicationens omfattning, men generellt uppträder följande hjärtsymtom och symtom från centrala och perifera nervsystemet: allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtinfarkt, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasm, nedsatt medvetandegrad (även koma), kramper, illamående, kräkning, cyanos och dödsfall.

Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater förvärrar tecknen och symtomen.

De första manifestationerna av överdosering uppträder 20 minuter till 2 timmar efter intag av metoprolol.

Effekterna av massiv överdosering kan kvarstå i flera dagar, trots sjunkande plasmakoncentrationer.

Behandling

Patienten ska läggas in på sjukhus, som regel på intensivvårdsavdelning, med kontinuerlig monitorering av hjärtfunktion, blodgaser och blodkemi. Akuta understödande åtgärder, som artificiell ventilation eller elektrisk hjärtstimulering med pacemaker, bör sättas in vid behov. Även till synes opåverkade patienter som har tagit en liten överdos bör observeras noga i minst 4 timmar med avseende på tecken på förgiftning.

I händelse av en potentiellt livshotande oral överdos ska kräkning framkallas eller ventrikeln sköljas (inom 4 timmar efter intag av metoprolol) och/eller medicinskt kol tillföras för att avlägsna läkemedlet från magtarmkanalen. Det är osannolikt att hemodialys kan bidra till att eliminera metoprolol i någon väsentlig grad.

Andra kliniska tecken på överdos ska behandlas symtomatiskt utifrån moderna intensivvårdsmetoder.

Atropin, sympatomimetika eller en pacemaker kan användas vid bradykardi och överledningsstörningar i hjärtat.

Hypotoni, akut hjärtinfarkt och chock kan behandlas med lämpliga volymexpanderande medel, en glukagoninjektion (vid behov följd av glukagoninfusion) och intravenös användning av sympatomimetika, såsom dobutamin (vid befintlig vasodilatation tillsammans med en alfa-1-adrenoreceptorantagonist). Även intravenös administrering av kalciumjoner kan övervägas.

Vid bronkospasm kan inhalation av beta-sympatomimetika (eller intravenös användning vid otillräcklig effekt) eller intravenöst aminofyllin användas.

Vid generaliserade anfall rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

Reaktioner som uppträder vid utsättande av betablockerare (se avsnitt 4.4) kan förekomma efter en överdos.

Hittills finns ingen erfarenhet av överdosering av metoprololsuccinat hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerare, selektiva.
ATC-kod: C07AB02.

Metoprolol är en beta₁-sektiv betablockerare, dvs. den blockerar beta₁-receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av beta₂-receptorer.

Metoprolol har endast en obetydlig membranstabiliserande effekt och substansen har inte någon agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekt som katekolaminer (frisläpps speciellt i samband med fysisk och psykisk stress) har på hjärtat. Metoprolol minskar takykardi, ökad hjärtoutput och ökad hjärtkontraktilitet, vanligen orsakad av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänks blodtrycket.

Plasmakoncentrationen och effekten (beta₁-blockaden) hos metoprololsuccinat depottabletter är jämnare under en given 24 timmars period än vad som uppnås med konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska β_1 -selektiviteten bättre jämfört med vad som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare. Dessutom är risken för skadliga effekter som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal.

Om nödvändigt kan metoprolol administreras samtidigt med en β_2 -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom.

Effekt på hjärtsvikt

I MERIT HF-studien (3991 patienter NYHA II-IV, ejektionsfraktion $\leq 40\%$) där metoprolol kombinerades med standardbehandling vid hjärtsvikt, (dvs. ett diuretikum, ACE-hämmare eller hydralazin om ACE-hämmare inte tåldes, långtidsverkande nitrat eller angiotensin-II-receptorantagonist och, om nödvändigt, en hjärtglukosid) visades bland annat resultat som att övergripande dödlighet minskades med 34 % ($p = 0,0062$ (justerat); $p = 0,00009$ (nominellt)). Övergripande dödlighet var 145 i metoprololgruppen (7,2 % per patientår vid uppföljning) jämfört med 217 (11,0 %) i placebogruppen, relativ risk 0,66 (95 % CI 0,53–0,81).

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut hjärtinfarkt (COMMIT-studien) var kardiogen chock signifikant vanligare vid metoprololbehandling (5,0 %) än med placebo (3,9 %). Skillnaden var särskilt påtaglig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens av kardiogen chock i COMMIT-studien i individuella patientgrupper:

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

Pediatrik population

I en 4 veckor lång studie på 144 pediatrika patienter (i åldern 6–16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprololsuccinat visat sig sänka systoliskt blodtryck med 5,2 mmHg i dosen 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg i dosen 1,0 mg/kg ($p=0,027$) och 6,3 mmHg i dosen 2,0 mg/kg ($p=0,049$), med en högsta dos på 200 mg/dag, jämfört med 1,9 mmHg med placebo. För diastoliskt blodtryck var sänkningen 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades för ålder, Tannerskala och etnicitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Metoprolol absorberas fullständigt efter en oral administrering. På grund av metoprolollets omfattande förstapassage-metabolism är biotillgängligheten av en oral engångsdos ca 50 %. Biotillgängligheten för depottabletter är ca 20–30 % lägre än för konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (pulsen) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter.

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

Distribution

Endast en liten del av metoprolol, ca 10 %, är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är 5,5 l/kg.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol i en jämn takt under en period på 20 timmar. Efter administrering en gång dagligen är C_{\max} cirka två gånger högre än C_{\min} nivåerna.

Metabolism

Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern. De tre kända metaboliterna har inte visat sig besitta någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, genom leverenzymet CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med lång metabolismkapacitet (ca 7–8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringsstid än individer med hög metabolismkapacitet. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

Eliminering

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

Äldre

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre.

Nedsatt njurfunktion

Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens. Eliminationshastigheten av metaboliterna är emellertid lägre än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolollets betablockerande effekt.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika hypertensiva patienter i åldern 6–17 år liknar den farmakokinetik som tidigare beskrivits för vuxna. Synbar oral clearance för metoprolol (CL/F) ökade linjärt med kroppsvikt.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Ökning i exponering är emellertid kliniskt relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion eller shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är ca 0,3 l/min. och AUC-värdena ca 6 gånger högre än hos friska individer.

5.3 Pre kliniska säkerhetsuppgifter

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

Betablockerare har inte visat någon teratogen potential hos djur men däremot minskat blodflöde i navelsträngen, långsammare tillväxt, minskad benbildning och högre incidenser av fosterdöd och postnatale dödsfall.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mikrokristallin cellulosa (E 460)
krospovidon
glukos
hypromellos
laktosmonohydrat
makrogol 4000
magnesiumstearat
majsstärkelse
polyakrylat
vattenfri kolloidal kiseldioxid
sackaros
talk
titandioxid (E 171)

*I Metohexal 95 mg depottablett dessutom:
gul järnoxid (E 172)*

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister:
18 månader

HDPE-burk:
2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottabletterna är förpackade i blister av PP/aluminium eller PVC/aklar/aluminium och inlagda i en kartong eller förpackade i HDPE-burk och inlagda i en kartong.

Blister:
23,7 mg och 190 mg: Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 och 112 depottabletter

47,5 mg och 95 mg: Förpackningsstorlekar: 10, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 och 112 depottabletter

HDPE-burk:
Förpackningsstorlekar: 30, 60, 100, 250 och 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 06.09.2004
Datum för den senaste förnyelsen: 16.06.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.12.2021