

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 tai 190 mg metoprololia kerran vuorokaudessa hitaasti vapautuvana valmisteena.

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 leposyke 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. disopyramidinhoito).

Myös mainittujen kalsiuminestäjien ja rytmihäiriölääkkeiden laskimonsisäinen anto Metopocor-hoidon aikana (tehohoito-olosuhteita lukuun ottamatta) on vasta-aiheista.

Erityisen huolellista kliinistä seurantaan 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 yliherkkyysoireisiin liittyvää historiaa tai jos potilaalla on käynnissä siedätyshoito (varoitusta, huomattavat anafylaktiset reaktiot).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Anestesia- ja leikkaukselle 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 hemodynamiikan 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 trisyklisen masennuslääkkeiden, barbituraattien, fentiatsiinien ja glyseryyliitrinitraatin, diureettien, vasodilataattorien ja muiden verenpainelääkkeiden samanaikaisen käytön aikana saattaa esiintyä merkittävää verenpaineen laskua.

Metopocor-valmisteen ja nifedipiinityyppisten 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, anestesiaälätkärille on ilmoitettava, että potilaalla on käynnissä Metopocor-hoito.

4.6 He delmällisyys, 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 epävakaa 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 imunestjärjestelmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: Trombosytopenia, leukopenia

Hormonaaliset häiriöt

Harvinaiset: Piilevän diabeteksen muuttuminen oireelliseksi tai oireellisen diabeteksen paheneminen. Pitkiä, tiukkoja paastojaksoja tai rasittavaa liikuntaa seuraavat hypoglykemia-tilat 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 pyörtäminen, 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: Lihasjeikkous

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. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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 toksiininpoistotoimenpiteiden 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 epilepsia-kohtausten 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 depolarisointumista (aktiopotentiaalın 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 luustolihaksessa, 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 minuuttitulavuuden 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.

Kiinalaisessa 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 \geq 70 vuotta	8,4 %	6,1 %
Verenpaine < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Sydämen syke \geq 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 perustessa 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.

Mikrobiologiselta 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-tyyppin 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

29.04.2019