

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SPESICOR® 1 mg/ml -injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Metoprololitartraatti, 1 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia. Todettu tai epäilty sydäninfarkti.

4.2 Annostus ja antotapa

SPESICOR®-injektionestettä tulee antaa laskimoon tarkoin valvotuissa olosuhteissa, joissa verenpainetta ja EKG:tä seurataan tarkoin ja elvytystoimenpiteisiin voidaan tarvittaessa ryhtyä viipymättä.

Rytmihäiriöt:

Aluksi SPESICOR®-injektionestettä annetaan jopa 5 mg laskimoon 1–2 mg minuutissa. Annos voidaan tämän jälkeen uusia 5 minuutin välein, kunnes tyydyttävä vaste on saavutettu. Yleensä 10–15 mg:n kokonaisannoksella saavutetaan riittävä vaikutus. Yli 20 mg:n annokset eivät todennäköisesti lisää terapeuttista hyötyä.

Sydäninfarkti:

Metoprololia tulee antaa laskimoon niin pian kuin mahdollista akuutin sydäninfarktin oireiden havaitsemisesta. Hoito tulee antaa sydänyksikössä tai vastaavassa paikassa heti, kun potilaan hemodynaaminen tila on stabiloitunut. Aluksi annetaan kolme 5 mg:n bolusinjeksiota (3 ampullia) 2 minuutin välein potilaan hemodynaamisen vasteen mukaan. Yksittäistapauksissa voi olla tarpeen pienentää annosta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä kohta 4.3 Vasta-aiheet).

Jos potilas sietää koko laskimoon annetun annoksen (15 mg), hoitoa jatketaan oraalisesti 15 minuutin kuluttua viimeisestä laskimoon annetusta annoksesta. Oraalinen annos on 50 mg neljästi vuorokaudessa tai vastaava annos pitkävaikutteisista metoprololia (SPESICOR® DOS).

Tätä hoitoa jatketaan 2 vuorokautta, minkä jälkeen siirrytään ylläpitohoitoon. Ylläpitoannos on 100 mg metoprololitartraattia 2 kertaa päivässä (aamulla ja illalla) tai 190 mg pitkävaikutteista metoprololia (SPESICOR® DOS) kerran päivässä.

Jos potilas ei siedä täyttä laskimoon annettua annosta, lääkkeen oraalinen anto on aloitettava varovaisesti ja käyttäen pienempää annosta.

Heikentynyt munuaisten toiminta:

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen.

Heikentynyt maksan toiminta:

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

Vanhukset:

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen. Yleensä vanhusten hoito on syytä aloittaa varovaisesti vastetta seuraten.

Lapset:

Metoprololin antamisesta lapsille on niukasti kokemuksia.

4.3 Vasta-aiheet

II tai III asteen eteis-kammiokatkos, hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkopöhö, hypoperfuusio tai hypotensio), jatkuva tai jaksomainen beetareseptorien välityksellä lihassupistuksen voimaan vaikuttava hoito, kliinisesti merkittävä sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä, kardiogeeninen sokki, vaikea perifeerisen valtimoverenkierron häiriö.

Tunnettu yliherkkyys valmisteeseen sisällyttäville aineille tai muille beetasalpaajille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Obstruktiivista keuhkosairautta sairastaville potilaille ei yleensä tulisi antaa beetareseptoreita salpaavia aineita. Jos potilas ei siedä muita soveltuvia lääkkeitä tai niillä ei saavuteta haluttua tehoa, metoprololia voidaan kuitenkin käyttää, koska se on beeta₁-selektiivinen. Tällöin on pyrittävä käyttämään pienintä mahdollista vaikuttavaa annosta ja harkittava potilaan voinnin stabilointia beeta₂-stimulantilla.

Beeta₁-reseptorin salpaajien todennäköisyys häiritä hiilihydraattiaineenvaihduntaa tai peittää hypoglykemian oireita on vähäisempi kuin epäselektiivisten beetasalpaajien.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden dekompensoitio olisi hoidettava sekä ennen metoprololilääkityksen aloittamista että sen aikana.

Hyvin harvoin kohtalainen häiriö eteis-kammiojohtumisessa saattaa pahentua (ja mahdollisesti edetä täydelliseen eteis-kammiokatkokseen).

Jos potilaalle kehittyy lisääntyvässä määrin bradykardiaa, metoprololin annosta tulisi pienentää tai sen anto vähitellen lopettaa.

Metoprololi saattaa pahentaa perifeerisen valtimoverenkierron häiriön oireita pääasiassa verenpaineen laskun vuoksi.

Jos potilaalla on feokromosytooma, hänelle tulee antaa alfasalpaajaa yhdessä metoprololin kanssa.

Maksakirroosipotilailla metoprololin biologinen hyötyosuus saattaa olla tavallista suurempi.

Ennen leikkausta anesthesiologille on syytä kertoa, että potilas käyttää beetasalpaajaa. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella.

Äkkinäistä lääkityksen lopettamista on syytä välttää. Mikäli mahdollista, metoprololin käyttö pitäisi lopettaa vähitellen 10–14 päivän aikana. Lääkitystä lopetettaessa pitää seurata erityisen tarkasti potilaita, joilla on todettu iskeeminen sydänsairaus. Sydänkohtauksen ja äkkikuoleman riski voi lisääntyä, kun beetasalpaajalääkitys lopetetaan.

Anafylaktinen sokki saattaa olla beetasalpaajia käyttävillä potilailla tavallista hankalampi. Jos potilaan systolinen verenpaine on alle 100 mmHg, metoprololia voidaan antaa laskimoon vain erityisen varovaisesti, koska tällöin on olemassa riski, että metoprololi saattaa edelleen alentaa verenpainetta (esim. jos potilaalla on rytmihäiriöitä).

Hoidettaessa potilaita, joilla on epäilty tai todettu sydäninfarkti, tulee potilaan hemodynaamista tilaa seurata tarkoin jokaisen 5 mg:n suuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen. Toista tai kolmatta annosta ei tule antaa, jos pulssi on < 40 lyöntiä minuutissa, systolinen verenpaine on < 90 mmHg tai PQ-aika on > 0,26 sekuntia tai mikäli hengenahdistus tai kylmänhikisyys pahenevat.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoprololia voidaan käyttää yhdessä useimpien muiden verenpainelääkkeiden kanssa.

Potilaita, jotka käyttävät sympaattisia ganglioita salpaavia lääkkeitä, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAOn estäjiä, tulee seurata tarkasti.

Mikäli potilas käyttää sekä klonidiinia että beetasalpaajaa ja klonidiinin käyttö aiotaan lopettaa, tulisi beetasalpaajalääkitys lopettaa useita päiviä aikaisemmin.

Mahdollinen negatiivinen inotrooppinen ja kronotrooppinen vaikutus tulisi muistaa, mikäli metoprololia annetaan yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä.

Beetasalpaajat saattavat lisätä joidenkin rytmihäiriölääkkeiden (kinidiinin tyyppisten lääkkeiden ja amiodaronin) negatiivista inotrooppista ja dromotrooppista vaikutusta.

Inhalaatioanesteetit lisäävät beetasalpaajien sydäntä lamaavaa vaikutusta.

Entsyymi-induktorit ja -inhibiittorit saattavat vaikuttaa metoprololin pitoisuuteen plasmassa. Rifampisiini pienentää ja simetidiini, alkoholi, eräät antidepressiivit (paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini) sekä hydralatsiini saattavat suurentaa plasman metoprololipitoisuutta. Metoprololi voi pahentaa digoksiinin aiheuttamaa bradykardiaa.

Indometasiinin tai muun prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö saattaa vähentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Tietyissä tilanteissa, kun adrenaliinia annetaan beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle, beeta₁-selektiiviset salpaajat vaikuttavat adrenaliinin verenpainevaikutuksiin paljon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Oraalisten sokeritautilääkkeiden annosta saatetaan joutua korjaamaan, kun potilaalle aloitetaan beetasalpaajalääkitys.

4.6 Raskaus ja imetys

Kuten useimpia lääkkeitä, ei myöskään metoprololia tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei sitä katsota välttämättömäksi.

Beetasalpaajat, kuten muutkin verenpainelääkkeet, saattavat aiheuttaa sikiölle, vastasyntyneelle ja imeväiselle haittavaikutuksia, kuten bradykardiaa.

Metoprololia kulkeutuu myös äidinmaitoon, mutta jos äiti käyttää normaaleja terapeuttisia annoksia, sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ennen kuin potilas ryhtyy ajamaan autoa tai käyttämään koneita, hänen tulisi selvittää, miten tämä lääke häneen vaikuttaa. Metoprololihoidon aikana voi ilmaantua huimausta ja väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Metoprololi on hyvin siedetty ja haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on raportoitu kliinisten tutkimusten tai kliinisen käytön yhteydessä. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä metoprololiin ei ole varmistettu.

Sydän ja verenkierto

Tavallisia (1–9,9 %): bradykardia, tasapainohäiriöt (joskus yksittäistapauksissa pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat, sydämentykytys

Epätavallisia (0,1–0,9 %): sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, I asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, prekordiaaliset kivut

Harvinaisia (0,01–0,09 %): sydämen toimintahäiriöt, rytmihäiriöt

Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): kuolio vaikeaa perifeeristä valtimoverenkierron häiriötä sairastavilla

Keskushermosto

Hyvin tavallisia (> 10 %): väsymys

Tavallisia (1–9,9 %): huimaus, päänsärky
Epätavallisia (0,1–0,9 %): parestesiat, lihaskouristukset

Psyykkiset

Epätavallisia (0,1–0,9 %): depressio, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaisunet
Harvinaisia (0,01–0,09 %): hermostuneisuus, jännittyneisyys, impotenssi ja muut seksuaaliset häiriöt
Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): muistin huononeminen, sekavuus, hallusinaatiot

Ruoansulatuskanava

Tavallisia (1–9,9 %): pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus
Epätavallisia (0,1–0,9 %): oksentelu
Harvinaisia (0,01–0,09 %): suun kuivuus

Maksa

Harvinaisia (0,01–0,09 %): maksaentsyymiarvojen suureneminen
Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): maksatulehdus

Iho

Epätavallisia (0,1–0,9 %): ihottuma (urtikaria, psoriaasi-ihottuman kaltaiset ja dystrofiset iholeesiot), lisääntynyt hikoilu
Harvinaisia (0,01–0,09 %): hiusten lähtö
Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): valoyliherkkyysreaktiot, psoriaasin paheneminen

Hengityselimet

Tavallisia (1–9,9 %): hengenahdistus rasituksessa
Epätavallisia (0,1–0,9 %): bronkospasmi (myös potilailla, joiden anamneesissa ei ole obstruktiivista keuhkosairautta)
Harvinaisia (0,01–0,09 %): riniitti

Aistielimet

Harvinaisia (0,01–0,09 %): näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, konjunktiviitti
Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): korvien soiminen, makuhäiriöt

Aineenvaihdunta

Epätavallisia (0,1–0,9 %): painon nousu

Veri

Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): trombosytopenia

Lihaksisto/luusto

Erittäin harvinaisia (< 0,01 %): artralgia

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset:

Metoprololin yliannostus saattaa aiheuttaa verenpaineen voimakkaan laskun, sinusbradykardian, eteis-kammiokatkoksen, sydämen vajaatoimintaa, kardiogeenisen sokin,

sydämenpysähdyksen, bronkospasmin, tajunnan tason laskun (jopa kooman), pahoinvointia, oksentelua ja syanoosia.

Samanaikainen alkoholin, muiden verenpainelääkkeiden, kinidiinin tai barbituraattien käyttö saattaa pahentaa oireita.

Hoito:

Mikäli potilaalla on havaittavissa vaikea hypotonia, bradykardia ja uhkaava sydämen vajaatoiminta, annetaan beeta₁-stimulanttia (esim. prenalterolia) laskimoon 2–5 minuutin välein tai jatkuvana infuusiona, kunnes haluttu vaikutus on saavutettu. Mikäli selektiivistä beeta₁-agonistia ei ole saatavilla, voidaan käyttää dopamiinia tai vaihtoehtoisesti antaa atropiinia laskimoon vagustonuksen estoon. Mikäli haluttua vaikutusta ei saavuteta, voidaan käyttää muuta sympatomimeettistä ainetta, esim. dobutamiinia tai noradrenaliinia. Glukagonia (1–10 mg) voidaan myös käyttää. Tahdistin saattaa olla tarpeellinen. Bronkospasmin estoon beeta₂-agonisti voidaan antaa suoraan suoneen.

On huomattava, että tarvittavien vastalääkkeiden määrät ovat paljon suurempia kuin suositellut terapeutiset annokset.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat,

ATC-koodi: CO7AB02

Metoprololi on selektiivinen adrenergisiä beeta₁-reseptoreita salpaava aine, minkä vuoksi se vaikuttaa sydämen beeta₁-reseptoreihin huomattavasti pienempinä annoksina kuin tarvitaan perifeeristen verisuonten ja keuhkoputken beeta₂-reseptorien salpaamiseen.

Metoprololilla ei ole sanottavaa solukalvoa stabiloivaa eikä beetareseptoreja stimuloivaa vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien vaikutusta sydämeen fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä, minkä ansiosta sydämen syketaajuus ja minuuttivolyyymi pienenevät ja verenpaine laskee.

Stressitiloissa, joiden aikana lisämunuaisten adrenaliinin erityks on lisääntynyt, metoprololi estää fysiologista verenpaineen säätelyä paljon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Terapeuttisia annoksia käytettäessä metoprololi supistaa bronkiaalilihaksistoa vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat. Metoprololia voidaan siis tarvittaessa antaa astmaa tai muuta obstruktiivista keuhkosairautta sairastaville yhdessä beeta₂-reseptoreita stimuloivien aineiden kanssa.

Metoprololi vaikuttaa insuliini- ja hiilihydraattiaineenvaihduntaan vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololihoito vaikuttaa hypoglykemiaan liittyviin kardiovaskulaarisiin oireisiin vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa jonkin verran lisätä triglyseridipitoisuutta ja vähentää vapaita rasvahappoja veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen pientymistä, vaikkakin vähemmässä määrin kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot pienenevät kuitenkin merkittävästi metoprololihoiton jälkeen.

Elämänlaatu pysyy ennallaan tai parantuu metoprololihoiton aikana. Elämänlaadun on todettu parantuvan hoidettaessa metoprololilla potilaita, joilla on idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia, sekä sydäninfarktin jälkeen.

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

Vaikutus sydämen rytmiin

Supraventrikulaarisissa takykardioissa, eteisvärinässä ja kammioekstrasystoliassa metoprololi säätelee sydämen rytmiä. Sen sydämen rytmihäiriöitä vähentävä vaikutus johtuu pääasiassa tahdistinsolujen automatiikan estymisestä ja pidentyneestä eteis-kammiojohtumisajasta.

Vaikutus sydäninfarktiin

Metoprololi vähentää sydäninfarktipotilaiden kuolleisuutta pääasiassa siksi, että äkkikuoleman riski vähenee. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan vakavien kammiooperäisten rytmihäiriöiden vähenemisestä sekä infarktin koon rajoittumisesta. Kammiovärinää estävän vaikutuksen uskotaan perustuvan kahteen mekanismiin. Metoprololi vaikuttaa vagukseen aivotasolla ja sen kautta sydämen sähköiseen stabiliteettiin. Lisäksi metoprololi vähentää sympatikuksen iskeemistä vaikutusta, minkä ansiosta supistuvuus, syketaajuus ja verenpaine muuttuvat suotuisasti. Sekä varhainen että myöhäinen interventio vähentää jo ennestään jotakin sydänsairautta potevien riskipotilaiden ja diabeetikoiden kuolleisuutta sydäninfarktiin.

Metoprololin on myös osoitettu vähentävän kuolemaan johtamattomien uusintainfarktien esiintyvyyttä.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoinjektion jälkeen metoprololi jakautuu nopeasti 5–10 minuutissa.

Pitoisuudet plasmassa kasvavat lineaarisesti suhteessa annettuun annokseen, kun käytetty annos on 5–20 mg.

Suun kautta otetun annoksen jälkeen metoprololi imeytyy täydellisesti. Terapeuttisia annoksia käytettäessä pitoisuus plasmassa lisääntyy lineaarisesti suhteessa annoksen suuruuteen. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5–2 tunnissa.

Yhden oraalisen metoprololiannoksen biologinen hyötyosuus on huomattavan alkureitin metabolian takia vain noin 50 %. Toistuva käyttö lisää hyötyosuutta noin 70 prosenttiin annoksesta. Samanaikainen ruokailu saattaa lisätä hyötyosuutta 30–40 %. Metoprololin pitoisuusprofiili plasmassa vaihtelee suuresti eri henkilöiden välillä, mutta samalla henkilöllä hyvin vähän.

Metoprololin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä: noin 5–10 %.

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu mitään kliinisesti merkittävää beetasalpaavaa vaikutusta.

Yleensä yli 95 % oraalisesta annoksesta erittyy virtsaan, pääosin inaktiiveina metaboliitteina. Keskimäärin noin 5 % annoksesta erittyy sellaisenaan virtsaan – yksittäistapauksissa jopa 30 %.

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 3,5 tuntia (vaihteluväli 1–9 tuntia). Kokonaispuhdistuma on noin 1 litra minuutissa.

Ikääntyneiden henkilöiden plasman metoprololipitoisuudet eivät merkittävästi poikkea nuorten arvoista. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta juuri lainkaan metoprololin biologiseen hyötyosuuteen eikä erittymiseen mutta hidastaa metaboliittien erittymistä. Merkittävää metaboliittien kumuloitumista on havaittu potilailla, joiden glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on noin 5 ml/min, mutta tämä kumuloituminen ei vaikuta metoprololin beetareseptoreita salpaavaan ominaisuuteen.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska metoprololi sitoutuu vain vähän proteiineihin. Jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen oikovirtaus, metoprololin hyötyosuus saattaa kuitenkin suurentua ja kokonaispuhdistuma pienentyä. Potilailla, joilla on porta cava -anastomoosi, puhdistuma on noin 0,3 litraa minuutissa ja AUC-arvot jopa kuusi kertaa normaalia suuremmat.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metoprololitartraatti-injektionestettä ei tulisi lisätä Macrodexiin.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Laimennettu injektioneste tulee käyttää 12 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (+15–25 °C:ssa)

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 x 5 ml:n lasiampulli

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Jopa 40 ml metoprololitartraatti-injektionestettä (1 mg/ml) voidaan lisätä 1000 ml:aan seuraavia liuoksia: 0,9-prosenttinen keittosuola, mannitoli (150 mg/ml), glukoosi (100 mg/ml), glukoosi (50 mg/ml), fruktoosi (200 mg/ml), Ringerin liuos, Ringer-glukoosi ja Ringerin asetaatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab, PL 1406, 00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8716

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.1984 / 5.5.2000

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2003