

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoprolin 50 mg

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää metoprololitartraattia 50 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valmisteen kuvaus. Valkoinen, pyöreä, viistoreunainen, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella ja merkintä M toisella, halkaisija 8 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Angina pectoris,
- hypertensio
- sydäninfarktin sekundääripreventio
- rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä sekä ventrikulaariset lisälyönnit
- tyreotoksikoosi
- toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä
- migreenikohtausten ennaltaehkäisy

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus tulee säätää yksilöllisesti.

Hypertensio. Aloitusannos lievässä tai kohtalaisessa verenpainetaudissa 50 mg/vrk. Annosta voidaan tarvittaessa nostaa tai yhdistää hoitoon joku muu verenpainetta alentava aine (esim. diureetti). Tavallinen vuorokausiannos on 100–200 mg joko kerta-annoksena aamulla tai jaettuna kahteen osa-annokseen (aamulla ja illalla).

Angina pectoris. Aloitusannoksena puoli Metoprolin 50 mg tablettia 2 kertaa päivässä noin viikon ajan. Tavallisesti ylläpitoannos on 100–200 mg päivässä jaettuna kahteen osa-annokseen. Tarvittaessa annosta voidaan tästäkin nostaa. Hoitoon voidaan tarpeen mukaan liittää myös joku toinen sepelvaltimolääke.

Rytmihäiriöt. Tavallisesti annos on 100–200 mg päivässä jaettuna 2-3 osa-annokseen.

Sydäninfarktin sekundääripreventio. Alkuannoksena 50 mg 2 kertaa päivässä 2-3 päivän ajan. Ylläpitoannos 100 mg 2 kertaa päivässä.

Tyreotoksikoosi: 50 mg 3-4 kertaa vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa vielä nostaa 100 mg:aan 3-4 kertaa vuorokaudessa.

Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä. Useimmilla potilailla 100 mg kerta-annos vuorokaudessa antaa toivotun tuloksen. Tarvittaessa annosta voidaan nostaa.

Migreenin profylaktinen hoito. 50–100 mg 2 kertaa päivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen maksakirroosipotilailla, koska vain pieni osa (5-10 %) metoprololista sitoutuu proteiineihin. Vakavan maksan vajaatoiminnan yhteydessä, esim. hoidettaessa oikovirtausleikkauksessa olleita potilaita, on annoksen pienentämistä harkittava.

Vanhukset

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Metoprololin käytöstä lapsilla on vain vähän kokemusta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys metoprololille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- kompensoimaton sydämen vajaatoiminta,
- selväpiirteinen sinus bradykardia,
- II ja III asteen eteiskammiokatkos,
- sairas sinus-oireyhtymä,
- vaikea perifeerinen verenkiertohäiriö
- kardiogeeninen sokki.
- Valmistetta ei tule antaa sydäninfarktipotilaille, joilla sydämen syke on alle 45 lyöntiä minuutissa, P-Q-aika yli 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine alle 100 mmHg.
- metabolinen asidoosi
- vaikea obstruktiivinen keuhkosairaus
- samanaikainen floktafeniinin käyttö
- samanaikainen sultopridin käyttö

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Beetasalpaajia ei tule käyttää samanaikaisesti MAO-estäjien kanssa (selektiivisiä MAO_B-estäjiä lukuun ottamatta).

Beetasalpaajia, myös selektiivisiä beeta₁-salpaajia, tulee käyttää varoen obstruktiivista keuhkosairautta (astmaa) sairastavilla potilailla. Jos astmaatikko käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaationa) tulee beeta₂-agonistin annos tarkistaa ja suurentaa tarpeen mukaan. Metoprololi vaikuttaa beeta₂-reseptoreihin vähemmän kuin tavanomaiset beeta₁-selektiiviset beetasalpaajat, mistä johtuen sen vaikutukset keuhkoputkien supistumiseen ovat vähäisemmät.

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita. Vaikutukset ovat kuitenkin epätodennäköisempiä metoprololia käytettäessä verrattuna epäselektiivisten beetasalpaajien käyttöön.

Metoprololi voi peittää tyreotoksikoosin oireita, joten tyreotoksikoosipotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Feokromosytoomaa hoidettaessa on aina annettava myös alfasalpaajaa.

Metoprololi voi pahentaa sydämen eteiskammiojohtumisen häiriötä (mahdollinen eteis-kammiokatkos). Sydämen toiminnanvajausta tulee tasapainottaa ennen metoprololihoitoa aloittamista ja tarvittaessa sen aikana. Jos potilaan bradykardia pahenee, tulee metoprololiannosta pienentää tai hoito lopettaa asteittain. Metoprololi saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita johtuen lääkkeen verenpainetta alentavasta vaikutuksesta.

Beetasalpaajat voivat pahentaa psoriaasia tai aiheuttaa sen kehittymisen.

Anestesia- ja analgeesia-aineiden käytön tulee aina mainita beetasalpaajalääkityksestä ennen leikkausta. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkauksen ajaksi ei suositella.

Kuten muutkin beetasalpaajat, myös metoprololi voi lisätä herkkyyttä allergeeneille ja pahentaa anafylaktisten reaktioiden vaikeusastetta. Adrenaliinilla ei aina saada haluttua hoitovaikutusta beetasalpaajia käyttävillä henkilöillä (ks. 4.5).

Beetasalpaajahoidon lopettamista ei tule lopettaa äkillisesti. Lääkitys tulee lopettaa asteittain vähintään kahden viikon aikana vähentäen annosta puoleen, kunnes on saavutettu annos 25 mg (puolet 50 mg:n tablettista) kerran päivässä. Tällöin tulee erityisen huolellisesti seurata potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus. Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen saattaa lisätä sepelvaltimotapahtumien ja äkkikuoleman riskiä.

Beetasalpaajat saattavat heikentää kyynelnesteen erityystä, mikä tulee huomioida piilolasien käyttäjillä.

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos potilas saa samanaikaisesti sympaattisia ganglioita salpaavia aineita yhdessä muiden beetasalpaajien (esim. silmätippojen) tai MAO-estäjien kanssa, hänen tilaansa tulee tarkkailla huolellisesti. Monoamiinioksidaasin estäjien (lukuun ottamatta MAO_B-estäjiä) samanaikaiseen käyttöön liittyy metoprololin lisääntynyt verenpainetta laskeva vaikutus, mutta myös hypertensiivisen kriisin riski.

Muilla beetasalpaajilla, beetasalpaajasilmätipat mukaan lukien, on additiivisia vaikutuksia.

Äkilliseen klonidiinilääkityksen keskeyttämiseen metoprololihoitoa lopettaessa liittyy alfastimulaation eston puuttumisesta johtuva rebound-hypertension riski. Jos samanaikainen klonidiinilääkitys täytyy keskeyttää, tulee beetasalpaajahoidon lopettamista useita päiviä aikaisemmin.

Jos metoprololia käytetään samanaikaisesti verapamiili- tai diltiatseemityyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa, potilasta on tarkkailtava negatiivisten inotrooppisten ja kronotrooppisten vaikutusten varalta. Verapamiilityyppisiä kalsiuminestäjiä ei saa antaa laskimoon beetasalpaajia käyttäville potilaille.

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

Metoprololi voi pahentaa digoksiinin aiheuttamaa bradykardiaa.

Beetasalpaajien vaikutuksesta pratsosiinihoidon alussa esiintyvä ortostatismi saattaa voimistua.

Epäselektiiviset beetasalpaajat ovat aiheuttaneet yhdessä adrenaliinin kanssa annettuna hypertensiota ja reflektorista bradykardiaa. Kardioselektiivisten beetasalpaajien yhteisvaikutukset ovat olleet selvästi lievempiä.

Ryhmän 1 rytmihäiriölääkkeillä kuten esim. lidokaiinilla ja beetasalpaajilla on additiivisia negatiivisia inotrooppisia vaikutuksia, mikä voi aiheuttaa vakavia hemodynaamisia haittavaikutuksia potilaille, joiden vasemmankammion toiminta on heikentynyt. Yhdistelmää tulisi välttää myös potilailla, joilla on sairas sinus-oireyhtymä tai AV-johtumishäiriö.

Metoprololia voidaan käyttää yhdessä muiden verenpainelääkkeiden kanssa, jolloin hypotensiivinen vaikutus tehostuu. Voimistunut verenpainetta alentava vaikutus tulee ottaa huomioon myös yhteiskäytössä muiden lääkeaineiden (esim. nitroglyseriini, barbituraatit) kanssa, jotka alentavat verenpainetta.

Verensokeritason aleneminen voi tehostua käytettäessä metoprololia samanaikaisesti insuliinin tai oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa. Beeta-adrenoreseptoreiden salpaus voi peittää hypoglykemian oireita. Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan beetasalpaajia käyttävillä potilailla.

Beetasalpaajat lisäävät inhalaatioanesteettien sydämen toimintaa hidastavaa vaikutusta.

Tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää metoprololin verenpainetta laskevaa vaikutusta vähentämällä vasodilatoivien ja natriureettisten prostaglandiinien synteesiä.

Beetasalpaajilla ja ergotamiinilla on synergistinen perifeeristen kudosten verenkiertoa heikentävä vaikutus.

Samanaikainen floktafeniinin käyttö voi vähentää hypotensioon tai sokkiin liittyviä kardiovaskulaarisia reaktioita.

Samanaikaiseen sultopridin käyttöön liittyy lisääntynyt rytmihäiriöiden riski.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Metoprololi on sytokromi P450 CYP2D6-isoentsyymin metaboliininen substraatti. Lääkeaineet, jotka estävät CYP2D6-isoentsyymiä, voivat vaikuttaa metoprololin pitoisuuksiin plasmassa. Metoprololipitoisuudet plasmassa voivat kohota, jos metoprololia annetaan samanaikaisesti CYP2D6-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden kuten rytmihäiriölääkkeiden (esim. flekainidi, amiodaroni, kinidiini, propafenoni), antihistamiinien (esim. difenhydramiini), H₂-reseptoriagonistien (esim. simetidiini), serotoniinin takaisinoton estäjien (esim. paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini), trisyklisen masennuslääkkeiden, tiettyjen neuroleptien (esim. klooripromatsiini, triflupromatsiini, klooriprotikseeni, levomepromatsiini), COX-2 estäjä selekoksibin, bupropionin sekä hydroksiklorokiinin tai terbinafiinin kanssa.

Metoprololi voi vähentää lidokaiinin plasmapuhdistumaa ja nostaa lidokaiinin plasmapitoisuuksia. Lidokaiinin plasmapitoisuuksia tulisi seurata tarkasti ja sovittaa annos yksilöllisesti.

Myös alkoholilla ja hydralatsiinilla voi olla metoprololin plasmapitoisuuksia nostava vaikutus.

Useita maksametaboliaentsyymejä indusoiva rifampisiini voi vähentää metoprololin plasmapitoisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kuten useimpia muitakaan lääkkeitä, metoprololia ei tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana ellei se ole välttämätöntä. Samoin kuin kaikilla verenpainelääkkeillä, myös beetasalpaajilla voi olla sikiöön, vastasyntyneeseen ja imeväiseen kohdistuvia haittavaikutuksia (esim. bradykardia).

Metoprololi erittyy äidinmaitoon, mutta normaaleja terapeuttisia annoksia käytettäessä on epätodennäköistä, että se vahingoittaisi lasta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Metoprololi saattaa aiheuttaa etenkin hoidon alussa ja annosta nostettaessa huimausta ja väsymyksen tunnetta, joka voi haitata autolla ajoa ja suoriutumista erityistä tarkkuutta vaativissa toimissa. Potilaan tulee olla tietoinen ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, miten metoprololi vaikuttaa häneen.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleiset: > 1/10
 Yleiset: > 1/100 ja < 1/10
 Melko harvinaiset: > 1/1000 ja < 1/100
 Harvinaiset: > 1/10 000 ja < 1/1000
 Hyvin harvinaiset: < 1/10 000 mukaan lukien yksittäiset raportit

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos					trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitseminen			painonnousu		
Psyykkiset häirit			masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset	hermostuneisuus, jännittyneisyys	muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
Hermosto		huimaus, päänsärky	parestesiat, lihaskouristukset		makuhäiriöt
Silmät				näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, konjunktiviitti	
Kuulo ja tasapainoelin					korvien soiminen
Sydän		bradykardia, sydämen tykytys	sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, prekordiaalinen kipu	toiminnalliset sydänoireet, sydämen rytmihäiriöt	
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio (pystyasentoon liittyvä verenpaineen			kuoliot potilailla, joilla on ennen hoitoa ollut vakavia ääreisveren-

		lasku), johon voi liittyä tasapainohäiriötä ja yksittäistapauksissa jopa pyörtymistä, kylmät kädet ja jalat			kierron häiriöitä
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		hengenahdistus rasiuksessa	bronkospasmi	riniitti	
Ruuansulatuselimistö		pahoinvointi, vatsakivut, ripuli ja ummetus	oksentelu	suun kuivuminen	
Maksa ja sappi				poikkeavuudet maksan toimintakokeiden arvoissa	maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos			ihottuma (psoriaasi-tyyppinen urtikaria ja dystrofiset iholeesiot), lisääntynyt hikoilu	hiustenlähtö	valoyliherkkyys, psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudos					artralgia
Sukupuolielimet ja rinnat				impotenssi ja muut seksuaaliset häiriöt	
Yleisoireet	väsymys		turvotus		

Metoprololin yleisiä haittavaikutuksia ovat kylmyyden tunne raajoissa ja Raynaud'n syndrooma, bradykardia, huimaus, väsymyksen tunne, päänsärky sekä gastrointestinaaliset oireet kuten pahoinvointi, oksetus ja ripuli.

Harvinaisiin haittavaikutuksiin kuuluvat unihäiriöt, impotenssi, hiustenlähtö ja eräät suoranaisesti beetasalpauksesta johtuvat spesifiset haittavaikutukset kuten sydäninsuffiensiin voimistuminen, alentunut sydämen minuuttivolyymi, johtumishäiriöt sekä astmapotilailla hengitystieresienssin voimistuminen. Erittäin harvinaisina haittavaikutuksina on todettu painajaisunia, depressioita ja hallusinaatioita sekä silmien kirvelyä, kuivumista ja iho-oireita. Silmä- ja iho-oireiden ilmaantuessa suositellaan annoksen pienentämistä tai ääritapauksessa lääkityksen lopettamista. Metoprololi saattaa aiheuttaa psoriaasin pahentumista. Beetasalpaajat saattavat nostaa seerumin triglyseridipitoisuuksia ja vaikuttavat myös lipoproteiinipitoisuuksiin. Nämä vaikutukset ovat kuitenkin lievempiä kardioselektiivisillä beetasalpaajilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Metoprololin yliannostus saattaa aiheuttaa vakavan hypotension, sinusbradykardian, eteis-kammiokatkoksen, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin, sydänpysähdyksen, bronkospasmin, tajunnan menetyksen (jopa kooman), pahoinvointia, oksentelua ja syanoosia.

Oireet saattavat pahentua, jos samanaikaisesti käytetään alkoholia, verenpainelääkkeitä, kinidiiniä tai barbituraatteja.

Ensimmäiset yliannostuksen aiheuttamat oireet näkyvät 20 minuutin – 2 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Hoito

Lääkehiili, tarvittaessa mahahuuhtelu. Jos kyseessä on vakava hypotensio, bradykardia tai uhkaava sydämen vajaatoiminta, potilaalle annetaan beeta₁-agonistia (esim. prenalteroli) laskimoon 2-5 minuutin välein tai jatkuvana infuusiona, kunnes toivottu vaikutus on saatu aikaan. Jos selektiivistä beeta₁-agonistia ei ole saatavilla, voidaan käyttää dopamiinia. Atropiinisulfaattia voidaan antaa myös laskimoon vagushermon salpaamiseksi.

Jos toivottua vaikutusta ei saada aikaan, voidaan käyttää muuta sympatomimeettistä ainetta, esim. dobutamiinia tai noradrenaliinia. Potilaalle voidaan antaa myös 1-10 mg glukagonia. Tahdistimen käyttö saattaa olla tarpeen. Bronkospasmin välttämiseksi potilaalle voidaan antaa beeta₂-agonistia laskimoon.

Huomattavaa

Yliannostuksen hoitamiseen tarvittavat annokset ovat paljon suuremmat kuin tavallisesti käytetyt terapeuttiset annokset, koska beetasalpaaja on salvannut reseptorit.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02

Metoprololi on kardioselektiivinen beetareseptorisalpaaja eli se vaikuttaa sydämen beeta₁-reseptoreihin huomattavasti pienemmillä annoksilla kuin mitä beeta₂-reseptorien salpaukseen tarvitaan. Korkeilla annoksilla sillä on kuitenkin myös keuhkoputkien ja perifeeristen verisuonten beeta₂-reseptoreita salpaava vaikutus.

Metoprololin solukalvoja stabiloiva vaikutus on merkityksetön eikä sillä ole beeta -reseptoreita stimuloivaa vaikutusta (ISA).

Metoprololi heikentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti psyykkisen ja fyysisen rasituksen yhteydessä) sydäntä stimuloivaa vaikutusta. Se vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista ja sydämen minuuttivolyymin ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta.

Jos endogeeniset adrenaliinipitoisuudet ovat suuret, metoprololi vaikuttaa verenpaineen säätelyyn vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Tarvittaessa metoprololia voidaan antaa samanaikaisesti beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on ahtauttavan keuhkosairauden oireita. Kun metoprololia annetaan terapeuttisina annoksina samanaikaisesti beeta₂-agonistin kanssa, metoprololi vaikuttaa beeta₂-välitteiseen bronkodilataatioon vähemmän kuin ei-selektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololin vaikutus insuliinin vapautumiseen ja hiilihydraattiaineenvaihduntaan on pienempi kuin ei-selektiivisten beetasalpaajien.

Metoprololihoiton vaikutus hypoglykemian aiheuttamiin kardiovaskulaarisiin reaktioihin on pienempi kuin ei-selektiivisten beetasalpaajien.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa suurentaa triglyseridipitoisuuksia hieman ja pienentää vapaiden rasvahappojen määrää veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen laskua, vaikkakin vähemmässä määrin kuin ei-selektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä. Useita vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot kuitenkin laskivat merkittävästi metoprololihoiton jälkeen.

Elämänlaatu ei muutu tai paranee metoprololihoiton aikana.

Elämänlaadun on osoitettu parantuvan, kun metoprololia on annettu potilaille, joilla on idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia, ja sydäninfarktin jälkeen. Metoprololin on osoitettu parantavan elämänlaatua potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta.

Vaikutus kohonneeseen verenpaineeseen

Metoprololi laskee verenpainetta sekä makuulla että seisaallaan mitattuna. Hoidon alussa metoprololi voi aiheuttaa kliinisesti merkityksetöntä ääreisverisuonivastuksen suurenemista, joka kestää muutaman tunnin. Pitkäaikaikäikäytössä ääreisverisuonivastus voi pienentyä ohimenevän valtimohypertrofian seurauksena. Pitkäaikaishoidossa metoprololin on myös osoitettu vähentävän vasemman kammion hypertrofiaa ja parantavan vasemman kammion diastolista toimintaa ja täyttymistä.

Metoprololin on osoitettu pienentävän sepelvaltimotaudin aiheuttamaa kuolleisuusriskiä potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen hypertensio. Tämä johtuu pääasiassa siitä, että kardiovaskulaarikuoleman, fataalin ja ei-fataalin sydänkohtauksen ja aivohalvauksen riski on pienempi.

Vaikutus angina pectorikseen

Angina pectoris -potilailla metoprololin on osoitettu vähentävän rintakivun ja kivuttomien iskemiakohtausten esiintyvyyttä, kestoja ja vaikeusastetta sekä parantavan fyysisistä suorituskykyä.

Vaikutus sydämen vajaatoimintaan

Potilaat, joilla on stabiili sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV) ja heikentynyt ejektiofraktio ($\leq 40\%$): Metoprololin on osoitettu parantavan ennustetta ja vähentävän sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta johtuvien sairaalapäivien määrää potilailla, joilla on stabiili sydämen vajaatoiminta. Metoprololi paransi myös ejektiofraktiota, vähensi vasemman kammion diastolista ja systolista tilavuutta ja paransi NYHA-luokkaa ja elämänlaatua.

Vaikutus sydämen rytmiin

Jos potilaalle kehittyy supraventrikulaarinen takykardia tai eteisvärinä, johon liittyy kammiolisälyöntisyyttä, metoprololia voidaan antaa sydämen sykkeen hallitsemiseksi.

Vaikutus sydäninfarktiin

Jos sydäninfarktia epäillään tai se todetaan, metoprololi vähentää kuolleisuutta pääasiassa pienentämällä äkkikuoleman riskiä. Tämä vaikutus johtuu oletettavasti metoprololin kammiorytmihäiriöitä estävästä vaikutuksesta. Kammiovärinää estävän vaikutuksen oletetaan perustuvan kahteen mekanismiin. Metoprololi vaikuttaa vagushermoon aivotasolla ja siten sydämen sähköiseen stabiliteettiin. Lisäksi metoprololi vähentää sympaattisen hermoston iskeemistä vaikutusta ja johtaa suotuisaan muutokseen sydämen supistuvuudessa, syketiheydessä ja verenpaineessa. Sekä varhaisessa että myöhemmässä vaiheessa aloitettu hoito vähentää kuolleisuutta riskipotilailla, joilla on sepelvaltimotauti, sekä potilailla, joilla on *diabetes mellitus*.

Metoprololin on osoitettu pienentävän myös ei-fataalien uusintainfarktien riskiä.

Vaikutus sydämentykytykseen

Metoprololia voidaan käyttää sydämentykytyksen hoitoon, kun siihen liittyy toiminnallisia sydänoireita.

Vaikutus migreeniin

Metoprololia voidaan käyttää migreenin estohoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annettuna metoprololi imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Sille on ominaista nopea ensikierron metabolia maksassa, mistä johtuu, että sen biologinen hyväksikäytettävyys on vain noin 50 %. Plasman huippupitoisuus saavutetaan 1-2 tunnin kuluttua oraalista annoksesta. Terapeuttisella alueella metoprololi sitoutuu n. 12 %:sti plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu maksassa oksidaation kautta. Osa metaboliiteista on aktiivisia, mutta niiden beetareseptoreita salpaava vaikutus on kuitenkin niin alhainen, ettei niillä ole merkitystä farmakologisen vaikutuksen kannalta.

Metoprololi metaboloituu pääasiassa, mutta ei yksinomaan sytokromi P450 (CYP) 2D6-maksaentsyymien vaikutuksesta. CYP2D6:een liittyvän geneettisen polymorfismin vuoksi metabolianopeus vaihtelee yksilöiden välillä. Hitailla metaboloijilla (noin 10 %) metoprololin pitoisuus plasmassa on suurempi ja eliminaatio hitaampaa kuin nopeilla metaboloijilla.

Yli 95 % suun kautta otetusta metoprololista erittyy virtsaan. Noin 5 % annoksesta, yksittäistapauksissa jopa 30 %, erittyy muuttumattomassa muodossa. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 3-5 tuntia (vaihteluväli 1-9 tuntia). Biologinen puoliintumisaika on kuitenkin pidempi ja riippuvainen annoksesta. Kokonaispuhdistuma on noin 1 l/min.

Metoprololin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja ikääntyneiden ja nuorempien henkilöiden välillä.

Systeeminen biologinen hyötyosuus ja eliminaatio ovat normaaleja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta metaboliittien eliminaatio on kuitenkin normaalia hitaampaa. Merkitsevää metoprololin metaboliittien kertymistä on havaittu potilailla, joilla glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Metaboliittien kertyminen ei kuitenkaan voimista metoprololin beetasalpaajavaikutusta.

Maksan vajaatoiminnalla ei ole merkitsevää vaikutusta metoprololin farmakokinetiikkaan, koska vain pieni osa metoprololista sitoutuu proteiineihin. Jos potilaalla kuitenkin on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen suntti, metoprololin biologinen hyötyosuus voi suurentua ja kokonaispuhdistuma hidastua. Potilailla, joilla on portokavaalinen suntti, kokonaispuhdistuma on noin 0,3 ml/min ja AUC-arvot noin kuusinkertaiset verrattuna terveisiin henkilöihin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Metoprololin akuutti oraalinen toksisuus on hyvin alhainen. Myöskään kroonisissa toksisuustutkimuksissa ei voitu todeta itse aineesta johtuvia toksisia vaikutuksia. Tutkimuksissa ei ole todettu mitään mutageenisuuteen tai karsinogeenisuuteen viittaavia tuloksia. Eräissä viimeaikaisissa tutkimuksissa beetasalpaajilla on todettu vaihtelevia embryotoksisia vaikutuksia rotan alkiolla suoritetuissa kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mikrokiteinen selluloosa,
maissitärkkelys,
kroskarmelloosinatrium,

kopolyvidoni,
vedetön kolloidinen piidioksidi ja
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl., PVC-alumiiniläpipainopakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10456

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.4.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.3.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Metoprolin 50 mg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 50 mg metoprololtartrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Preparatets utseende: Vit, rund, bikonvex tablett med fasade kanter och brytskåra på den ena sidan. Märkt med "M" på ena sidan. Diameter: 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- *Angina pectoris.*
- Hypertoni.
- Sekundärprevention av hjärtinfarkter.
- Hjärtarytmier, speciellt vid supraventrikulär takykardi, förmaksflimmer och vid ventrikulär extrasystoli.
- Tyreotoxikos.
- Funktionella hjärtbesvär med palpitationer.
- Profylaktisk behandling av migrän.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen bör avpassas individuellt.

Hypertoni. Startdosen vid lindrig eller måttlig hypertoni är 50 mg/dygn. Dosen kan vid behov ökas eller kombineras med andra blodtryckssänkande medel (t.ex. diuretika). En vanlig dygnsdos är 100 -200 mg, antingen som engångsdos om morgnarna eller fördelat på två deldoser (morgon och kväll).

Angina pectoris. Startdosen är ½ tablett Metoprolin 50 mg två gånger dagligen i cirka en veckas tid. En vanlig underhållsdos är 100–200 mg/dag fördelat på två deldoser. Vid behov kan dosen ökas ytterligare. Vid behov kan dosen också kombineras med något annat läkemedel för behandling av kranskärslsjukdom.

Arytmier. En vanlig dos är 100 –200 mg per dag fördelat på 2–3 deldoser.

Sekundärprevention av hjärtinfarkt. Startdosen är 50 mg två gånger dagligen i 2–3 dagars tid. Underhållsdos: 100 mg två gånger dagligen.

Tyreotoxikos. 50 mg 3–4 gånger dagligen. Dosen kan vid behov ökas ytterligare till 100 mg 3–4 gånger dagligen.

Funktionella hjärtbesvär med palpitationer. Hos de flesta patienter uppnås önskat resultat med en dosering på 100 mg en gång dagligen. Vid behov kan dosen ökas.

Migränprofylax. 50–100 mg två gånger dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs.

Nedsatt leverfunktion

Då metoprolol binds till plasmaproteinerna endast i liten utsträckning (5–10 %), behövs vanligtvis ingen dosjustering för patienter med levercirrhos. Vid svår leverinsufficiens, t.ex. hos shuntopererade patienter, bör en dosreduktion övervägas.

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrisk population

Endast liten erfarenhet från behandling av barn finns att tillgå.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metoprolol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Icke-kompenserad hjärtsvikt.
- Tydlig sinusbradykardi.
- Andra och tredje gradens AV-block.
- Sjuk sinusknuta-syndrom.
- Svår störning i den perifera blodcirkulationen.
- Kardiogen chock.
- Ej till patienter med hjärtinfarkt och en hjärtfrekvens på mindre än 45 bpm, ett P-Q-intervall som överskrider 0,24 sekunder eller ett systoliskt blodtryck på mindre än 100 mmHg.
- Metabolisk acidosis.
- Svår obstruktiv lungsjukdom.
- Samtidig behandling med floktafenin.
- Samtidig behandling med sultoprid.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumantagonister av verapamiltyp får inte administreras intravenöst till patienter som behandlas med betablockerare.

Betablockerare får inte användas samtidigt med MAO-hämmare (förutom med selektiva MAO_B-hämmare).

Betablockerare, inklusive selektiva beta₁-blockerande medel, ska administreras med försiktighet till patienter med obstruktiv lungsjukdom (astma). Om en astmatiker samtidigt behandlas med beta₂-agonister (i form av tabletter eller inhalation) ska beta₂-agonistdosen kontrolleras och ökas vid behov. Effekten av metoprolol på beta₂-receptorerna är mindre än motsvarande effekt hos vanliga beta₁-selektiva betablockerande medel, vilket minskar dess luftrörssammandragande effekt.

Metoprolol kan försämra glukoskontrollen vid diabetes och dölja symtomen på hypoglykemi. Dessa effekter är dock mindre sannolika med metoprolol än vid behandling med icke-selektiva betablockerare.

Metoprolol kan dölja symtomen på tyreotoxikos. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av patienter med tyreotoxikos. Vid behandling av feokromocytom ska alltid även alfablockerare användas.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid atrioventrikulära överledningsstörningar (möjligt AV-block). Hjärtsvikten ska kompenseras innan eventuell behandling med metoprolol inleds och vid behov även under pågående behandling. Om bradykardin blir värre, ska metoprololdosen minskas eller behandlingen avslutas gradvis.

Den blodtryckssänkande effekten av metoprolol kan öka symtomen vid perifer kärlsjukdom.

Betablockerare kan förvärra eller utlösa psoriasis.

Anestesiläkare ska alltid informeras om behandling med betablockerare inför kirurgiska ingrepp. Ett avbrytande av behandlingen inför kirurgi rekommenderas inte.

I likhet med andra betablockerande medel kan även metoprolol öka känsligheten för allergener och förvärra svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalin ger inte alltid önskat terapivar hos patienter som behandlas med betablockerande medel (se avsnitt 4.5).

En behandling med betablockerare ska inte avslutas abrupt. Dosen ska minskas stegvis under en period på minst två veckor genom att dosen småningom halveras ned till ett minimum på 25 mg (1/2 tablett på 50 mg) en gång dagligen. Under denna period ska patienter med ischemisk hjärtsjukdom följas upp särskilt noggrant. Ett plötsligt utsättande av betablockad kan öka risken för kranskärlshändelser och plötslig död.

Betablockerare kan minska utsöndringen av tårvätska, vilket bör observeras speciellt hos patienter som använder kontaktlinser.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Patienter som behandlas samtidigt med ämnen som blockerar sympatiska ganglier och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Ett samtidigt bruk av monoaminoxidashämmare (förutom MAO_B-hämmare) är förknippat med en ökad blodtryckssänkande effekt av metoprolol, men även med en risk för hypertensiv kris.

Övriga betablockerande medel, inklusive ögondroppar, ger en additiv effekt.

En plötslig utsättning av klonidin under pågående behandling med metoprolol är förknippad med en risk för rebound-hypertoni till följd av bristen på blockad av alfa-stimulering. Om en kombinationsbehandling med klonidin behöver avslutas ska betablockeraren sättas ut flera dagar före klonidinet.

Om metoprolol används i kombination med antiarytmika eller kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp ska patienten iakttas för eventuella negativa inotropa och kronotropa effekter. Kalciumantagonister av verapamiltyp får inte administreras intravenöst till patienter som använder betablockerare.

Betablockerande medel kan öka de negativa inotropa och dromotropa effekterna av antiarytmika (t.ex. kinidin och amiodaron).

Metoprolol kan förvärra bradykardi orsakad av digoxin.

Betablockerare kan förstärka den ortostatism som förekommer i början av en behandling med prazosin.

Icke-selektiva betablockerande medel har tillsammans med adrenalin orsakat hypertoni och reflektorisk bradykardi. Interaktionerna med kardioselektiva betablockerare har varit klart lindrigare.

Klass I-antiarytmika, såsom lidokain, och beta-receptorblockerare har additiva negativt inotropa effekter, vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid sjuka sinus-syndromet och störningar i AV-överledningen.

Metoprolol kan användas tillsammans med andra blodtrycksmediciner, vilket ökar den hypotensiva effekten. Den ökade blodtryckssänkande effekten ska beaktas också vid kombination med andra läkemedel (t.ex. nitroglycerin, barbiturater) som kan sänka blodtrycket.

Den blodsockersänkande effekten kan förstärkas om metoprolol används tillsammans med insulin eller orala antidiabetesmedel. Den beta-adrenerga blockaden kan dölja tecknen på hypoglykemi. Doseringen av perorala diabetesläkemedel kan kräva justering hos patienter som behandlas med betablockerare.

Betablockerare ökar den kardiodepressiva effekten av inhalationsanestetika.

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID) kan, som en följd av den minskade syntesen av vasodilaterande och natriuretiska prostaglandiner, försvaga den blodtryckssänkande effekten av metoprolol.

Betablockerare och ergotamin innehåller en synergistisk, försvagande inverkan på den perifera cirkulationen.

Ett samtidigt bruk av floktafenin kan minska de kardiovaskulära reaktionerna i samband med hypotoni eller chock.

En samtidig behandling med sultoprid är förknippad med en ökad risk för arytmier.

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol är ett metaboliskt substrat till cytokrom P450 CYP2D6-isoenzymet. Läkemedel som hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Plasmakoncentrationerna av metoprolol kan öka om metoprolol tas tillsammans med läkemedel som metaboliseras via CYP2D6, som t.ex. antiarytmika (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon), antihistaminer (t.ex. difenhydramin), H₂-receptoragonister (t.ex. cimetidin), serotoninåterupptagshämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, sertralin), tricykliska antidepressiva, vissa neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen, levomepromazin), COX-2-hämmaren celecoxib, bupropion samt hydroxiklorokin eller terbinafin.

Metoprolol kan minska plasmaclearance hos lidokain och öka lidokainhalten i plasma. Lidokainhalterna ska kontrolleras noggrant och dosen anpassas individuellt.

Även alkohol och hydralazin kan höja halten av metoprolol i plasma.

Rifampicin, som inducerar flera olika leverenzym, kan sänka halten av metoprolol i plasma.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I likhet med de flesta läkemedel, ska metoprolol inte användas under graviditet eller amning, såvida det inte är absolut nödvändigt. Precis som all övrig blodtrycksmedicinering, kan betablockerare orsaka biverkningar hos foster, nyfödda och ammande barn (bl.a. bradykardi).

Metoprolol utsöndras i bröstmjölk, men det är osannolikt att läkemedlet skulle skada barnet vid intag av normala terapeutiska doser av läkemedlet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Metoprolol kan, särskilt i början av behandlingen och i samband med dosökningar, orsaka yrsel och trötthet, vilket kan inverka negativt på bilkörning och utförandet av uppgifter som kräver skärpt uppmärksamhet. Patienterna bör vara medvetna om vilken inverkan metoprolol har på dem innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga:	> 1/10
Vanliga:	> 1/100 och < 1/10
Mindre vanliga:	> 1/1 000 och < 1/100
Sällsynta:	> 1/10 000 och < 1/1 000
Mycket sällsynta	< 1/10 000, inklusive enstaka rapporter

	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100	Sällsynta ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet					Trombocytopeni.
Metabolism och nutrition			Viktökning.		
Psykiska störningar			Depression, försämrad koncentrationsförmåga, dåsighet eller sömnlöshet, mardrömmar.	Nervositet, oro.	Glömska eller försämrat minne, förvirring, hallucinationer.
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk.	Parestesier, muskelkramp.		Smakstörningar.
Ögon				Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon, konjunktivit.	
Oron och balansorgan					Tinnitus.
Hjärtat		Bradykardi, palpitationer.	Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, AV-block grad I, ödem, prekordiell smärta.	Funktionella hjärtsymtom, hjärtarytmier.	
Blodkärl		Ortostatisk hypotension (blodtrycksfall kopplat till upprätt läge), eventuellt med balansstörningar och i enstaka			Nekros hos patienter med allvarliga perifera cirkulationsstörningar redan före behandlingen.

		fall t.o.m. svimning, kalla händer och fötter.			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Andnöd vid ansträngning.	Bronkospasm.	Rinit.	
Magtarmkanalen		Illamående, buksmärtor, diarré och förstoppning.	Kräkningar.	Muntorrhet.	
Lever och gallvägar				Avvikande resultat på leverfunktions-test.	Lever-inflammation.
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökade svettningar.	Hårfall.	Ljusöverkänslighet, förvärrad psoriasis.
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Artralgi.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Impotens och övriga störningar i sexualfunktionerna.	
Allmänna symtom	Trötthet.		Svullnad.		

Vanliga biverkningar i samband med metoprolol är köldkänsla i extremiteterna och Raynauds fenomen, bradykardi, yrsel, känsla av trötthet, huvudvärk och gastrointestinala symtom som illamående, kräkningar och diarré.

Till de sällsynta biverkningarna hör sömnstörningar, impotens, hårfall och vissa specifika biverkningar som är direkt förknippade med betablockaden, såsom förvärrad hjärtsvikt, sänkt minutvolym, överledningsstörningar och ökat andningsmotstånd hos astmatiker.

I mycket sällsynta fall har mardrömmar, depression och hallucinationer samt svidande eller torra ögon och hudsymtom konstaterats. Vid fall av ögon- eller hudsymtom rekommenderas en dosminskning, eller i extrema fall även ett avbrytande av medicineringen. Metoprolol kan orsaka förvärrad psoriasis. Betablockerare kan öka triglyceridhalten, och de inverkar dessutom på lipoproteinhalten i serum. Dessa effekter är dock lindrigare med kardioselektiva betablockerare.

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

En överdosering av metoprolol kan orsaka allvarlig hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstopp, bronkospasm, medvetandeförlust (t.o.m. koma), illamående, kräkningar och cyanos.

Symtomen kan förvärras vid samtidigt bruk av alkohol, blodtrycksmediciner, kinidin eller barbiturater.

De första symtomen på en överdos blir synliga inom 20 minuter–2 timmar efter intaget.

Behandling

Medicinskt kol, vid behov ventrikeltömning. Vid fall av allvarlig hypotoni, bradykardi eller hotande hjärtsvikt, administreras beta₁-agonist (t.ex. prenalterol) intravenöst med intervaller på 2–5 minuter eller som fortgående infusion ända tills önskat svar uppnåts. Om ingen selektiv beta₁-agonist finns att tillgå, kan patienten ges dopamin. Atropinsulfat kan också administreras intravenöst för hämning av vagusnerven.

Om önskat terapivärde ej uppnås, kan även andra sympatomimetiska substanser, såsom dobutamin eller noradrenalin, användas. Patienten kan också ges 1–10 mg glukagon. Pacemaker kan behövas. Intravenös tillförsel av beta₂-agonist kan utnyttjas som förebyggande mot bronkospasmer.

Bör observeras

De doser som krävs för behandling av överdoseringsfall är avsevärt högre än normala terapeutiska doser, eftersom det betablockerande läkemedlet har blockerat receptorer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva beta-receptorblockerare, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en kardioselektiv beta-receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats beta₁-receptorer i betydligt lägre doser än vad som behövs för att blockera beta₂-receptorerna. Vid höga doser har det dock ändå en hämmande effekt på beta₂-receptorerna i bronker och perifera kärl.

Metoprolols membranstabiliserande effekter är obetydliga, och läkemedlet har ingen beta-stimulerande effekt (ISA).

Metoprolol försvagar eller blockerar den hjärtstimulerande effekten av katekolaminer (vilka frigörs särskilt i samband med fysisk och psykisk ansträngning). Läkemedlet minskar den pulsökning och ökning av minutvolym samt hjärtkontraktioner som orsakas av en plötslig ökning av mängden katekolaminer. Dessutom sänker det ett förhöjt blodtryck.

Om de endogena adrenalinhalterna är höga, kommer metoprolol att inverka mindre på blodtrycksregleringen än icke-selektiva beta-blockerare.

Vid behov kan metoprolol administreras samtidigt med beta₂-agonister till patienter som uppvisar symtom på obstruktiv lungsjukdom. Då metoprolol ges i terapeutiska doser samtidigt med någon beta₂-agonist, kommer metoprololet att inverka på den beta₂-medierade bronkdilatationen i mindre utsträckning än icke-selektiva beta-blockerare.

Metoprolols inverkan på frisättningen av insulin och på kolhydratmetabolismen är mindre än motsvarande effekt hos icke-selektiva beta-blockerare.

Metoprolols effekt på de kardiovaskulära reaktionerna vid hypoglykemi är mindre än vid bruk av icke-selektiva beta-blockerare.

Korttidsstudier har visat att metoprolol kan ge en lätt ökning av triglyceridhalten och en minskning av de fria fettsyrorerna i blodet. I en del fall har en lätt nedgång av HDL-halten observerats, även om denna varit mindre markant än vid bruk av icke-selektiva beta-blockerare. Vid långtidsstudier på flera år har ändå totalkolesterolhalterna sjunkit betydligt efter behandling med metoprolol.

Under en behandling med metoprolol förbättras eller förblir livskvaliteten som förut.

Livskvaliteten har visat sig förbättras då metoprolol getts till patienter med idiopatisk, dilaterad kardiomyopati, samt efter hjärtinfarkter. Metoprolol har visats förbättra livskvaliteten hos patienter med stabil, symtomatisk hjärtsvikt.

Inverkan vid hypertoni

Metoprolol sänker blodtrycket både i liggande och stående läge. I början av behandlingen kan metoprolol orsaka en kliniskt betydelslös ökning av det perifera kärlmotståndet, vilken varar i några timmar. Vid långtidsbehandling kan det perifera kärlmotståndet däremot minska till följd av övergående arteriell hypertrofi. I samband med långtidsbehandling har metoprolol också visats minska vänsterkammahypertrofi och förbättra den diastoliska funktionen i vänster kammare samt kammarfyllningen.

Metoprolol har visats minska risken för död i kranskärslsjukdom hos patienter med lindrig eller måttlig hypertoni. Detta beror huvudsakligen på en minskad risk för kardiovaskulär död, fatala och icke-fatala hjärtinfarkter och stroke.

Inverkan vid angina pectoris

Metoprolol har visats minska förekomsten, längden och svårighetsgraden av bröstsmärtor och icke-smärtsamma ischemiska anfall samt förbättra den fysiska prestationsförmågan hos patienter med *angina pectoris*.

Inverkan vid hjärtsvikt

Patienter med stabil hjärtsvikt (NYHA II–IV) och försämrade ejektionsfraktion ($\leq 40\%$): Metoprolol har visats förbättra prognosen och minska antalet sjukhusdagar på grund av förvärrad hjärtsvikt hos patienter med stabil hjärtsvikt. Metoprolol har även förbättrat ejektionsfraktionen, minskat den diastoliska och systoliska vänsterkammarevolymen och förbättrat NYHA-grad samt livskvalitet.

Inverkan på hjärtrytmen

Metoprolol kan administreras för kontroll av hjärtfrekvensen hos patienter som utvecklat supraventrikulär takykardi eller förmaksflimmer med kammarextrasystoli.

Inverkan vid hjärtinfarkt

Vid misstänkt eller konstaterad hjärtinfarkt minskar metoprolol dödligheten främst genom en minskning av risken för plötslig död. Denna effekt beror antagligen på metoprolols förmåga att förhindra kammararytmier. Den förebyggande effekten mot kammararytmier antas basera sig på två olika mekanismer. Metoprolol inverkar på vagusnerven på hjärnnivå och på så vis på hjärtats elektriska stabilitet. Dessutom minskar metoprolol den ischemiska effekten hos det sympatiska nervsystemet och leder till en positiv förändring i hjärtats kontraktionsförmåga, hjärtfrekvens och blodtryck. Behandlingen minskar dödligheten hos riskpatienter med kranskärslsjukdom och hos patienter med *diabetes mellitus* både då behandlingen sätts in tidigt och då den sätts in i ett senare skede.

Metoprolol har också visats minska risken för nya, icke-fatala hjärtinfarkter.

Inverkan vid palpitationer (hjärtklappning)

Metoprolol kan användas vid behandling av palpitationer då dessa är förknippade med funktionella hjärtbesvär.

Inverkan vid migrän

Metoprolol kan användas i förebyggande syfte mot migränanfall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Absorptionen efter peroral tillförsel är snabb och fullständig. Karaktäristiskt för metoprolol är en snabb förstapassagemetabolism i levern, vilket är orsaken till en biotillgänglighet på endast ca 50 %. Maximal koncentration i plasma uppnås inom 1–2 timmar efter oral dos. Inom det terapeutiska dosområdet är plasmaproteinbindningsgraden ca 12 %.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras via oxidation i levern. En del metaboliter är aktiva, men den betareceptorblockerande aktiviteten är så pass låg, att de inte är av betydelse för den farmakologiska effekten.

Metoprolol metaboliseras huvudsakligen, men inte enbart, av leverenzymet cytokrom P450 (CYP) 2D6. På grund av genetisk polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten individuellt. Långsamma metaboliserare (ca 10 %) uppvisar därför högre halter av metoprolol i plasma och längre elimineringsstid än snabba metaboliserare.

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 ligger på 3–5 timmar (mellan 1 och 9 timmar). Den biologiska halveringstiden är dock längre och dosberoende. Total clearance är ca 1 l/min. Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre.

Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är oförändrad hos patienter med njurinsufficiens, men eliminationshastigheten för metaboliterna är ändå lägre än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med en glomerulär filtreringshastighet (GFR) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliterna förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Eftersom endast en liten del av läkemedlet binds till plasmaproteiner, har leverinsufficiens ingen betydande inverkan på metoprolols farmakokinetik. Hos patienter med svår levercirros och portokaval shunt kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. 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 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut oral toxicitet för metoprolol är mycket låg. I samband med kroniska toxicitetsstudier konstaterades inte heller toxiska effekter direkt orsakade av läkemedlet. Inga resultat som kunde tyda på mutagenicitet eller karcinogenicitet har konstaterats i studier. I en relativt nyligen utförd studie med betablockerare har varierande embryotoxiska effekter konstaterats vid försök på råttembryon.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa,

majsstärkelse,
kroskarmellosnatrium,
kopovidon,
vattenfri, kolloidal kiseldioxid och
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabl. i PVC-aluminiumblister.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10456

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.4.1991
Datum för den senaste förnyelsen: 12.4.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.3.2020