

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metopocor 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektionestettä sisältää 1 mg metoprololitartraattia.

Yksi 5 ml ampulli sisältää 5 mg metoprololitartraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Metopocor on kirkas, väritön injektioneste, jonka pH on 6,0–7,2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Takyarytmiat
- Sydäninfarktin akuuttihoito

Parenteraalinen antotapa on tarkoitettu vain hätätilanteita ja sairaalahoitoa varten.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

Metoprololin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole varmistettu.

Aikuiset

Parenteraalinen antotapa on tarkoitettu vain hätätilanteita ja sairaalahoitoa varten. Annostus on määritettävä yksilöllisesti – pääasiassa hoitovasteen mukaan. Seuraavia annosteluohjeita sovelletaan:

Takyarytmiat:

Akuuteissa, henkeä uhkaavissa rytmihäiriöissä yksittäisannos, ja toistuvissa annoksissa yksittäisten injektioiden välinen aika, tulisi valita potilaan alkuperäisen tilan ja kliinisen tilan mukaan.

Aikuisilla enintään 5 ml:n annos Metopocor-valmistetta (vastaa 5 mg:n annosta metoprololitartraattia) annetaan yleensä aluksi hitaana laskimonsisäisenä injektiona (1-2 mg/min).

Jos hoitovaste on riittämätön, injektio voidaan toistaa samana annoksena 5–10 minuutin välein, kunnes alkaa toimia tai kunnes koko annos 10–15 ml tuotetta Metopocor (vastaa 10–15 mg:aa metoprololitartraattia) on saavutettu.

Sydäninfarktin akuutti hoito:

Metopocor-valmistetta käytetään potilailla, joilla beetasalpaajat eivät ole mistään syystä vasta-aiheisia.

Akuutissa sydäninfarktissa hoito annetaan niin pian kuin mahdollista sairaalaan pääsyn jälkeen jatkuvassa EKG:n ja verenpaineen seurannassa. Hoito aloitetaan 5 ml:n annoksella Metopocor-valmistetta (vastaa 5 mg:aa metoprololitartraattia). Siedettävyydestä riippuen voidaan antaa 5 ml:n yksittäisiä lisäannoksia 2 minuutin välein kokonaisannoksen ollessa enintään 15 ml (vastaa 15 mg:aa metoprololitartraattia).

Jos 15 mg:n kokonaisannos siedetään, potilaalle annetaan 4 x 50 mg/päivä metoprololitartraattia oraaliannoksena seuraavien 48 tunnin aikana, alkaen 15 minuuttia viimeisimmän laskimonsisäisen injektion jälkeen.

Potilailla, jotka ovat sietäneet vähemmän kuin 15 mg laskimonsisäistä metoprololitartraattia, tulisi harkita oraalista jatkohoitoa 1 x 25 mg:n metoprololitartraatin oraaliannoksella.

Akuutin hoidon jälkeen tulisi määrätä oraalisenä jatkohoitona 100–200 mg:n annos metoprololitartraattia.

Metopocor-valmisteen antaminen on lopetettava heti, jos sydämen sykkeessä ja/tai verenpaineessa tapahtuu hoitoa vaativa lasku tai esiintyy muita komplikaatioita.

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa Metopocor-valmisteen poistuminen heikkenee, minkä vuoksi annoksen pienentäminen voi joskus olla tarpeen.

Iäkkäillä potilailla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla annosta ei tarvitse säätää.

Antotapa

Metopocor annetaan hitaasti laskimoon EKG:tä ja verenpainetta seuraten.

Akuuttien rytmihäiriöiden hoidossa suositellaan jatkohoitoa tableteilla (heti kun rytmihäiriöt ovat hallinnassa).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Metopocor-valmistetta ei saa käyttää, kun potilailla on jokin seuraavista:

- Selvä sydämen vajaatoiminta
- Sokki
- 2. tai 3. asteen eteis-kammiokatkos
- Sairas sinus -oireyhtymä
- Sinoatriaalinen katkos
- Bradykardia (sydämen lepsyke alle 50 lyöntiä minuutissa ennen hoidon aloittamista)
- Hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- Asidoosi
- Keuhkoputkien yliherkkyys (kuten astma)
- Perifeerisen valtimosairauden loppuvaiheet
- Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien samanaikainen käyttö (paitsi MAO-B:n estäjät)
- Yliherkkyys muille beetasalpaajille

Metopocor-valmisteen käyttö laskimoon on vasta-aiheinen potilailla, joilla on käynnissä verapamiili- ja diltiatseemytyypinen kalsiuminestohoito tai muu rytmihäiriölääkehoito (esim. disopyramidihoito). Myös mainittujen kalsiuminestäjien ja rytmihäiriölääkkeiden laskimonsisäinen anto Metopocor-hoidon aikana (tehohoito-olosuhteita lukuun ottamatta) on vasta-aiheista.

Erytisen huolellista kliinistä seurantaa tarvitaan seuraavissa tiloissa:

- 1. asteen eteis-kammiokatkos

- Diabetes, jossa esiintyy veren glukoosipitoisuuden merkittävää vaihtelua (mahdollisen vaikean hypoglykeemisen tilan vuoksi)
- Potilailla, jotka ovat käyneet läpi pitkiä paastojaksoja ja harjoittaneet rasittavaa liikuntaa (mahdollisen vaikean hypoglykeemisen tilan vuoksi)
- Potilailla, joilla on feokromosytooma (lisämunuaisen kasvain) (anna Metopocor-valmistetta vain alfasalpauksen jälkeen)
- Potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)

Potilailla, joilla on ollut tai joiden suvussa on ollut psoriasista, beetasalpaajia tulisi määrätä vain huolellisen riski-hyötyarvion jälkeen.

Beetasalpaajat voivat voimistaa allergeeniherkkyyttä ja pahentaa anafylaktisia reaktioita. Potilaan valinta on siksi tehtävä huolellisesti, jos potilaalla on vakaviin yliherkkyyksireaktioihin liittyvää historiaa tai jos potilaalla on käynnissä siedätyshoito (varoitusta, huomattavat anafylaktiset reaktiot).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anestesia- ja leikkauksille on ennen leikkausta ilmoitettava, jos potilaalla on käytössä metoprololihoito. Akuutin hoidon käynnistämistä suurilla metoprololiannoksilla tulisi välttää potilailla, joille tehdään ei-kardiaalinen leikkaus, sillä tämän on raportoitu liittyvän bradykardiaan, hypotensioon ja aivohalvaukseen (mukaan lukien fataalitapaukset) potilailla, joilla on verisuonitautien riskitekijöitä.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla esiintyy anafylaktisen sokin vakavaa muotoa.

Sepelvaltimotapahtumien, mukaan lukien äkkikuolema, riski voi olla suurempi beetasalpaajahoidon lopettamisen jälkeen.

Akuutista sydäninfarktista kärsivillä potilailla ilmeni suurempi kardiogeenisen sokin riski metoprololihoitoa aikana. Koska tämä koskee erityisesti hemodynaamisesti epästabiileja potilaita, metoprololia on annettava vain infarktipotilaan hemodynaamian stabiloinnin jälkeen.

Metopocor-valmisteen käyttö voi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin dopingtesteissä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol:n natriumia (23 mg) 5 ml:aa injektionestettä kohti, eli se on käytännössä "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Seuraavat tämän ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset tulisi ottaa huomioon:

Metopocor-valmisteen ja insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden samanaikaisen käytön aikana näiden lääkevalmisteiden vaikutukset voivat voimistua tai pidentyä. Hypoglykemian varoitusmerkit (erityisesti takykardia ja vapina) peittyvät tai vähenevät. Siksi veren glukoosipitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Metopocor-valmisteen ja trisyklisten masennuslääkkeiden, barbituraattien, fentiatsiinien ja glyseryyliitrinitraatin, diureettien, vasodilataattorien ja muiden verenpainelääkkeiden samanaikaisen käytön aikana saattaa esiintyä merkittävää verenpaineen laskua.

Metopocor-valmisteen ja nifedipiinityypisten kalsiuminestolääkkeiden samanaikaisen käytön aikana saattaa esiintyä merkittävää verenpaineen laskua, ja yksittäistapauksissa saattaa kehittyä sydämen vajaatoiminta.

Metoprololin ja rytmihäiriölääkkeiden sydäntä lamaavat vaikutukset ovat additiivisia.

Metopocor-valmisteen ja verapamiili- tai diltiatseemityyppisten kalsiuminestolääkkeiden tai muiden rytmihäiriölääkkeiden (kuten disopyramidin) samanaikaisen käytön aikana potilasta on seurattava tehohoidossa, sillä hypotensiota, bradykardiaa tai muita rytmihäiriöitä saattaa esiintyä.

Metopocor-valmisteen ja sydänglykosidien, reserpiinin, alfa-metyylidopan, guanfasiinin tai klonidiinin samanaikaisen käytön aikana saattaa esiintyä sykkeen merkittävää laskua tai johtumisen viivettä.

Klonidiinin äkillinen keskeyttäminen Metopocor-valmisteen samanaikaisen käytön aikana voi johtaa verenpaineen merkittävään nousuun. Klonidiinin käyttö tulisi siksi keskeyttää vain silloin, jos Metopocor-valmisteen käyttö on keskeytetty muutamaa päivää ennen. Klonidiini voidaan sen jälkeen keskeyttää asteittain (katso klonidiinin valmisteyhteenveto).

Metopocor-valmisteen ja noradrenaliinin, adrenaliinin tai muiden sympatomimeettisten aineiden (joita sisältyy yskänlääkkeisiin, nenä- ja silmätippoihin) samanaikaisen käytön aikana voi esiintyä merkittävää verenpaineen nousua.

Metopocor-hoidon aikana saattaa esiintyä heikentynyttä vastetta normaalisti allergisten reaktioiden hoidossa käytettävälle adrenaliiniannokselle.

MAO-estäjiä (paitsi MAO-B-estäjiä) ei saa käyttää samanaikaisesti Metopocor-valmisteen kanssa liiallisen hypertensioriskin vuoksi (ks. 4.3 Vasta-aiheet).

Metoprololia käytetään sytokromi P450 isoentsyymi CYP2D6:n substraattina. Entsyymejä indusoivia ja entsyymejä inhiboivia aineita sisältävät lääkevalmisteet voivat vaikuttaa metoprololin plasmapitoisuuksiin. CYP2D6:n tunnettuja inhibiittoreita ovat kinidiini, terbinafiini, paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini, selekoksibi, propafenoni ja difenhydramiini. Metoprololin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, kun näitä lääkkeitä otetaan käyttöön potilailla, jotka saavat jo metoprololihoitoa.

Plasman metoprololipitoisuuksia voivat lisätä alkoholi ja hydraalatsiini.

Indometasiini ja rifampisiini voivat vähentää Metopocor-valmisteen verenpainetta alentavia vaikutuksia.

Metopocor-valmiste voi vähentää lidokaiinin eliminaatiota.

Metopocor-valmisteen ja nukutusaineiden samanaikainen käyttö voi voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Lisäksi voi esiintyä mainittujen lääkevalmisteiden negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia.

Metopocor-valmisteen beetareseptoreita inhiboivat vaikutukset voivat voimistaa perifeeristen lihasrelaksanttien (esim. suksametonin, tubokurariinin) aiheuttamaa hermo-lihasliitoksen salpausta.

Jos Metopocor-valmisteen käyttöä ei voida keskeyttää ennen yleisanestesiassa tapahtuvaa leikkausta tai ennen perifeeristen lihasrelaksanttien käyttöä, anestesiaäläkäärille on ilmoitettava, että potilaalla on käynnissä Metopocor-hoito.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden aikana (erityisesti raskauden ensimmäisten kolmen kuukauden aikana) metoprololia tulisi käyttää vain huolellisen potilasvalinnan ja riski-hyötyarvion tuloksena.

On näyttöä siitä, että metoprololi vähentää veren virtausta istukkaan ja voi siksi aiheuttaa sikiön kasvun poikkeavuuksia. Muiden beetasalpaajien annon seurauksena on raportoitu keskenmenoista, ennenaikaisista synnytyksistä ja kohdunsisäisistä sikiökuolemista.

Metoprololihoito tulisi keskeyttää 48–72 tuntia ennen laskettua aikaa vastasyntyneen bradykardia-, hypotensio- ja hypoglykemiariskin vuoksi. Jos tämä ei ole mahdollista, vastasyntyneet on asetettava huolelliseen kliiniseen seurantaan 48–72 tunniksi synnytyksen jälkeen.

Metoprololia erittyy äidinmaitoon konsentroituneesti. Rintaruokittavia lapsia on seurattava mahdollisten beetasalpausoireiden vuoksi. Äidinmaidon kautta saatavaa metoprololin määrää voidaan vähentää keskeyttämällä imetys 3–4 tunniksi lääkkeen annon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tällä lääkevalmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tällä lääkevalmisteella toteutettava hoito vaatii säännöllistä lääkärin seurantaa. Koska yksilölliset reaktiot vaihtelevat, reagoitukyky saattaa heikentyä siinä määrin, että ajokyky, koneiden käyttökyky tai kyky työskennellä epävakaalla alustalla heikkenee. Tämä vaikutus on voimakkaampi hoidon alussa, annosta nostettaessa, hoidon muutoksen jälkeen ja alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiedot haittavaikutusten esiintymistiheydestä perustuvat seuraaviin kategorioihin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Ei tiedossa (ei arvioitavissa saatavilla olevien tietojen perusteella)

Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: Trombositopenia, leukopenia

Hormonaaliset häiriöt

Harvinaiset: Piilevän diabeteksen muuttuminen oireelliseksi tai oireellisen diabeteksen paheneminen. Pitkiä, tiukkoja paastojaksoja tai rasittavaa liikuntaa seuraavat hypoglykemiatilat Hypoglykemian varoitusmerkit (erityisesti takykardia ja vapina) saattavat peittyä.

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Melko harvinaiset: Painonnousu

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: Masentunut mieliala, todentuntuiset unet

Harvinaiset: Hermostuneisuus, ahdistus

Hyvin harvinaiset: Sekavuus, aistiharhat, persoonallisuuden muutokset (esim. mielialan vaihtelut), muistin heikkeneminen / muistivaikeudet.

Hermoston häiriöt

Hyvin yleiset: Väsymys

Yleiset: Huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: Keskittymisvaikeudet, unihäiriöt/une-liaisuus, parestesia

Hyvin harvinaiset: Makuaistin häiriöt

Silmäoireet

Harvinaiset: Sidekalvotulehdus, vähentynyt kyynelnesteen erityys (piilolinssien käyttäjien otettava huomioon), näköhäiriöt, silmien ärsytys

Kuulon ja tasapainoelimen häiriöt

Hyvin harvinaiset: Tinnitus, heikentynyt kuulo

Sydämen häiriöt

Yleiset: Sydämentykytys, bradykardia

| | |
|--------------------|--|
| Melko harvinaiset: | Eteis-kammiojohtumisen häiriöt, sydämen vajaatoiminnan, johon liittyy perifeerinen turvotus, paheneminen, sydänperäinen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti, rintakipu |
| Harvinaiset: | Sydämen johtumishäiriöt, rytmihäiriöt |
| Hyvin harvinaiset: | Rasitusrintakivusta kärsivien potilaiden kohtausten paheneminen |

Verenkiertohäiriöt

| | |
|--------------------|---|
| Yleiset: | Huomattava verenpaineen lasku, hyvin harvoin pyörtyminen, kylmät raajat |
| Hyvin harvinaiset: | Oireiden paheneminen potilailla, joilla on perifeerinen valtimotauti (mukaan lukien potilaat, joilla on Raynaud'n oireyhtymä), mukaan lukien kuolio |

Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt

| | |
|--------------------|--|
| Yleiset: | Rasitushengenahdistus |
| Melko harvinaiset: | Hengenahdistus, joka johtuu mahdollisesta hengitysteiden virtausvastuksen noususta alttiilla potilailla (esim. astmapotilailla), hengitysteiden supistuminen |
| Harvinaiset: | Allerginen nuha |

Ruoansulatuskanavan häiriöt

| | |
|--------------------|--|
| Yleiset: | Pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ripuli |
| Melko harvinaiset: | Oksentelu |
| Harvinaiset: | Kuiva suu |

Maksan ja sappiteiden häiriöt

| | |
|--------------------|------------|
| Hyvin harvinaiset: | Hepatiitti |
|--------------------|------------|

Ihon ja ihonalaiskudoksen sairaudet

| | |
|--------------------|---|
| Melko harvinaiset: | Liiallinen hikoilu, allergiset ihoreaktiot (punoitus, kutina), ihottuma |
| Harvinaiset: | Hiustenlähtö |
| Hyvin harvinaiset: | Psoriasis paheneminen, valolle altistumista seuraava valoherkkyys, johon liittyy ihoreaktio, psoriasis kehittyminen, psoriasis kaltainen ihottuma |

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt

| | |
|--------------------|---|
| Melko harvinaiset: | Lihaskrampit |
| Harvinaiset: | Lihashyökkäykset |
| Hyvin harvinaiset: | Nivelkipu ja/tai nivelsairaus (mono- ja polyartriitti) pitkäaikaisessa hoidossa |

Lisääntymiselimestön ja rintojen häiriöt

| | |
|--------------|---|
| Harvinaiset: | Erektiohäiriöt ja libidon menetys, induratio penis plastica (Peyronien tauti) |
|--------------|---|

Tutkimukset

| | |
|--------------|--|
| Harvinaiset: | Kohonneet seerumin transaminaasiarvot [ALAT; ASAT] |
|--------------|--|

Erityisiä huomautuksia

Metopocor-hoidon aikana voi esiintyä rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä. HDL-kolesterolin vähenemistä ja plasman triglyseriditasojen nousua on havaittu, kokonaiskolesterolin ollen yleensä normaalitasolla.

Metopocor voi peittää kilpirauhasen liikatoiminnan oireita.

Beetasalpaajat voivat voimistaa allergeeniherkkyyttä ja pahentaa anafylaktisia reaktioita. Merkittäviä anafylaktisia reaktioita voi siis esiintyä potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt vakavia yliherkkyyksireaktioita, ja potilailla, joilla on käynnissä siedätyshoito.

Vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on raportoitu yksittäistapauksista, joissa munuaisten toiminta on heikentynyt beetasalpaajahoidon aikana. Näissä tapauksissa Metopocor-valmistetta tulisi käyttää seuraten samalla munuaisten toimintaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Yliannostuksen oireet

Kliiniselle kuvalle ovat ominaisia pääasiassa sydän- ja keskushermoston oireet, myrkytyksen asteesta riippuen. Yliannostus voi aiheuttaa voimakasta hypotensiota, bradykardiaa ja jopa sydänpysähdyksen, sydämen vajaatoiminnan ja kardiogeenisen sokin. Lisäksi voi esiintyä hengitysvaikeuksia, bronkospasmia, oksentelua, tajunnan hämärtymistä ja joskus myös yleistyneitä epileptisiä kohtauksia.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen tapauksessa tai silloin, kun on olemassa vaara sykkeen ja/tai verenpaineen laskemisesta, Metopocor-valmisteen käyttö on keskeytettävä.

Yleisten ensisijaisten toksinpoistotoimenpiteiden lisäksi on seurattava elintoimintoja ja tarvittaessa korjattava niitä tehohoidon olosuhteissa. Sokki- ja hypotensiotiloissa voidaan antaa plasmaa tai plasman korvikkeita.

Vaikeaa bradykardiaa voidaan hoitaa seuraavasti:

| | |
|------------|---|
| Atropiini: | 0,5–2 mg laskimoon boluksena |
| Glukagoni: | Aluksi 1–10 mg laskimoon, minkä jälkeen 2–2,5 mg tunnissa jatkuvana infuusiona |

Jos vaste on riittämätön, sympatomimeetteja (dopamiini, dobutamiini, isoprenaliini, orkiprenaliini ja adrenaliini) voidaan antaa kehon painosta ja vasteesta riippuen, esim. dobutamiinia laskimonsisäisenä infuusiona 2,5–10 mikrogrammaa/kg/min. Myös dobutamiinia voidaan käyttää hypotension ja sydämen vajaatoiminnan tapauksessa sen positiivisten inotrooppisten vaikutusten ansiosta.

Myös kalsiumin antoa voidaan harkita.

Refraktaarisen bradykardian esiintyessä tulee ottaa käyttöön väliaikainen sydämentahdistin.

Bronkospasmin esiintyessä voidaan antaa beeta₂-adrenergisiä agonisteja aerosolimuodossa (myös laskimonsisäisesti, jos vaste on riittämätön) tai aminofylliiniä laskimonsisäisesti.

Yleistyneiden epileptiakohtausten tapauksessa suositellaan hidasta diatsepaamin antoa laskimoon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02

Elektrofysiologia

Metoprololi on heikosti rasvaliukoinen beetasalpaaja, jolla on suhteellinen beeta₁-selektiivisyys ("kardioselektiivisyys"), ei olennaista ISA-vaikutusta (intrinsic sympathomimetic activity) eikä juurikaan kalvoa stabiloivaa vaikutusta.

Elektrofysiologisesti metoprololi toimii estämällä katekoliamiini-indusoitua spontaania depolarisoitumista (aktiopotentiaalin IV vaihe). Tämä hidastaa rytmiä autonomisen kudoksen soluissa.

Kliinisesti metoprololi hidastaa sinussolmukkeesta ja ektooppisesta fokuksesta tulevien impulssien tahtia ja pidentää eteis-kammiosolmukkeen refraktaarista vaihetta. Aine vähentää myös (sekä anterogradista että retrogradista) johtumista sydänreittien poikkeavassa johtumisessa.

Metoprololi on siten II luokan rytmihäiriölääke Vaughan-Williamsin luokitusjärjestelmässä.

Hemodynaamiset ominaisuudet

Metoprololi laskee välittömästi sykettä ja sympaattisen hermoston hallinnassa olevaa supistumista beeta₁-adrenoreseptorin salpauksen kautta, kun taas sen vaikutukset kohonneeseen verenpaineeseen tulevat hieman viiveellä. Parenteraalinen antotapa voi vaikuttaa verenpainetta alentavasti, jos injektointi tehdään liian nopeasti.

Toisin kuin ei-selektiiviset beetasalpaajat, metoprololi ylläpitää β₂-reseptorien välittämän adrenaliinin verisuonia laajentavaa vaikutusta luustolihasessa, mikä tarkoittaa, että perifeerinen vastus ei kasva stressitilanteissa. Koska metoprololi lisäksi vaikuttaa vähemmän ääreisverenkierron laskimopuolella kuin ei-selektiiviset beetasalpaajat, metoprololilla on niitä vähemmän vaikutusta vasemman kammion täyttöpaineeseen perifeerisen vaikutuksen puutteen vuoksi.

Tästä on osoituksena myös se, että iskuilavuus vaihtelee vähemmän tai ei vähene stressitilanteissa, kun sydän toimii.

Sydämen minuuttitilavuuden väheneminen tapahtuu siis lähes yksinomaan sykkeen alenemisen seurauksena.

Jos kohonnut syke on elintärkeää hemodynaamisen tilan ylläpitämiseksi, metoprololi ja muut beetasalpaajat ovat vasta-aiheisia. Jos supistumisen kasvu saavutetaan digoksiinihoidolla, sydämen vajaatoiminta (kompensoitu sydämen vajaatoiminta) ei muodosta vasta-aihetta metoprololin annolle.

Kiinäläisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin 45 852 akuuttia sydäninfarktipotilasta (COMMIT-tutkimus), kardiogeenistä sokkia esiintyi merkittävästi enemmän metoprololipotilailla (5,0 %) kuin lumelääkeryhmällä (3,9 %). Tämä ero oli erityisen huomattava seuraavissa potilasryhmissä:

Kardiogeenisen sokin suhteellinen esiintyvyys COMMIT-tutkimuksessa yksittäisissä potilasryhmissä:

| Potilaan ominaisuudet | Hoitoryhmä | |
|------------------------|-------------|-----------|
| | Metoprololi | Lumelääke |
| Ikä ≥ 70 vuotta | 8,4 % | 6,1 % |
| Verenpaine < 120 mmHg | 7,8 % | 5,4 % |
| Sydämen syke ≥ 110/min | 14,4 % | 11,0 % |
| Killip-luokka III | 15,6 % | 9,9 % |

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annon jälkeen metoprololi imeytyy lähes kokonaan (n. 95 %) ruoansulatuskanavasta. Koska metoprololin ensikierron metabolia on huomattava, systeeminen saatavuus on vain noin 50 %. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5–2 tunnin kuluttua.

Palautuva sitoutuminen plasman proteiineihin on noin 12 %. Suhteellinen jakautumistilavuus on 5,6 l/kg.

Metoprololi metaboloituu lähes täysin maksassa, pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien välittämän hapettumisen kautta. Kahdella kolmesta tärkeimmästä metaboliitista beetasalpaavat ominaisuudet ovat heikkoja, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Potilailla, joilla on maksakirroosi, on odotettava muuttumattoman metoprololin kohonneita plasmapitoisuuksia, sillä kyseiseen tilaan liittyy aineenvaihdunnan heikkeneminen.

Noin 95 % metoprololista ja sen metaboliiteista erittyy munuaisissa (noin 10 % muuttumattomassa muodossa). Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on 3–5 tuntia.

Metoprololin farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät ennallaan iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Myöskään kohtalainen maksan vajaatoiminta ei vaikuta metoprololin farmakokineettisiin ominaisuuksiin. Vaikean maksakirroosin ja porttilaskimojärjestelmän suttin tapauksessa hyötyosuus kasvaa ja puhdistuma vähenee. Potilailla, joilla on porttilaskimojärjestelmän anastomoosi, AUC-arvo voi nousta 6-kertaiseksi ja puhdistuma voi pienentyä arvoon 0,3 l/min.

Terapeuttinen plasmapitoisuus on välillä 50 ja 200 ng/ml.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmisille tietojen perustuessa toistuvan annoksen toksisuuteen, genotoksisuuteen, karsinogeenisuuteen ja lisääntymistoksisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 24 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisesti kannalta katsottuna laimennetut liuokset on käytettävä heti. Jos niitä ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen laimennetun liuoksen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa, ellei laimennusta ole toteutettu hallituissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei erityisvaatimuksia. Lääkevalmisteen säilytys laimentamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ampulli, I-typin väritöntä lasia, sisältää 5 ml injektionestettä.

Pakkauskoko: 5 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte ja jätteet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste voidaan laimentaa käyttämällä seuraavia liuoksia (maksimilaimennos 40 mg metoprololia per 1 000 ml liuosta): natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %), 5 % ja 10 % glukoosiliuos, 15 % mannitoliliuos, 20 %:n fruktoosiliuos, 10 % inverttisokeriliuos ja Ringerin liuos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36148

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metopocor 1 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 1 mg metoprololtartrat.

En 5 ml ampull innehåller 5 mg metoprololtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Metopocor är en klar, färglös injektionsvätska, lösning med pH 6,0 till 7,2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Takarytmier
- Akut behandling av hjärtinfarkt

Parenteral administrering är enbart avsedd att användas inom akut- och sjukhusvård.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av metoprolol hos barn har inte fastställts.

Vuxna

Parenteral administrering är enbart avsedd för akut- och sjukhusvård. Dosen ska bestämmas individuellt – huvudsakligen beroende på behandlingssvaret. Följande doseringsriktlinjer kan användas:

Takarytmier:

Vid akut livshotande arytmier, ska den individuella dosen och vid upprepad administrering, även intervallet mellan individuella injektioner väljas baserat på initial status och kliniska tillståndet hos patienten.

Hos vuxna, ges vanligen initialt upp till 5 ml Metopocor (motsvarande upp till 5 mg metoprololtartrat) genom långsam intravenös injektion (1-2 mg/min).

Om behandlingssvaret är otillräckligt, kan injektionen upprepas med samma dos i intervaller om 5 till 10 minuter tills effekt sätter in eller tills en total dos av 10 till 15 ml Metopocor (motsvarande 10 till 15 mg metoprololtartrat) har uppnåtts.

Akut behandling av hjärtinfarkt:

Metopocor används hos patienter där behandling med betablockerare inte är kontraindicerat av något skäl.

Vid akut hjärtinfarkt, ges behandling så snart som möjligt efter intagning på sjukhus under kontinuerlig EKG- och blodtrycksövervakning. Behandling inleds med 5 ml Metopocor (motsvarande 5 mg metoprololtartrat). Beroende på tolerans, kan ytterligare engångsdoser på 5 ml ges med 2-minuters intervall upp till en total maximal dos på upp till 15 ml (motsvarande 15 mg metoprololtartrat).

Om hela dosen på 15 mg tolereras, ges patienten 4 x 50 mg metoprololtartrat per dag i en oral beredningsform under de närmaste 48 timmarna, med början 15 minuter efter den sista intravenösa injektionen.

Hos patienter som tolererat mindre än 15 mg metoprololtartrat intravenöst, ska påföljande oralbehandling initieras med försiktighet med en dos på 1 x 25 mg metoprololtartrat i en oral beredningsform.

Efter den akuta behandlingen, ges en dos av 100 – 200 mg metoprololtartrat oralt för underhållsbehandling.

Metopocor måste sättas ut omedelbart vid minskad hjärtfrekvens och/eller blodtryck som kräver behandling eller andra komplikationer.

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion, reduceras elimineringen av Metopocor, på grund av detta krävs ibland dosreducering.

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion.

Administreringssätt

Metopocor ska ges genom långsam intravenös administrering under EKG- och blodtrycksövervakning.

Vid behandling av akuta arytmier, rekommenderas påföljande behandling med tabletter (så snart som arytmerna är under kontroll).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Metopocor får inte användas vid:

- Känd hjärtsvikt
- Chock
- 2:a eller 3:e gradens AV-block
- Sjuka sinus-syndrom
- Sinoatriellt block
- Bradykardi (vilopuls under 50 slag per minut före behandling)
- Hypotension (systoliskt blodtryck under 90 mm Hg)

- Acidos
- Bronkiell hyperreaktivitet (som vid bronkialastma)
- Sena stadier av perifer arteriell sjukdom
- Samtidig administrering av monoaminoxidas (MAO) hämmare (med undantag av MAO-B hämmare)
- Överkänslighet mot andra betablockerare.

Intravenös administrering av Metopocor är kontraindicerat hos patienter som behandlas med kalciumantagonister av typen verapamil och diltiazem eller andra antiarytmika (t.ex. disopyramid), så är också intravenös administrering av de ovan nämnda kalciumantagonisterna och antiarytmika vid behandling med Metopocor (med undantag av en intensivvårdssituation).

Särskilt noggrann klinisk övervakning krävs vid:

- I: a gradens AV-block
- Diabetiker med stora svängningar i blodssockernivåer (på grund av eventuella allvarliga hypoglykemiska tillstånd)
- Patienter som genomgått längre perioder av strikt fasta och ansträngande fysisk aktivitet (på grund av eventuella allvarliga hypoglykemiska tillstånd)
- Patienter med feokromocytom (en tumör i binjuren) (administrera Metopocor enbart efteralfa-blockad)
- Patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2)

Hos patienter som själva har eller där någon i familjen har psoriasis ska betablockerare förskrivas endast efter en noggrann bedömning av risker och fördelar.

Betablockerare kan öka känsligheten för allergener och öka svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Strikt patienturval krävs därför när det gäller patienter med en tidigare anamnes med allvarliga överkänslighetsreaktioner och patienter som genomgår desensibiliseringsterapi (försiktighet, allvarliga anafylaktiska reaktioner).

4.4 Varningar och försiktighet

Före en operation, ska narkosläkaren informeras om att patienten behandlas med metoprolol. Akut initial behandling med hög dos metoprolol bör undvikas hos patienter som genomgår icke-hjärtkirurgi, eftersom detta har samband med bradykardi, hypotoni och stroke (inklusive med dödlig utgång) hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter som tar betablockerare uppvisar en allvarlig form av anafylaktisk chock.

Risken för koronara händelser, inklusive plötslig hjärtdöd, kan öka efter utsättande av betablockerare.

Patienter med akut hjärtinfarkt visade en ökad risk för kardiogen chock vid behandling med metoprolol. Eftersom hemodynamiskt instabila patienter är särskilt utsatta, måste metoprolol ges endast efter hemodynamisk stabilisering av infarktpatienten.

Metopocor kan leda till falska positiva resultat vid dopningstest.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml injektionsvätska, lösning dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner mellan detta och andra läkemedel bör beaktas:

Vid samtidig användning av Metopocor och insulin eller perorala antidiabetika, kan effekterna av dessa läkemedel förstärkas eller förlängas. Varningssignaler för hypoglykemi (särskilt takykardi och tremor) maskeras eller förminskas. Regelbunden kontroll av blodsockernivåerna krävs därför.

Vid samtidig användning av Metopocor och tricykliska antidepressiva, barbiturater, fentiaziner och glyceryltrinitrat, diuretika, kärlvidgande medel och andra blodtryckssänkande medel, kan kraftigt blodtrycksfall inträffa.

Vid samtidig användning av Metopocor och kalciumantagonister av nifedipin typ, kan kraftigt blodtrycksfall förekomma och i enstaka fall kan hjärtsvikt utvecklas.

De hjärtdepressiva effekterna av metoprolol och antiarytmiska medel kan vara additiva.

Vid samtidig användning av Metopocor och kalciumantagonister av verapamil eller diltiazem typ eller andra antiarytmika (t ex disopyramid), är övervakning av patienten på intensivvårdsavdelning indicerad eftersom hypotension, bradykardi eller andra arytmier kan förekomma.

Vid samtidig användning av Metopocor och hjärtglykosider, reserpin, alfa-metyldopa, guanfacin eller klonidin, kan en uttalad sänkning av hjärtfrekvensen eller fördröjd överledning uppstå.

Abrupt utsättning av klonidin vid samtidig användning av Metopocor kan resultera i en kraftig ökning av blodtrycket. Klonidin ska därför endast sättas ut om behandling med Metopocor avslutas några dagar tidigare. Klonidin kan då sättas ut gradvis (se produktresumén för klonidin).

Vid samtidig användning av Metopocor och noradrenalin, adrenalin eller andra ämnen med sympatomimetiska effekter (som ingår i hostmediciner, näs- och ögondroppar), kan en betydande ökning av blodtrycket ske.

En minskad behandlingseffekt av adrenalindosen som normalt används för att behandla allergiska reaktioner kan inträffa vid behandling med Metopocor.

MAO-hämmare (med undantag av MAO-B-hämmare) ska inte användas i kombination med Metopocor på grund av risk för kraftig hypertoni (se avsnitt 4.3).

Metoprolol fungerar som substrat för cytokrom P450 isoenzym CYP2D6. Läkemedel som innehåller enzyminducerande och enzymhämmande substanser kan påverka plasmanivåerna av metoprolol. Kända hämmare av CYP2D6 inkluderar kinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon och difenhydramin. En minskning av metoprolol dosen kan bli nödvändig när dessa läkemedel introduceras till patienter som redan behandlas med metoprolol.

Plasmanivåer av metoprolol kan öka av alkohol och hydralazin.

Indometacin och rifampicin kan minska den blodtryckssänkande effekten av Metopocor. Metopocor kan minska utsöndringen av lidokain.

Samtidig användning av Metopocor och narkotika kan resultera i en förstärkt blodtryckssänkande effekt. De negativa inotropa effekterna av de två ovannämnda läkemedlen kan vara additiva.

Den neuromuskulära blockad som orsakas av perifera muskelavslappande medel (t ex suxametonium, tubokurarin) kan förstärkas genom den beta-receptorhämmande effekten av Metopocor.

Om Metopocor inte kan sättas ut före operation under narkos eller innan användningen av perifera muskelavslappande medel, måste narkosläkaren informeras om att patienten behandlas med Metopocor.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Under graviditeten (och särskilt under de första tre månaderna), ska metoprolol endast användas efter strikt patienturval och bedömning av risker och fördelar.

Det finns belägg för att metoprolol minskar blodflödet till moderkakan och därför kan orsaka avvikelser i fostertillväxten. Missfall, för tidig födsel och intrauterin fosterdöd har observerats efter administrering av andra betablockerare.

På grund av risken för neonatal bradykardi, hypotension och hypoglykemi, bör behandling med metoprolol avbrytas 48-72 timmar före beräknat födelsedatum. Om detta inte är möjligt, krävs noggrann klinisk övervakning av nyfödda under 48-72 timmar efter förlossning.

Metoprolol utsöndras i bröstmjolk i en koncentrerad form. Ammade barn bör undersökas för symtom av betablockad. Mängden metoprolol som intas via bröstmjolk kan minskas genom att avbryta amning under 3-4 timmar efter administrering av läkemedlet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Regelbunden medicinsk uppföljning krävs under behandling med detta läkemedel. Eftersom påverkan skiljer sig mellan individer, kan förmågan att reagera påverkas i en sådan utsträckning att förmågan att köra bil, använda maskiner eller arbeta utan ett stadigt fotfäste försämras. Denna effekt är större i början av behandlingen, när dosen ökas, efter behandlingsbyte och i samband med alkoholintag.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen delas in i följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

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

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni

Endokrina systemet

Sällsynt: Manifestation av latent eller försämring av manifest diabetes mellitus. Hypoglykemiska tillstånd efter längre perioder av fasta eller ansträngade fysisk aktivitet. Varningstecken på hypoglykemi (speciellt takykardi och tremor) kan maskeras.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Viktökning

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depressiva känslomässiga tillstånd, livliga

drömmar Sällsynta: Nervositet, ängslighet

Mycket sällsynta: Förvirring, hallucinationer, personlighetsförändringar (t ex humörsvängingar) försämrat minne/svårigheter att komma ihåg

Centrala och perifera nervsystemet

| | |
|-----------------|--|
| Mycket vanliga: | Trötthet |
| Vanliga: | Yrsel, huvudvärk |
| Mindre vanliga: | Koncentrationssvårigheter, sömnstörning/dåsighet, parestesier, störningar i smaksinnet |

Ögon

| | |
|-----------|--|
| Sällsynt: | Kkonjunktivit, minskad tårproduktion (att beakta hos bärare av kontaktlinser), synstörningar, ögonirritation |
|-----------|--|

Öron och balansorgan

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Mycket sällsynta: | Tinnitus, nedsatt hörsel |
|-------------------|--------------------------|

Hjärtat

| | |
|-------------------|---|
| Vanliga: | Palpitationer, bradykardi |
| Mindre vanliga: | Atrioventrikulära ledningsstörningar, försämring av hjärtsvikt med perifertödem, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt, bröstsmärta |
| Sällsynta: | Hjärtledningsrubbnings, arrytmier |
| Mycket sällsynta: | Försämring av attacker hos patienter med angina pectoris |

Blodkärl

| | |
|------------------|---|
| Vanliga: | Kraftigt blodtrycksfall, i mycket sällsynta fall med svimning, kyla i extremiteterna |
| Mycket sällsynt: | Förvärring av symtom hos patienter med perifer arteriell sjukdom (inkluderande patienter med Raynauds syndrom), inklusive gangrän |

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

| | |
|-----------------|---|
| Vanliga: | Ansträngningsutlöst dyspné |
| Mindre vanliga: | Dyspné som följd av eventuellt ökat luftvägsresistans hos predisponerade patienter (tex vid bronkialastma), sammandragning av luftvägarna |
| Sällsynta: | Allergisk rinit |

Magtarmkanalen

| | |
|-----------------|---|
| Vanliga: | Illamående, magsmärta, förstoppning, diarré |
| Mindre vanliga: | Kräkningar |
| Sällsynta: | Muntorrhet |

Lever och gallvägar

| | |
|-------------------|---------|
| Mycket sällsynta: | Hepatit |
|-------------------|---------|

Hud och subkutan vävnad

| | |
|-------------------|--|
| Mindre vanliga: | Kraftig svettning, allergiska hudreaktioner (hudrodnad, klåda), utslag |
| Sällsynta: | Hårfall |
| Mycket sällsynta: | Försämring av psoriasis, fotosensitivitet med hudreaktion som följd av ljusexponering, utveckling av psoriasis, psoriasisliknande utslag |

Muskuloskeletal systemet och bindväv

| | |
|-------------------|---|
| Mindre | |
| Vanliga: | Muskelkramper |
| Sällsynta: | Muskelsvaghet |
| Mycket sällsynta: | Artralgi, och/eller artropati (mono- och polyartrit) vid långtidsbehandling |

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

| | |
|------------|---|
| Sällsynta: | Erektill dysfunktion och minskad libido, induration penis plastic (Peyronies sjukdom) |
|------------|---|

Undersökningar

Sällsynta: Förhöjda serum transaminasnivåer [ASAT, ALAT]

Särskilda anmärkningar

Störningar i lipidmetabolismen kan förekomma vid behandling med Metopocor. En minskning av HDL-kolesterol och en ökning av plasmatriglyceridnivåer har observerats, oftast vid normalt totalkolesterol.

Metopocor kan maskera symtomen på tyreotoxikos.

Betablockerare kan öka känsligheten för allergener och öka svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Kraftiga anafylaktiska reaktioner kan därför förekomma hos patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner i anamnesen och patienter som genomgår desensibiliseringsterapi.

Vid gravt nedsatt njurfunktion, har det förekommit enstaka rapporter om en försämring av njurfunktionen vid behandling med betablockerare. I dessa fall bör Metopocor användas samtidigt med lämplig övervakning av njurfunktionen.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom på överdos

Den kliniska bilden kännetecknas främst av kardiovaskulära och centralnervösa symtom, som beror på graden av förgiftning. En överdos kan orsaka allvarlig hypotension, bradykardi och även hjärtstillestånd, hjärtsvikt och kardiogen chock. Dessutom kan andningssvårigheter, bronkospasm, kräkningar, sänkt medvetandegrad och ibland även generaliserade kramper förekomma.

Behandling av överdos

I händelse av en överdos eller hotande minskning av hjärtfrekvensen och/eller blodtrycket, måste behandlingen med Metopocor avbrytas.

Förutom generella primära toxineliminering åtgärder, måste de vitala parametrarna också övervakas och åtgärdas om nödvändigt under intensivvårdsförhållanden. Vid chock och hypotension kan plasma eller plasmasubstitut administreras.

Svår bradykardi kan behandlas enligt följande:

Atropin: 0,5 - 2 mg intravenöst som en bolus

Glukagon: 1 - 10 mg intravenöst vid starten, följt av 2 - 2,5 mg per timme som kontinuerlig infusion

Om responsen är otillräcklig, kan sympatomimetika (dopamin, dobutamin, isoprenalin, orciprenalin och adrenalin) ges beroende på kroppsvikt och respons, t ex dobutamin som en intravenös infusion med 2,5 - 10 mikrogram / kg / min. På grund av dess positiva inotropa effekter, kan dobutamin också användas vid hypotension och hjärtsvikt.

Administrering av kalciumjoner kan också övervägas.

Vid refraktär bradykardi bör en tillfällig pacemaker sättas in.

Vid bronkospasm, kan β_2 -adrenerga agonister i aerosolform ges (även intravenöst om responsen är otillräckligt) eller intravenöst aminofyllin.

Vid generaliserade kramper, rekommenderas långsam intravenös administrering av diazepam.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-recepterblockerare ATC-kod: C07AB02

Elektrofysiologi

Metoprolol är en svagt lipofil betablockerare med relativ β_1 -selektivitet ("kardioselektivitet"), utan egentlig sympatomimetisk aktivitet (ISA) och liten membranstabiliserande aktivitet.

Elektrofysiologiskt verkar metoprolol genom att hämma katekolamin-inducerad spontan depolarisation (Fas IV av aktionspotentialen). Detta saktar ner rytmen hos cellerna i autonom vävnad.

Kliniskt, saktar metoprolol hastigheten av impulser från sinusknutan och ektopisk foci och förlänger refraktärperioden i AV-noden. Substansen minskar också överledning (både anterograd och retrograd) i avvikande ledningsbanor i hjärtat.

Metoprolol är ett klass II antiarytmiskt medel enligt Vaughan-Williams klassificeringssystem.

Hemodynamiska egenskaper

Metoprolol ger en omedelbar minskning av hjärtfrekvens och kontraktilitet som kontrolleras av det sympatiska nervsystemet via β_1 -adrenoreceptor blockad, medan dess effekter på höjt blodtryck är något fördröjt. Parenteral administrering kan resultera i en hypotensiv effekt om injektion utförs försnabbt.

Till skillnad från icke-selektiva beta-blockerare, bibehålls den vasodilaterande effekten av adrenalin som medieras av β_2 -receptorer i skelettmuskulaturen med metoprolol, vilket innebär att perifera motståndet inte ökar i stressituationer. Eftersom metoprolol också har mindre effekt på den venösa sidan av det perifera kärlsystemet än icke-selektiva betablockerare, har metoprolol mindre effekt än icke-selektiva betablockerare på vänster kammarfyllnadstryck på grund av bristen på perifer aktivitet.

Detta bekräftas också av det faktum att slagvolymen fluktuerar mindre/inte minskar under stressförhållanden i närvaro av ett fungerande hjärta.

Den minskade hjärtminutvolymen sker därför nästan uteslutande som ett resultat av frekvensminskning.

Om den ökade frekvensen är avgörande för upprätthållandet av den hemodynamiska statusen, så är metoprolol likt alla betablockerare kontraindicerat. Om en ökad kontraktilitet uppnås med hjälp av digitalisbehandling, så är hjärtsvikt (kompenserad hjärtsvikt) inte en kontraindikation för metoprolol.

I en kinesisk studie med 45 852 patienter med akut hjärtinfarkt (COMMIT-studien) var incidensen av kardiogen chock betydligt högre vid metoprolol behandling (5,0%) jämfört med placebo (3,9%).

Denna skillnad var särskilt tydlig i följande patientgrupper:

Relativ frekvens av kardiogen chock i COMMIT-studien hos enskilda patientgrupper:

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering absorberas metoprolol nästan fullständigt (ca 95%) från magtarmkanalen. Eftersom metoprolol genomgår omfattande förstapassage metabolism är den systemiska tillgängligheten endast ca. 50%. Maximala plasmanivåer uppnås efter 1,5-2 timmar.

Inbindningen till plasmaproteiner är ca 12%. Den relativa distributionsvolymen är 5,6 l/kg.

Metoprolol metaboliseras nästan fullständigt i levern, huvudsakligen via oxidation medierad av CYP2D6 isoenzym. Två av de tre främsta metaboliterna uppvisar svagt beta-blockerande egenskaper, men dessa har ingen klinisk relevans. Hos patienter med levercirros, kan ökade plasmakoncentrationer av oförändrat metoprolol förväntas på grund av minskad metabolism i samband med detta tillstånd.

Ungefär 95% av metoprolol och dess metaboliter utsöndras via njurarna (ca 10% i oförändrad form). Halveringstiden för metoprolol är 3 - 5 timmar.

Hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion, är de farmakokinetiska egenskaperna hos metoprolol oförändrade. Måttligt nedsatt leverfunktion påverkar inte heller de farmakokinetiska egenskaperna hos metoprolol. Vid svår levercirros och porta cava shunt, så kan biotillgängligheten öka och clearance minska. Hos patienter med porto cava anastomos, kan det finnas en 6-faldig ökning av AUC och clearance kan minska till 0,3 l/min.

Intervall för terapeutiska plasmakoncentrationen är mellan 50 och 200 ng/ml.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data har inte påvisat några speciella risker för människa, baserat på upprepaddostoxicitet, gentoxicitet, karcinogen toxicitet och reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i upp till 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör spädningar användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsvillkor före användande av spädningar användarens ansvar och ska normalt inte vara mer än 24 timmar vid 2 – 8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av ofärgat glas Typ I innehållande 5 ml injektionsvätska, lösning.
Förpackningsstorlek: 5 ampuller.

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.

Detta läkemedel kan spädas med följande lösningar (upp till 40 mg metoprolol i 1 000 ml lösning): natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%), 5 och 10 % glukoslösning, 15% mannitolösning, 20% fruktoslösning, 10 % invertsockerlösning och Ringers lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.12.2021