

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Metoprolol Orion 23,75 mg depottabletit
Metoprolol Orion 47,5 mg depottabletit
Metoprolol Orion 95 mg depottabletit
Metoprolol Orion 190 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen depottabletti sisältää 23,75 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 25 mg metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää D-glukoosia ja enintään 1,84 mg sakkaroosia.

Jokainen depottabletti sisältää 47,5 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 50 mg metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää D-glukoosia ja enintään 3,68 mg sakkaroosia.

Jokainen depottabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 100 mg metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää D-glukoosia ja enintään 7,36 mg sakkaroosia.

Jokainen depottabletti sisältää 190 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 200 mg metoprololitartraattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää D-glukoosia ja enintään 14,72 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Valkoinen, pitkulainen, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre kummallakin puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Stabiili krooninen, lievä tai kohtalainen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion toiminnan heikkeneminen (ejektiofraktio $\leq 40\%$), yhdistettynä muuhun sydämen vajaatoiminnan hoitoon; ACE-estäjien, diurettien tai tarvittaessa sydänglykosidien ohella (ks. lisätietoja kohdasta 5.1).

Lapset ja nuoret (6–18-vuotiaat)

- Hypertension hoito.

Metoprolol Orion 47,5 mg, 95 mg ja 190 mg depottablettien käyttöaiheita ovat lisäksi:

Aikuiset

- hypertensio
- angina pectoris
- takykardiset rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia
- ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen
- hyperkineettinen sydänsyndrooma (toiminnallinen sydänsairaus, johon liittyy sydämentykytyksiä)
- migreenin estohoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus tulee säätää seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Stabiili krooninen, lievä tai kohtalainen sydämen vajaatoiminta, johon liittyy vasemman kammion toiminnan heikkeneminen

Metoprololisuksinaatin annostus tulee määrittää yksilöllisesti potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta ja jotka saavat muuta hoitoa sydämen vajaatoimintaan. NYHA-luokkaan III kuuluvaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltava aloitusannos on 11,88 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 12,5 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan. Annos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 25 mg metoprololitartraattia) vuorokaudessa toisen viikon aikana.

NYHA-luokkaan II kuuluvaa sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltava aloitusannos on 23,75 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 25 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen viikon ajan. Annoksen suurentamista kaksinkertaiseksi suositellaan kahden ensimmäisen viikon jälkeen. Annosta suurennetaan joka toinen viikko aina 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 200 mg metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan potilaan sietämään annokseen. Pitkäaikaishoidossa annostavoite tulisi asettaa 190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 200 mg metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai suurimpaan potilaan sietämään annokseen. Hoitavan lääkärin tulee olla perehtynyt stabiilin oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jokaisen annoslisäyksen jälkeen potilaan tila on tutkittava huolella. Jos verenpaineen laskua esiintyy, voi olla tarpeen vähentää muiden samanaikaisten lääkitysten annoksia. Verenpaineen lasku ei välttämättä ole este metoprololin pitkäaikaiselle käytölle, mutta annosta tulee vähentää kunnes potilaan tila on vakaa.

Metoprolol Orion 47,5 mg, 95 mg ja 190 mg depottablettien käyttöaiheita ovat lisäksi:

Hypertensio

47,5 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea hypertensio. Annosta voidaan tarpeen mukaan nostaa 95–190 mg:aan metoprololisuksinaattia (vastaa 100–200 mg metoprololitartraattia) vuorokaudessa tai hoitoon voidaan lisätä toinen verenpainelääke.

Angina pectoris

47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Tarpeen mukaan voidaan lisäksi käyttää toista lääkeainevalmistetta sepelvaltimotaudin hoitamiseksi.

Takykardiset rytmihäiriöt

47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen

95–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Hyperkineettinen sydänsyndrooma (toiminnallinen sydänsairaus, johon liittyy sydämen tykytyksiä)
47,5–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa.

Migreenin estohoito

95–190 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100–200 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa. Yleensä 95 mg:n metoprololisuksinaattiannos (vastaa 100 mg metoprololitartraattia) kerran vuorokaudessa on riittävä. Yksilöllisestä vasteesta riippuen annosta voidaan vaihdella yllä mainituissa rajoissa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksakirroosipotilaille, koska vain pieni osa (5–10 %) metoprololista sitoutuu proteiineihin. Vakavan maksan vajaatoiminnan yhteydessä, esim. portokavaalisuuntipotilaita hoidettaessa, on annoksen pienentämistä harkittava (ks. kohta 5.2).

Läikkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Suosittelut aloitusannostukset vähintään 6-vuotiaille hypertensiopotilaille on 0,5 mg/kg Metoprolol Orion -valmistetta (0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia) kerran vuorokaudessa. Lopullisen annettavan annoksen (mg) tulee olla lähin likiarvo mg/kg-yksikköinä lasketusta annoksesta. Jos potilas ei vastaa annokseen 0,5 mg/kg, annos voidaan suurentaa määrään 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia); annos ei saa olla yli 50 mg (47,5 mg metoprololisuksinaattia). Jos potilas ei vastaa annokseen 1,0 mg/kg, annos voidaan suurentaa enimmäismäärään 2,0 mg/kg vuorokaudessa (1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia). Lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu annostusta, joka ylittää 200 mg (190 mg metoprololisuksinaattia) kerran vuorokaudessa. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu. Siksi Metoprolol Orion -valmistetta ei suositella tälle ikäryhmälle.

Annoksen säätäminen tai hoidon keskeyttäminen

Jos metoprololihoito keskeytetään tai lopetetaan (erityisesti potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti), sen täytyy aina tapahtua hitaasti ja asteittain vähintään 2 viikon kuluessa, jona aikana annos puolitetaan asteittain, kunnes on saavutettu pienin annos, puolet 23,75 mg metoprololisuksinaattitabletista (vastaa 25 mg metoprololitartraattia). Tätä pienintä annosta tulee käyttää vähintään neljän vuorokauden ajan ennen kuin lääkitys lopetetaan kokonaan. Jos potilaalla kehittyä oireita, prosessia täytyy hidastaa (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Metoprolol Orion tulee ottaa kerran vuorokaudessa, mieluiten aamiaisen yhteydessä. Tabletit tulee niellä kokonaisina tai ne tulee jakaa, mutta niitä ei saa pureskella eikä murskata. Tabletit tulee ottaa veden kanssa (vähintään ½ lasillista).

4.3 Vasta-aiheet

Metoprololi on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille beetareseptorin salpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- II tai III asteen eteis-kammiokatkos
- korkean asteen sinuseteiskatkos

- hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkopöhö, heikentynyt verenvirtaus tai hypotensio) ja jatkuva tai jaksottainen sydämen lihassupistuksen voimaan vaikuttava hoito (beeta-reseptoriagonismi)
- selvä ja kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia (pulssi < 50 lyöntiä/min)
- sairas sinus -oireyhtymä (ellei käytössä ole pysyvä tahdistin)
- kardiogeeninen sokki
- vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö
- hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg)
- hoitamaton feokromosytooma
- metabolinen asidoosi
- vaikeamuotoinen keuhkoastma tai krooninen keuhkoastma
- MAO-estäjien samanaikainen käyttö (lukuun ottamatta MAO-B-estäjiä).

Metoprololia ei saa käyttää potilailla, joilla epäillään akuuttia sydäninfarktia tai joilla sydämensyke on < 45 lyöntiä/min, PQ-aika on > 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine < 100 mmHg.

Metoprololia ei myöskään saa käyttää potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja joilla systolisen verenpaineen luvut ovat toistuvasti < 100 mmHg (uusintatutkimus on välttämätön ennen hoidon aloittamista).

Verapamiilin ja diltiatseemin tyyppisten kalsiumantagonistien tai muiden rytmihäiriölääkkeiden (esim. disopyramidin) samanaikainen laskimonsisäinen käyttö on vasta-aiheista (paitsi tehohoitolääkkeenä).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Beetareseptorin salpaajia tulee antaa astmaa sairastaville varoen. Jos astmapotilas metoprololihoitoa aloittaessa käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaatioina), on beeta₂-agonistin annos tarkistettava ja tarvittaessa sitä tulee suurentaa. Vakaiden plasmatasojensa takia Metoprolol Orion -depottabletit vaikuttavat beeta₂-reseptoreihin kuitenkin vähemmän kuin beeta₁-selektiivisten beetareseptorin salpaajien perinteiset tablettimuodot.

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita. Glukoosimetaboliaan kohdistuvan vaikutuksen tai hypoglykemisten oireiden riski on kuitenkin Metoprolol Orion -depottableteilla pienempi kuin beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja käytettäessä ja selvästi pienempi kuin epäselektiivisiä beetareseptorin salpaajia käytettäessä.

AV-johtumishäiriöt voivat harvinaisissa tapauksissa pahentua metoprololihoidon aikana (mahdollinen eteis-kammiokatkos).

Jos potilaalle kehittyy lisääntyvästi bradykardiaa, tulee Metoprolol Orion -annosta pienentää tai lopettaa hoito asteittain.

Prinzmetalnin anginaa sairastavilla potilailla tulee beeta₁-selektiivisiä salpaajia käyttää varoen.

Metoprololi saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita, mikä johtuu sen verenpainetta alentavasta vaikutuksesta.

Jos metoprololia määrätään feokromosytoomapotilaalle, tulee potilaan ennen metoprololihoitoa ja sen aikana käyttää alfareseptorin salpaajaa.

Metoprololihoito voi peittää hypertyreosin oireita.

Ennen leikkausta tulee anestesialääkärille ilmoittaa, että potilas käyttää beetareseptorin salpaajaa. Beetareseptorin salpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella. Lukuun ottamatta sydänleikkaukseen tulevia potilaita, tulee välttää suuriannoksen metoprololihoidon äkillistä

aloittamista, koska siihen liittyy bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia. Ne voivat johtaa kuolemaan, jos potilaalla on suuri kardiovaskulaaririski.

Beetareseptorin salpaajahoitoa ei tule lopettaa äkillisesti. Jos hoito lopetetaan, on se mahdollisuuksien mukaan tehtävä asteittain vähintään kahden viikon aikana (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla ilmenee mitä tahansa oireita, annosta tulee pienentää hitaammin. Äkillinen lopettaminen voi pahentaa sydämen vajaatoimintaa, johon liittyy äkillisen sydänkuoleman tai sydäniskemian lisääntynyt riski. Sydäniskemiaan taas liittyy angina pectoriksen tai sydäninfarktin paheneminen tai hypertension uusiutuminen.

Metoprololi voi lisätä allergeeniherkkyyttä ja anafylaktisten reaktioiden voimakkuutta. Yksittäisillä beetareseptorin salpaajahoitoa saavilla potilailla adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta (ks. myös kohta 4.5).

Beetareseptorin salpaajat voivat pahentaa tai aiheuttaa psoriaasia.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Potilaita tulee tarkkailla negatiivisten ja kronotrooppisten vaikutusten varalta, kun metoprololia käytetään yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyypisten kalsiumin estäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Verapamiilin tyypisiä kalsiumin estäjiä ei saa antaa laskimoon (i.v.) sellaisille potilaille, jotka saavat beetareseptorin salpaajia.

Luokan I rytmihäiriölääkkeet: Luokan I rytmihäiriölääkkeillä ja beetareseptorin salpaajilla on additiivinen negatiivinen inotrooppinen vaikutus, joka voi aiheuttaa vakavia hemodynaamisia haittavaikutuksia potilailla, joilla vasemman kammion toiminta on vähentynyt. Näiden aineiden yhdistelmää tulee välttää potilailla, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai II tai III luokan AV-johdumishäiriöt. Yhteisvaikutusta havaittiin olevan erityisesti disopyramidilla.

Indometasiinin tai muun prostaglandiinisynteesin estäjän samanaikainen käyttö voi vähentää beetareseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos adrenaliinia tietyissä olosuhteissa annostellaan beetareseptorin salpaajia käyttäville potilaille, kardioselektiivisillä beetareseptorin salpaajilla on huomattavasti vähäisempi vaikutus verenpaineen hallintaan kuin ei-selektiivisillä beetareseptorin salpaajilla.

Beetareseptorin salpaajia käyttävillä potilailla inhalaationa käytettävät anestetit voimistavat bradykardiavaikutusta.

MAO-estäjiä (MAO-B-estäjiä lukuun ottamatta) ei saa annostella samanaikaisesti metoprololin kanssa (ks. kohta 4.3). Jos potilas saa sympaattisen hermosolmun salpaajia yhdessä muiden beetareseptorin salpaajien (esim. silmätippojen) tai MAO-B-estäjien kanssa, hänen kliinistä tilaansa tulee tarkkailla huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinihoito täytyy keskeyttää, beetareseptorin salpaajahoito on lopetettava useita päiviä ennen klonidiinihoitoa.

Metoprololi voi voimistaa samanaikaisesti käytettävien verenpainetta alentavien aineiden vaikutusta.

Metoprololin ja noradrenaliinin, adrenaliinin tai muiden sympatomimeettien samanaikainen käyttö saattaa nostaa verenpainetta merkittävästi. Metoprololin samanaikainen käyttö reserpiinin, alfa-

metyyliidopan, klonidiinin, guanfasiinin ja sydänglykosidien kanssa voi aiheuttaa sydämen lyöntitiheyden huomattavaa hidastumista ja sydämen johtoratajärjestelmän viivettä.

Huolellista tarkkailua vaaditaan jos potilaita hoidetaan samanaikaisesti muilla beetareseptorin salpaajilla (esim. timololia sisältävillä silmätipoilla).

Metoprololisuksinaatti voi vähentää hypoglykemian oireita, erityisesti takykardiaa. Tyypin 2 diabeetikoilla beetareseptorin salpaajat voivat estää insuliinin vapautumista. Verensokeripitoisuudet tulee tarkistaa säännöllisesti ja säätää verensokeria alentava hoito (insuliini ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) sen mukaan.

Beetareseptorin salpaajia käyttävillä potilailla anafylaktisten reaktioiden hoidossa käytettävän adrenaliinin vaikutus saattaa heikentyä (ks. myös kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Metoprololi toimii CYP2D6:n, sytokromi P450 -isoentsyymien substraattina.

Entsyymiä indusoivat ja entsyymiä estävät aineet voivat vaikuttaa metoprololin plasmapitoisuuteen. Näitä ovat eräät rytmihäiriölääkkeet (esim. flekainidi, amiodaroni, kinidiini, propafenoni). Rifampisiini ja barbituurihapon johdannaiset indusoivat metoprololin metaboliaa entsyymi-induktion kautta ja vähentävät metoprololin plasmapitoisuutta. Simetidiini, alkoholi ja hydraglatsiini voivat lisätä metoprololin plasmapitoisuutta. Metoprololi metaboloituu pääasiassa, mutta ei yksinomaan, maksaentsyymien sytokromi CYP2D6:n kautta (ks. myös kohta 5.2). Aineet, joilla on CYP2D6:ta estävä vaikutus, esim. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten paroksetiini, fluoksetiini ja sertraliini, samoin kuin difenhydramiini, hydroksiklorokiini, selekoksibi, terbinafiini ja neuroleptit (esim. klorpromatsiini, triflupromatsiini, klorprotikseeni) voivat lisätä metoprololin plasmapitoisuutta. Metoprololiannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, kun metoprololihoitoa saavilla potilailla aloitetaan hoito lääkevalmisteilla, jotka ovat CYP2D6-estäjiä.

Amiodaronilla ja kinidiinillä (rytmihäiriölääkkeitä) on myös raportoitu olevan CYP2D6:n estovaikutusta.

Metoprololi voi vähentää muiden lääkevalmisteiden (esim. lidokaiinin) eliminaatiota.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Koska hyvin kontrolloituja tutkimuksia metoprololin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole, metoprololia saa käyttää raskauden aikana vain silloin, kun lääkkeestä äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiöön/alkioon kohdistuva riski.

Beetareseptorin salpaajat vähentävät istukan läpivirtausta ja saattavat aiheuttaa sikiökuolemia ja ennenaikaisia synnytyksiä. Sikiön kasvun hidastumista on havaittu pitkäaikaista beetasalpaajalääkitystä raskauden aikana lievän tai kohtalaisen hypertension hoitoon saaneilla naisilla. Beetareseptorin salpaajien on raportoitu aiheuttavan synnytyksen pitkittymistä sekä sikiön ja vastasyntyneen bradykardiaa. Vastasyntyneillä on myös raportoitu esiintyvän hypoglykemiaa, hypotensiota, bilirubinemian lisääntymistä ja heikentynyttä anoksian sietoa. Metoprololin annostelu tulee lopettaa 48–72 tuntia ennen synnytyksen laskettua aikaa. Jos se ei ole mahdollista, tulee vastasyntyntä tarkkailla 48–72 tunnin ajan syntymän jälkeen beetareseptorin salpauksen oireiden (esim. sydän- ja keuhkokomplikaatioiden) varalta.

Beetareseptorin salpaajat eivät ole osoittaneet teratogeenistä potentiaalia eläimillä, mutta napanuoran verenvirtauksen vähentymistä, kasvun hidastumista, luutumisen heikentymistä sekä sikiö- ja postnataalikuolemien lisääntymistä on todettu.

Imetys

Metoprololi kerääntyy rintamaitoon kolme kertaa suurempina määrinä kuin äidin plasmaan. Vaikka

imeväisellä vaikuttavan aineen hoitoannosten jälkeinen haittavaikutusten riski näyttäisi olevan pieni (paitsi hitailla metaboloijilla), tulee imeväistä tarkkailla beetareseptorin salpauksen merkkien varalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä potilaiden tulee tietää, että metoprololihoiton aikana saattaa esiintyä heitehuimausta ja uupumusta. Tämä on todennäköistä erityisesti alkoholia käytettäessä ja kun metoprololiannosta suurennetaan.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Seuraavassa lueteltuja haittatapahtumia on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä pääasiassa metoprololitartraattitablettien käytön yhteydessä. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä metoprololiin ei ole varmistettu.

Haittavaikutusten yleisyyden arviointi perustuu seuraaviin luokituksiin:

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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<i>Veri ja imukudos</i>	
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Melko harvinainen	Painonnousu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Melko harvinainen	Depressio, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset
Harvinainen	Hermostuneisuus, jännittyneisyys
Hyvin harvinainen	Muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinainen	Parestesia
<i>Silmät</i>	
Harvinainen	Näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärsyntyminen, konjunktiviitti
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	
Hyvin harvinainen	Tinnitus
<i>Sydän</i>	
Yleinen	Bradykardia, sydämentykytykset
Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, sydänperäinen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti*, I luokan eteiskatkos, prekordiaalinen kipu
Harvinainen	Sydämen toimintahäiriöt, sydämen rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin yleinen	Verenpaineen huomattava aleneminen ja ortostaattinen hypotensio, johon hyvin harvoin liittyy pyörtyminen
Yleinen	Tasapainohäiriöt (joihin joissakin yksittäistapauksissa liittyy pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat
Hyvin harvinainen	Kuoliot potilailla, joilla ennen hoitoa on ollut vakavia ääreisverenkierron häiriöitä

<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Rasitukseen liittyvä dyspnea
Melko harvinainen	Bronkospasmit
Harvinainen	Riniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus
Melko harvinainen	Oksentelu
Harvinainen	Suun kuivuminen
Hyvin harvinainen	Makuaistin häiriöt
<i>Maksa ja sappi</i>	
Harvinainen	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset
Hyvin harvinainen	Hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Melko harvinainen	Ihottuma (psoriaasin kaltainen nokkosihottuma ja dystrooppiset iholeesiöt), hikoilun lisääntyminen
Harvinainen	Alopesia
Hyvin harvinainen	Valoherkistyneisyys, psoriaasin paheneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Melko harvinainen	Lihaskouristukset
Hyvin harvinainen	Nivelkipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Harvinainen	Impotenssi ja muut sukupuolihäiriöt
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	Uupumus
Melko harvinainen	Ödeema

*Lumelääkkeeseen verrattuna 0,4 % yleisempi tutkimuksessa, johon osallistui 46 000 akuuttia sydäninfarktia sairastavaa potilasta. Sydänperäisen sokin yleisyys oli 2,3 % metoprololiryhmässä ja 1,9 % lumelääkeryhmässä tutkimuksen alaryhmän potilailla, joiden sokkiriski-indeksi oli matala. Sokkiriski-indeksi perustui absoluuttiseen sokin riskiin kullakin yksittäisellä potilaalla ja se saatiin iästä, sukupuolesta, aikaviiveestä, Killip-luokasta, verenpaineesta, sydämen sykkeestä, EKG-poikkeavuudesta ja aiemmin todetusta hypertensiosta. Matalan sokkiriskin potilasryhmä vastaa potilaita, joille metoprololia suositellaan käytettäväksi akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Metoprololin yliannostuksen tuloksena voi olla vakava hypotensio, sinusbradykardia, eteiskatkos, sydämen vajaatoiminta, kardiogeeninen sokki, sydämenpysähdys, bronkospasmit, tajuttomuus (jopa kooma), pahoinvointi, oksentelu ja syanoosi. Samanaikainen alkoholin, verenpainetta alentavien lääkkeiden, kinidiinin tai barbituraattien käyttö voi pahentaa näitä oireita.

Yliannostuksen ensimmäiset merkit esiintyvät 20 minuutin– 2 tunnin kuluttua valmisteen nauttimisesta.

Hoito

Lääkehiili ja tarvittaessa mahahuuhtelu. Vakavan hypotension, bradykardian tai uhkaavan sydämen vajaatoiminnan tapauksessa potilaalle on annettava beeta₁-agonistia (esim. prenalteroli tai dobutamiini) laskimoon 2–5 minuutin välein tai jatkuvana infuusiona, kunnes haluttu vaikutus on saavutettu. Jos beeta₁-agonistia ei ole saatavissa, voidaan käyttää myös dopamiinia. Atropiinisulfaattia (0,5–2 mg laskimoon) voidaan myös antaa vagushermon salpaamiseksi.

Jos haluttua vaikutusta ei saada aikaan, voidaan käyttää toista sympatomimeettistä lääkettä, esim. adrenaliinia tai noradrenaliinia.

Potilaalle voidaan myös antaa 1–10 mg glukagonia. Sydämentahdistin voi olla välttämätön. Bronkospasmien välttämiseksi potilaalle voidaan antaa beeta₂-agonistia laskimoon.

Huom.

Yliannostuksen hoitoon käytettävät annokset ovat paljon suurempia kuin tavalliset hoitoannokset, sillä beeta₂-reseptorin salpaaja on salvannut beeta₁-reseptorit.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetasalpaajat, Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02.

Metoprololi on selektiivinen beeta₁-salpaaja, mikä tarkoittaa sitä, että se salpaa beeta₁-reseptorit sydämessä kun käytetään annoksia, jotka ovat merkittävästi pienempiä kuin beeta₂-reseptorien salpaamiseen tarvittavat annokset.

Metoprololin solukalvoa vakauttava vaikutus on merkityksetöntä, eikä sillä ole mitään agonistista vaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekolamiinien (katekolamiineja vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen stressin aikana) sydäntä stimuloivaa vaikutusta. Metoprololi vähentää tiheälyöntisyyttä, lisääntynyttä sydämen minuuttilavuutta ja lisääntynyttä sydämen supistuvuutta, joita katekolamiinien akuutti lisääntyminen aiheuttaa. Metoprololi myös laskee verenpainetta. Metoprolol Orion -depottabletit aikaansaavat tasaisemman plasmapitoisuuden ja tehokkuuden (beeta₁-salpaus) 24 tunnin ajaksi kuin selektiivisten beeta₁-salpaajien tavanomaiset tablettimuodot.

Koska pitoisuus plasmassa on tasainen, kliininen beeta₁-selektiivisyys on parempi beeta₁-selektiivisten salpaajien tavanomaisiin tablettimuotoihin verrattuna. Lisäksi huippupitoisuuksiin liittyvä haittavaikutusten riski (esim. bradykardia ja raajojen heikkous) on erittäin pieni. Metoprololia voidaan tarvittaessa käyttää yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilailla, joilla on obstruktiivisen keuhkohtaumataudin oireita. Kun metoprololia annetaan terapeuttisina annoksina yhdessä beeta₂-agonistin kanssa, metoprololi vaikuttaa beeta₂-välitteiseen bronkodilataatioon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololin vaikutus insuliinin vapautumiseen ja hiilihydraattimetaboliaan on pienempi kuin epäselektiivisten beetasalpaajien.

Metoprololihoido vaikuttaa hypoglykemian aiheuttamiin sydän- ja verisuonireaktioihin vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa jonkin verran lisätä triglyseridien määrää ja vähentää vapaita rasvahappoja veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen pientymistä, vaikkakin vähemmän kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Useita

vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot pienenevät kuitenkin merkittävästi metoprololihoiton jälkeen.

Elämänlaatu pysyy ennallaan tai parantuu metoprololihoiton aikana. Elämänlaadun on todettu parantuvan hoidettaessa metoprololilla potilaita sydäninfarktin jälkeen. Metoprololihoiton on todettu parantavan elämänlaatua potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Neljän viikon pituisessa tutkimuksessa, johon osallistui 144 (6–16-vuotiaasta) pääasiassa essentiaalista hypertensiota sairastavaa pediatria potilasta, metoprololisuksinaatin osoitettiin alentavan systolista verenpainetta 5,2 mmHg annoksella 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg annoksella 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) ja 6,3 mmHg annoksella 2,0 mg/kg ($p = 0,049$), kun enimmäisannos oli 200 mg/vrk, verrattuna lumelääkkeellä saavutettuun 1,9 mmHg:n laskuun. Diastolisen verenpaineen suhteen vastaavat todetut laskut olivat 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0,280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) ja 2,1 mmHg. Verenpaineen laskussa ei havaittu selvää eroa iän, Tannerin asteikon mukaisen kehitysvaiheen tai rodun mukaan.

Vaikutus kohonneeseen verenpaineeseen

Metoprololi alentaa kohonnutta verenpainetta sekä potilaan ollessa seisaalla että makuulla. Metoprololi saattaa hoidon alussa aiheuttaa muutaman tunnin kestävä, kliinisesti merkityksetöntä ääreisverisuonivastuksen lisääntymistä. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastus saattaa vähentyä valtimosuonten palautuvan hypertrofian vuoksi. Pitkäaikaishoidossa metoprololin on osoitettu myös vähentävän vasemman kammion hypertrofiaa ja parantavan vasemman kammion diastolista toimintaa ja kammion täyttymistä.

Neljä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin 144:lle korkeaa verenpainetta sairastavalle lapselle (6–16-vuotiaita), metoprololi annoksella 1,0–2,0 mg/kg laski lumekorjattua systolista verenpainetta (4–6 mmHg). Diastolisen verenpaineen lumekorjattu lasku 2,0 mg/kg annoksella oli keskimäärin 5 mmHg. Selviä eroja verenpaineen laskussa ei todettu iän, Tannerin luokituksen tai rodun suhteen.

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

Vaikutus angina pectorikseen

Angina pectoris -potilailla metoprololin on osoitettu vähentävän sekä rintakipukohtausten että kivuttomien iskeemisten kohtausten määrää, kestoja ja vakavuutta sekä parantavan fyysisistä toimintakykyä.

Vaikutus sydämen vajaatoimintaan

Metoprololin on todettu parantavan ennustetta ja vähentävän sydämen vajaatoiminnan pahenemisesta johtuvien sairaalahoitokertojen määrää potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnasta johtuvia oireita (NYHA II–IV) ja joilla on alentunut ejektiofraktio ($\leq 40\%$). Metoprololihoito paransi myös ejektiofraktiota, vähensi vasemman kammion diastolista ja systolista tilavuutta, paransi NYHA luokkaa ja lisäsi elämänlaatua.

MERIT-HF-tutkimuksessa (3 991 potilasta, joilla oli NYHA-luokkaan II–IV kuuluva krooninen sydämen vajaatoiminta ja ejektiofraktio $\leq 40\%$) metoprololihoito yhdistettiin sydämen vajaatoimintaan annettavaan tavanomaiseen hoitoon, so. diureetti, ACE-estäjä tai hydralatsiini jos potilas ei sietänyt ACE-estäjää, pitkävaikutteinen nitraatti tai angiotensiini II -antagonisti ja tarvittaessa sydänglykosidi.

Seurantajakson aikana ilmaantuneet päätetapahtumat potilasvuotta kohden on esitetty alla olevassa taulukossa.

Päätetapahtuma	Plasebo	Metoprololi
Kokonaiskuolleisuus	10,8 %	7,3 %
Kokonaiskuolleisuus ja sairaalahoidon tarve	46,4 %	40,1 %
Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus	11,2 %	7,0 %

Vaikutus sydämen rytmiin

Jos potilaalla ilmenee supraventrikulaarista takykardiaa tai eteisvärinää sekä kammioisälyöntejä, metoprololia voidaan käyttää pulssin säätelyyn.

Vaikutus sydäninfarktiin

Jos potilaalla on epäilty tai todettu sydäninfarkti, metoprololi vähentää kuolleisuutta pääasiassa siksi, että äkkikuoleman riski vähenee. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan metoprololin kammioarytmioita estävästä vaikutuksesta. Kammiovärinää estävän vaikutuksen uskotaan perustuvan kahteen mekanismiin. Metoprololi vaikuttaa vagukseen aivotasolla ja sen kautta sydämen sähköiseen stabiilettiin. Lisäksi metoprololi vähentää sympatikuksen iskeemistä vaikutusta, jolloin supistuvuus, syketaajuus ja verenpaine muuttuvat suotuisasti. Sekä varhainen että myöhäinen interventio vähentää jo ennestään jotakin sydänsairautta potevien riskipotilaiden ja diabetes mellitus -potilaiden kuolleisuutta.

Metoprololin on myös todettu vähentävän ei-fataalien infarktien uusiutumisen riskiä.

Vaikutus sydämentykytykseen

Metoprololia voidaan käyttää sydämen toimintahäiriöihin liittyvän sydämentykytyksen hoitoon.

Vaikutus migreeniin

Metoprololia voidaan käyttää migreenin estohoitoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Metoprololi imeytyy suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen täydellisesti. Huomattavan ensikierron metabolian takia on hyötyosuus suun kautta annettavan kerta-annoksen jälkeen noin 50 %.

Depottablettien hyötyosuus on noin 20–30 % pienempi tavanomaisiin tabletteihin verrattuna. Tällä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta, sillä AUC-arvot (pulssi) ovat samat kuin tavanomaisia tabletteja käytettäessä. Vain hyvin vähäinen osa metoprololia, noin 5–10 %, sitoutuu plasman proteiineihin.

Yksi Metoprolol Orion -depottabletti sisältää runsaasti depotrakeita. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumisnopeutta.

Depottabletti liukenee nopeasti ja rakeet leviävät maha-suolikanavaan, jossa metoprololia vapautuu tasaisesti 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (ks. Biotransformaatio ja eliminaatio). Kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla saavutettava metoprololin maksimipitoisuus plasmassa on noin kaksi kertaa suurempi kuin plasman vähimmäispitoisuus.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Metoprololi metaboloituu pääasiassa, mutta ei yksinomaan, sytokromi CYP2D6-maksaentsyymien vaikutuksesta. CYP2D6-geenin polymorfismin takia metabolian nopeudessa esiintyy yksilöllisiä vaihteluja, hitailla metaboloijilla (noin 7–8 %) esiintyy korkeampia plasmapitoisuuksia ja hitaampaa eliminoitumista kuin nopeilla metaboloijilla. Yksilökohtaisesti potilaiden plasmapitoisuudet ovat kuitenkin vakaat ja toistettavissa.

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

Vanhuksilla metoprololin farmakokinetiikka ei eroa merkittävästi nuorempien potilaiden farmakokinetiikasta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla metoprololin systeeminen hyötyosuus ja eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien eliminaatio on normaalia hitaampaa. Merkittävää metaboliittikertymistä on todettu potilailla, joilla glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittien kertyminen ei kuitenkaan voimista metoprololin beetasalpaajavaikutusta.

Maksakirroosipotilailla metoprololin hyötyosuus voi lisääntyä ja kokonaispuhdistuma vähentyä. Hyötyosuuden lisääntyminen katsotaan kuitenkin kliinisesti merkittäväksi vain niillä potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta tai portokavaalinen suntti. Potilailla, joilla on portokavaalinen suntti, kokonaispuhdistuma on noin 0,3 l/min ja AUC-arvot noin kuusinkertaiset terveisiin henkilöihin verrattuna.

Pediatriset potilaat

Metoprololin farmakokineettinen profiili on 6–17-vuotiailla pediatrisilla hypertensiopotilailla samankaltainen kuin aikuisilla aiemmin kuvattu farmakokinetiikka. Suun kautta otetun metoprololin näennäinen puhdistuma (CL/F) suureni lineaarisesti kehonpainon kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kuten muutkin beetasalpaajat, metoprololi aiheutti toksisuutta emolla (vähentynyt ruoan saanto ja alentunut kehon paino) ja alkio-/sikiötoksisuutta (resorptioiden lisääntyminen, jälkeläisten syntymäpainon lasku, fyysisen kehittymisen jälkeenyjääneisyys) suuria annoksia käytettäessä, mutta se ei ollut teratogeenistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Sakkarosi
Maissitärkkelys
Makrogoli
Etyyliakrylaatti-metyylimetakrylaatti kopolymeeri
Talkki
Povidoni
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
D-glukoosi

Tabletin päällys

Hypromelloosi
Talkki
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus:

10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 tai 100 depottablettia sisältävät pakkaukset.

HDPE-tölkit, joissa polypropeenista valmistettu kierrekorkki:

30, 60, 100, 250 tai 500 depottablettia sisältävät pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

23,75 mg: MTnr 25031

47,5 mg: MTnr 25032

95 mg: MTnr 25033

190 mg: MTnr 25034

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.11.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.8.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.2.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Metoprolol Orion 23,75 mg depottabletter
Metoprolol Orion 47,5 mg depottabletter
Metoprolol Orion 95 mg depottabletter
Metoprolol Orion 190 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En depottablett innehåller 23,75 mg metoprololsuccinat, motsvarande 25 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 1,84 mg sackaros.

En depottablett innehåller 47,5 mg metoprololsuccinat, motsvarande 50 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 3,68 mg sackaros.

En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat, motsvarande 100 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 7,36 mg sackaros.

En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat, motsvarande 200 mg metoprololtartrat.
Hjälpämnen med känd effekt: En depottablett innehåller D-glukos och högst 14,72 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion (ejektionsfraktion $\leq 40\%$) som tillägg till vanlig standardbehandling med ACE-hämmare och diuretika samt vid behov hjärtglykosider (se avsnitt 5.1 för ytterligare detaljer).

Barn och ungdomar 6–18 år

- Behandling av hypertoni.

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 47,5 mg/95 mg/190 mg:

Vuxna

- hypertoni
- angina pectoris
- hjärtarytmier, speciellt supraventrikulär takykardi
- underhållsbehandling efter hjärtinfarkt
- palpitationer utan organisk hjärtsjukdom
- migränprofylax.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska justeras enligt följande riktlinjer:

Stabil, kronisk, lindrig till måttlig hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion

Dosen metoprololtartrat ska ställas in individuellt för patienter som har stabil symtomatisk hjärtsvikt och som även behandlas med något annat läkemedel mot hjärtsvikt. Den rekommenderade startdosen för patienter med hjärtsvikt NYHA III är 11,88 mg metoprololsuccinat (motsvarande 12,5 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under den första veckan. Dosen kan ökas till 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) dagligen under den andra behandlingsveckan.

Den rekommenderade startdosen för NYHA II-patienter är 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) en gång dagligen under de två första veckorna. Dubblering av dosen rekommenderas efter de två första veckorna. Dosen dubblas varannan vecka upp till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller upp till högsta tolererad dos. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 200 mg metoprololtartrat) dagligen eller till högsta tolererad dos. Behandlande läkare ska ha erfarenhet från behandling av stabil symtomatisk hjärtsvikt. Efter varje dosökning ska patientens tillstånd noggrant kontrolleras. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig medicinerings. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis något hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen ska reduceras tills patientens tillstånd är stabilt.

Ytterligare terapeutiska indikationer för Metoprolol Orion 47,5 mg/95 mg/190 mg

Hypertoni

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

Angina pectoris

47,5–190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50–200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Om nödvändigt kan ett annat läkemedel för behandling av koronar hjärtsjukdom ges som komplement.

Arytmier (takykardi)

47,5–190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50–200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Underhållsbehandling efter hjärtinfarkt

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

Palpitationer utan organisk hjärtsjukdom

47,5–190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 50–200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen.

Migränprofylax

95–190 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100–200 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. I allmänhet räcker det med 95 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat) en gång dagligen. Dosen kan justeras inom det nämnda intervallet enligt patientens svar.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändigt för patienter med levercirros, eftersom metoprolol binds till proteiner endast i liten grad (5–10 %). Hos patienter med allvarlig leversvikt t.ex. shunt-opererade patienter ska dosreducering övervägas (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt.

Pediatrik population

Rekommenderad startdos till barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg Metoprolol Orion (0,48 mg metoprololsuccinat) dagligen. Den slutliga administrerade dosen i milligram bör vara så nära som möjligt den beräknade dosen i mg/kg. Hos patienter som inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinat), men inte överstiga 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat). Hos patienter som inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till maximalt 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat). Doser över 200 mg (190 mg/kg metoprololsuccinat) per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Effekten och säkerheten för barn under 6 år har inte studerats. Metoprolol Orion kan därför inte rekommenderas för denna åldersgrupp.

Dosjustering eller utsättande av behandling

Om behandlingen med metoprolol måste avbrytas eller utsättas (i synnerhet till patienter med hjärtsvikt, kranskärslsjukdom eller hjärtinfarkt), ska detta ske långsamt och gradvis under en period på minst två veckor under vilken dosen stegvis minskas med hälften tills den minsta dosen på en halv tablett 23,75 mg metoprololsuccinat (motsvarande 25 mg metoprololtartrat) nås. Denna slutdos ska tas i minst fyra dygn innan behandlingen avslutas helt. Om patienten utvecklar symptom ska utsättningen ske långsammare (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Metoprolol Orion bör tas en gång dagligen, företrädesvis till frukosten. Tabletterna bör sväljas hela eller delas, men får inte tuggas eller krossas. Tabletten bör tas med vatten (minst ½ glas).

4.3 Kontraindikationer

Metoprolol är kontraindicerat vid:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- AV-block II eller III
- höggradigt sinoatrialt block
- obehandlad hjärtsvikt (lungödem, nedsatt blodcirkulation eller hypotoni) och kontinuerlig eller intermittent behandling som ökar kontraktiliteten i myokardiet (betareceptoragonism)
- manifesterad och kliniskt signifikant sinusbradykardi (hjärtfrekvens < 50 slag/min.)
- sjuk sinusknuta (såvida inte patienten har en permanent pacemaker)
- kardiogen chock
- allvarlig störning i den perifera arteriella cirkulationen
- hypotoni (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- obehandlat feokromocytom
- metabolisk acidosis
- allvarlig bronkialastma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom
- samtidig användning av MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare).

Metoprolol får inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt, puls < 45 slag/min., PQ-intervall > 0,24 sek. eller systoliskt blodtryck < 100 mmHg.

Metoprolol får heller inte användas till patienter med hjärtsvikt och med systoliskt blodtryck på < 100 mmHg vid upprepad mätning. (Ny undersökning krävs före behandling.)

Samtidig intravenös administrering av kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller andra antiarytmika (som disopyramid) är kontraindicerad (med undantag för behandling på intensivvårdsavdelning).

4.4 Varningar och försiktighet

Betablockerare måste användas med försiktighet till astmapatienter. Om en astmatiker använder en beta₂-agonist (i tablettform eller inhalator) när behandlingen med metoprolol inleds, ska dosen av beta₂-agonisten utvärderas på nytt och om nödvändigt ökas. På grund av den konstanta plasmakoncentrationen är effekten av Metoprolol Orion depottabletter på beta₂-receptorer lägre än effekten av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare.

Metoprolol kan påverka den kontrollerade behandlingseffekten vid diabetes mellitus och dölja symtom på hypoglykemi. Risken för störningar av glukosmetabolismen eller döljande av symtom på hypoglykemi är lägre vid användning av Metoprolol Orion depottabletter än vid användning av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare och markant lägre än vid användning av icke-selektiva betablockerare.

AV-överledningsstörning kan i sällsynta fall förvärras under behandling med metoprolol (AV-block kan förekomma).

Om bradykardin förvärras ska dosen av Metoprolol Orion minskas eller behandlingen sättas ut stegvis.

Till patienter med Prinzmetals angina ska beta₁-selektiva medel användas med försiktighet.

Metoprolol kan förstärka symtomen på perifera cirkulationsrubbingar beroende på medlets antihypertensiva effekt.

Om metoprolol förskrivs till patienter med feokromocytom ska en alfablockerare användas före och under metoprololbehandlingen.

Behandling med metoprolol kan dölja symtom på hypertyreos.

Inför operation ska narkosläkaren informeras om att patienten står på betablockerare. Utsättning av betablockeraren under den tid operationen pågår rekommenderas inte. Med undantag av patienter som ska genomgå hjärtoperation ska akut insättning av metoprolol i höga doser undvikas, eftersom det är förknippat med bradykardi, hypotoni och stroke. Dessa kan leda till dödsfall om patienten har stora kardiovaskulära riskfaktorer.

Behandling med betablockerare ska inte utsättas plötsligt. Om behandlingen måste utsättas ska detta om möjligt ske gradvis, under en period på minst två veckor (se avsnitt 4.2). Om patienten utvecklar symtom ska dosminskningen ske ännu långsammare. Eventuell plötslig utsättning kan förvärra patientens hjärtsvikt med ökad risk för plötslig hjärtdöd eller hjärtischemi med försämrad angina pectoris eller hjärtinfarkt eller återfall av hypertoni.

Metoprolol kan öka såväl känsligheten för allergener som svårighetsgraden av anafylaktiska reaktioner. Adrenalinbehandling ger inte alltid önskad behandlingseffekt hos enskilda patienter som står på betablockerare (se även avsnitt 4.5).

Betablockerare kan förvärra eller ge upphov till psoriasis.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sackaros-isomaltasbrist.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Patienten ska kontrolleras med avseende på negativa inotropa och kronotropa effekter om metoprolol används tillsammans med kalciumkanalblockerare av verapamil- eller diltiazemtyp eller tillsammans med antiarytmika. Kalciumkanalblockerare av verapamiltyp ska inte ges intravenöst till patienter som står på betablockerare.

Klass I antiarytmika: Klass I antiarytmika och betareceptorblockerare har en additiv, negativ, inotrop effekt som kan ge upphov till allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarmfunktion. Kombinationen ska också undvikas vid sjuk sinusknuta och AV-överledningsstörningar grad II och III. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Samtidig användning med indometacin eller med vissa andra prostaglandinsyntetshämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Om adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som står på betablockerare, påverkar kardioselektiva betablockerare blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare.

Hos patienter som använder betablockerare kan den bradykardiella effekten förstärkas av inhalede narkosmedel.

MAO-hämmare (förutom MAO-B-hämmare) ska inte kombineras med metoprolol (se avsnitt 4.3). Om en patient behandlas med sympatiska ganglionblockerande medel i kombination med andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-B-hämmare, ska patientens kliniska tillstånd noggrant kontrolleras.

Om samtidig klonidinbehandling måste utsättas ska betablockeraren sättas ut flera dagar tidigare.

Metoprolol kan förstärka effekten av samtidigt administrerade blodtryckssänkande substanser.

Samtidig användning av metoprolol och noradrenalin, adrenalin eller andra sympatomimetika kan leda till markant ökning av blodtrycket. Samtidig administrering av metoprolol och reserpin, alfametyldopa, klonidin, guanfacin och hjärtglykosider kan ge upphov till uttalad sänkning av hjärtfrekvensen och fördröjd hjärtöverledning.

Noggrann medicinsk uppföljning krävs vid behandling av patienter som samtidigt använder andra betablockerare (t.ex. ögondroppar som innehåller timolol).

Metoprololtartrat kan minska symtomen på hypoglykemi, speciellt takykardi. Betablockerare kan hämma insulinfrisättning hos patienter med diabetes typ II. Blodsockerhalten ska regelbundet kontrolleras och dosen antidiabetika (insulin och orala antidiabetika) justeras efter behov.

Effekten av adrenalin vid behandling av anafylaktiska reaktioner kan vara försämrad hos patienter som använder betablockerare (se också avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol fungerar som substrat för CYP2D6, ett cytokrom P450-isoenzym.

Enzyminducerande och -hämmande substanser kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på sådana läkemedel är vissa antiarytmika (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon). Rifampicin och barbitursyraderivat inducerar metoprolols metabolism genom enzyminduktion och sänker plasmakoncentrationen av metoprolol. Cimetidin, alkohol och hydralazin kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. Metoprolol metaboliseras till största delen, men inte helt och hållet, genom leverenzymcytokrom CYP2D6 (se även avsnitt 5.2). Substanser med hämmande effekt på CYP2D6 som t.ex. selektiva serotoninåterupptagshämmare såsom paroxetin, fluoxetin och sertralin,

liksom difenhydramin, hydroxiklorokin, celecoxib, terbinafin och neuroleptika (t.ex. klorpromazin, triflupromazin, klorprotixen) kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol. När behandling med läkemedel som hämmar CYP2D6 inleds till patienter som redan behandlas med metoprolol, behöver dosen metoprolol eventuellt minskas.

Det har också rapporterats att de antiarytmiska medlen amiodaron och kinidin kan ha en hämmande effekt på CYP2D6.

Eliminationen av andra läkemedel (t.ex. lidokain) kan minskas på grund av metoprolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Då det saknas välkontrollerade studier om användning av metoprolol till gravida kvinnor, får metoprolol endast användas under graviditet om fördelen för modern överstiger risken för embryot/fostret.

Betablockerare minskar genombloodningen i placenta och kan orsaka fosterdöd och prematur förlossning. Intrauterin tillväxtfördröjning har observerats efter långtidsadministrering till gravida kvinnor med lätt till måttlig hypertoni. Betablockerare har rapporterats orsaka utdragen förlossning och bradykardi hos foster och nyfödd. Det har också rapporterats om hypoglykemi, hypotoni, ökad bilirubinhalt och hämmat svar på anoxi hos det nyfödda barnet. Metoprolol ska sättas ut 48–72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt ska det nyfödda barnet övervakas under 48–72 timmar post partum med avseende på symtom på betablockering (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Betablockerare har inte visat teratogen risk hos djur men minskat blodflöde i navelsträngen, tillväxtretardation, minskad benbildning och ökad förekomst av fosterdöd och postnatal död.

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som återfinns i moderns plasma. Trots att risken för skadliga reaktioner på det ammade barnet verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av den aktiva substansen (förutom hos långsamma metaboliserare), ska det ammade barnet observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Innan patienten framför fordon eller använder maskiner bör han/hon vara medveten om att yrsel och trötthet kan inträffa under behandling med metoprolol. Sådana effekter kan förstärkas vid intag av alkohol och efter ökning av metoprololdosen.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har vanligtvis varit lindriga och övergående. Nedan listade biverkningar har förekommit i kliniska studier eller i klinisk användning, huvudsakligen i samband med användning av tabletter innehållande metoprololtartrat. I många fall har ett orsakssamband med metoprolol inte fastställts.

Utvärderingen av biverkningarna baseras på följande frekvenser:

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
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Viktökning
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Depression, försämrad koncentrationsförmåga, somnolens eller insomni, mardrömmar
Sällsynta	Nervositet, oro
Mycket sällsynta	Amnesi eller försämrat minne, förvirring, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	Parestesi
Ögon	
Sällsynta	Synrubbningar, torrhet eller irritation i ögonen, konjunktivit
Öron och balansorgan	
Mycket sällsynta	Tinnitus
Hjärtat	
Vanliga	Bradykardi, palpitationer
Mindre vanliga	Tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt*, AV-block I, prekordial smärta
Sällsynta	Störningar i hjärtfunktionen, rytmrubbningar
Blodkärl	
Mycket vanliga	Uttalad sänkning av blodtrycket och ortostatisk hypotoni, i mycket sällsynta fall med synkope
Vanliga	Balansrubbningar (i vissa enskilda fall förenade med synkope), kalla händer och fötter
Mycket sällsynta	Nekros hos patienter med allvarlig perifer cirkulationsrubbning före behandling
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Andnöd vid ansträngning
Mindre vanliga	Bronkospasm
Sällsynta	Rinit
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, magsmärta, diarré, förstoppning
Mindre vanliga	Kräkning
Sällsynta	Muntorrhet
Mycket sällsynta	Dysgeusi
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Onormala värden vid leverfunktionstest
Mycket sällsynta	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning
Sällsynta	Håravfall
Mycket sällsynta	Ljuskänslighet, förvärrad psoriasis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Muskelspasmer

Mycket sällsynta	Artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Impotens och andra sexuella störningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Mindre vanliga	Ödem

*0,4 % vanligare jämfört med placebo i en studie med 46 000 patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kardiogen chock var 2,3 % i metoprololgruppen och 1,9 % i placebogruppen hos patienter i studiens subgrupp, vilka hade ett lågt riskindex för chock. Riskindexet baserades på den absoluta risken för chock hos varje enskild patient, härlett från ålder, kön, tidfördröjning, Killip-klass, blodtryck, hjärtfrekvens, EKG-avvikelser och tidigare konstaterad hypertoni. Patientgruppen med låg risk för chock motsvarar patienterna som rekommenderas metoprolol för behandling av akut hjärtinfarkt.

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

Överdoser av metoprolol kan orsaka svår hypotoni, sinusbradykardi, AV-block, hjärtsvikt, kardiogen chock, hjärtstillestånd, bronkospasmer, medvetslöshet (även koma), illamående, kräkning och cyanos. Symtomen kan förvärras om alkohol, antihypertensiva medel, kinidin eller barbiturater används samtidigt.

De första tecknen på överdosering märks 20 minuter till 2 timmar efter intag av läkemedlet.

Behandling

Medicinskt kol, om nödvändigt ventrikelsköljning. Om tillståndet omfattar allvarlig hypotoni, bradykardi eller hotande hjärtsvikt ska patienten ges en beta₁-agonist (t.ex. prenalterol eller dobutamin) intravenöst med 2 till 5 minuters intervall eller som kontinuerlig infusion tills önskad effekt uppnås. Om en beta₁-agonist inte finns tillgänglig kan dopamin användas. Atropinsulfat kan också ges (0,5–2,0 mg intravenöst) för att blockera vagusnerven.

Om önskad effekt inte uppnås kan något annat sympatomimetiskt medel, t.ex. adrenalin eller noradrenalin, användas.

Patienten kan också ges 1–10 mg glukagon. Användning av pacemaker kan vara nödvändig. För att undvika bronkospasm kan patienten få en beta₂-agonist intravenöst.

Obs!

De doser som krävs för att behandla en överdosering är mycket högre än de terapeutiska doser som normalt används, eftersom betablockeraren har blockerat betareceptorerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Beta-receptorblockerande medel, Beta-receptorblockerare, selektiva, ATC-kod: C07AB02

Metoprolol är en β_1 -sektiv betablockerare, dvs. den blockerar β_1 -receptorerna i hjärtat vid doser som är avsevärt lägre än de som krävs för blockering av β_2 -receptorer.

Metoprolol har endast obetydlig membranstabiliserande effekt och uppvisar ingen agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekt som katekolaminer (frisläpps speciellt i samband med fysisk och psykisk stress) har på hjärtat. Metoprolol minskar takykardi, förhöjd hjärtminutvolym och förhöjd hjärtkontraktilitet vilket vanligen är resultatet av plötslig ökning av katekolaminer. Dessutom sänker metoprolol blodtrycket. Plasmakoncentrationen och effekten (β_1 -blockaden) av Metoprolol Orion depottabletter är jämnare under en given 24-timmarsperiod än de som uppnås med konventionella β_1 -selektiva betablockerare.

Eftersom plasmakoncentrationerna är stabila är den kliniska β_1 -selektiviteten bättre än den som uppnås med konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare. Dessutom är risken för de biverkningar som förknippas med koncentrationstoppar (t.ex. bradykardi och svaghet i armar och ben) minimal. Om nödvändigt kan metoprolol ges tillsammans med en β_2 -agonist till patienter med symtom på obstruktiv lungsjukdom. När metoprolol ges i terapeutiska doser samtidigt med en β_2 -agonist kommer metoprolol att påverka den β_2 -medierade bronkdilatationen i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Metoprolols effekt på insulinfrisättning och kolhydratmetabolism är mindre än den som icke-selektiva betablockerare utövar.

Metoprolol påverkar de kardiovaskulära reaktionerna vid hypoglykemi i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Korttidsstudier har visat att metoprolol i viss mån kan öka triglyceridhalten och minska halten av fria fettsyror i blodet. I vissa fall har en lätt minskning av HDL observerats, även om denna varit mindre markant än vid bruk av icke-selektiva betablockerare. I en långtidsstudie som pågick flera år minskade dock totalkolesterol betydligt efter behandling med metoprolol.

Under behandling med metoprolol förbättras livskvaliteten eller förblir på samma nivå som förut. Livskvaliteten har visat sig förbättras då patienter fått behandling med metoprolol efter hjärtinfarkt. Behandling med metoprolol har konstaterats förbättra livskvaliteten hos patienter med symtomgivande stabil hjärtsvikt.

Pediatrik population

I en 4 veckor lång studie med 144 pediatrika patienter (i åldern 6–16 år) med primär essentiell hypertoni har metoprololsuccinat visats sänka det systoliska blodtrycket med 5,2 mmHg med dosen 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), med 7,7 mmHg med dosen 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) och med 6,3 mmHg med dosen 2,0 mg/kg ($p = 0,049$) när den maximala dosen var 200 mg/dag, jämfört med den blodtryckssänkning på 1,9 mmHg som uppnåddes med placebo. Beträffande det diastoliska blodtrycket var motsvarande sänkningar 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0,280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) respektive 2,1 mmHg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium (pubertetsutveckling) eller ras.

Inverkan på högt blodtryck

Metoprolol sänker blodtrycket både i liggande och stående läge. Initialt kan behandling med 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 reversibel

arteriell hypertrofi. Vid långtidsbehandling har metoprolol också visats minska vänsterkammerhypertrofi och förbättra den diastoliska funktionen i vänster kammare samt kammarfyllningen.

I en 4 veckor lång studie med 144 barn (i åldern 6–16 år) med hypertoni minskade metoprolol i doser om 1,0–2,0 mg/kg det placebokorrigerade systoliska blodtrycket (4–6 mmHg). Den placebokorrigerade minskningen av det diastoliska blodtrycket var i genomsnitt 5 mmHg med dosen 2,0 mg/kg. Inga tydliga skillnader i blodtryckssänkning observerades med avseende på ålder, Tannerstadium eller ras.

Metoprolol har konstaterats minska risken för död till följd av hjärtsjukdom hos patienter med lindrig eller måttlig hypertoni. Detta beror huvudsakligen på en minskad risk för kardiovaskulär död, fatala och icke-fatala hjärtinfarkter samt stroke.

Inverkan på angina pectoris

Hos patienter med angina pectoris har metoprolol visats minska antalet, durationen och svårighetsgraden både när det gäller kärlekskrampsanfall och anfall av tyst ischemi samt förbättra den fysiska funktionsförmågan.

Inverkan på hjärtsvikt

Metoprolol har konstaterats förbättra prognosen och minska antalet sjukhusdagar på grund av förvärrad hjärtsvikt hos patienter med symptom på hjärtsvikt (NYHA II–IV) och nedsatt ejektionsfraktion ($\leq 40\%$). Behandling med metoprolol förbättrade också ejektionsfraktionen, minskade den diastoliska och systoliska vänsterkammervolymen, förbättrade NYHA-klassen och ökade livskvaliteten.

I MERIT HF-studien (3 991 patienter med kronisk hjärtsvikt, NYHA II–IV, ejektionsfraktion $\leq 40\%$) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt dvs. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tålades, en långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-antagonist och, om nödvändigt, en hjärtglykosid).

Slutpunkter per patientår som sågs under uppföljningsperioden presenteras i nedanstående tabell.

Slutpunkt	Placebo	Metoprolol
Total dödlighet	10,8 %	7,3 %
Total dödlighet och behov av sjukhusvård	46,4 %	40,1 %
Dödlighet i hjärt- och kärlsjukdom	11,2 %	7,0 %

Inverkan på hjärtrytmen

Metoprolol kan användas för reglering av pulsen hos patienter som utvecklat supraventrikulär takykardi eller förmaksflimmer samt ventrikulära extrasystolier.

Inverkan på hjärtinfarkt

Vid misstänkt eller konstaterad hjärtinfarkt minskar metoprolol dödligheten främst genom en minskad risk för plötslig död. Denna effekt antas bero på metoprolols förmåga att förhindra ventrikulära arytmier. Den förebyggande effekten mot ventrikelflimmer antas basera sig på två olika mekanismer. Metoprolol inverkar på vagusnerven på hjärnnivå och därigenom på hjärtats elektriska stabilitet. Dessutom minskar metoprolol den ischemiska effekten hos sympatikus, vilket leder till en positiv förändring i kontraktilitet, hjärtfrekvens och blodtryck. Behandlingen minskar dödligheten hos riskpatienter med någon befintlig hjärtsjukdom och hos patienter med diabetes mellitus, såväl vid tidig som vid sen intervention.

Metoprolol har också konstaterats minska risken för recidiv av icke-fatala infarkter.

Inverkan på palpitationer

Metoprolol kan användas för behandling av palpitationer relaterade till störningar i hjärtfunktionen.

Inverkan på migrän

Metoprolol kan användas för profylaktisk behandling av migrän.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Metoprolol absorberas fullständigt efter oral administrering. På grund av metoprolols uttalade förstapassage-metabolism är biotillgängligheten efter en oral engångsdos cirka 50 %. Biotillgängligheten hos depottabletter är cirka 20–30 % lägre än den hos konventionella tabletter. Detta har emellertid inte någon kliniskt signifikant effekt eftersom AUC-värdena (puls) förblir desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Metoprolol Orion depottablett innehåller ett stort antal depotkorn. Varje korn är överdraget med en polymerfilm som kontrollerar metoprolols frisläppningshastighet.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och avger metoprolol kontinuerligt under en period på 20 timmar. Elimineringshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se ”Metabolism och eliminering”). Efter administrering en gång dagligen är metoprolols maximala plasmakoncentration cirka två gånger högre än dalvärdet.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidering i levern. De tre huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Metoprolol metaboliseras främst, men inte enbart, via leverenzymet cytokrom CYP2D6. På grund av polymorfism i CYP2D6-genen varierar metaboliseringshastigheten mellan olika individer, och patienter med långsam metabolisering (cirka 7–8 %) uppvisar högre plasmakoncentrationer och längre elimineringstid än individer med snabb metabolisering. Hos en och samma individ är emellertid plasmakoncentrationerna stabila och reproducerbara.

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

Metoprolols farmakokinetik hos äldre patienter skiljer sig inte signifikant från den som ses hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med njurinsufficiens. Metaboliterna elimineras emellertid långsammare. Signifikant ackumulering av metaboliter har observerats hos patienter med glomerulär filtreringshastighet (GRF) på mindre än 5 ml/min. Ackumuleringen av metaboliter förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Hos patienter med levercirros kan biotillgängligheten för metoprolol öka och total clearance minska. Den ökade biotillgängligheten är emellertid kliniskt relevant enbart hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och hos shunt-opererade patienter. Total clearance hos shunt-opererade patienter är cirka 0,3 l/minut och AUC-värdena är cirka 6 gånger högre än hos friska personer.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter med hypertoni i åldern 6–17 år liknar den tidigare beskrivna farmakokinetiken hos vuxna. Skenbar oral clearance (CL/F) för metoprolol ökade linjärt med kroppsvikt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I likhet med andra betablockerare orsakade metoprolol

mödratoxicitet (minskat födointag och kroppsvikt) och embryo/fostertoxicitet (förhöjd resorptionsfrekvens, minskad födelsevikt hos avkomman, försenad fysisk utveckling) vid höga doser men befanns inte vara teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Sackaros

Majsstärkelse

Makrogol

Etylakrylat-metylmetakrylat-kopolymer

Talk

Povidon

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

D-glukos

Tablettdragering

Hypromellos

Talk

Makrogol

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-bliester

Förpackningar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 och 100 depottabletter.

HDPE-burkar med polypropenskruvlock

Förpackningar om 30, 60, 100, 250 och 500 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23,75 mg: MTnr 25031

47,5 mg: MTnr 25032

95 mg: MTnr 25033

190 mg: MTnr 25034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.11.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 20.8.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.2.2023