

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Spesicor DOS 95 mg ja 190 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Spesicor DOS 95 mg: Yksi depottabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 100 mg:aa metoprololitartraattia.

Spesicor DOS 190 mg: Yksi depottabletti sisältää 190 mg metoprololisuksinaattia, mikä vastaa 200 mg:aa metoprololitartraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Spesicor DOS 95 mg depottabletti on valkoinen tai melkein valkoinen pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 10 mm ja jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä A/mS. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Spesicor DOS 190 mg depottabletti on valkoinen tai melkein valkoinen soikea tabletti (8,5 mm x 17 mm), jossa on samalla puolella jakouurre ja merkintä A/mY. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Hypertensio: verenpaineen alentaminen sekä kardiovaskulaarisen ennusteen parantaminen
- Angina pectoris
- Sydämen rytmihäiriöt, erityisesti supraventrikulaarinen takykardia
- Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen
- Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä
- Migreenin profylaktinen hoito
- Stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta (NYHA II-IV, vasemman kammion ejektiofraktio < 40 %) yhdistettynä muuhun sydämen vajaatoimintahoitoon; ACE:n estäjien, diureettien tai tarvittaessa glykosidien ohella (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

6–18-vuotiaat lapset ja nuoret

- Hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Spesicor DOS tulisi ottaa kerran päivässä, joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Spesicor DOS -depottabletti niellään kokonaisena tai jaettuna sitä kuitenkin pureskelematta tai murskaamatta. Tabletti on otettava nesteen kera (vähintään 1/2 lasillista).

Annokset sovitaan seuraavien suuntaaviivojen mukaisesti:

Hypertensio	47,5 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen hypertensio (tätä annosta ei ole mahdollista toteuttaa käyttämällä Spesicor DOS –depottabletteja vaan on käytettävä muuta sopivaa metoprololin depotvalmistetta). Annosta voidaan tarpeen mukaan suurentaa 95-190 mg:aan vuorokaudessa tai hoitoon voidaan yhdistää jokin muu verenpainetta alentava lääke. Hypertension pitkäaikaishoidossa metoprololin 95-190 mg:n vuorokausiannosten on todettu vähentävän verenpainetautipotilaiden kokonaiskuolleisuutta, myös äkkikuolemia, aivohalvauksia sekä sydänkohtauksia.
Angina pectoris	95-190 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa hoitoon voidaan yhdistää jokin muu sepelvaltimotautia hoitava lääke.
Rytmihäiriöt	95-190 mg kerran vuorokaudessa.
Ylläpitohoito sydäninfarktin jälkeen	190 mg kerran vuorokaudessa. Pitkäaikaisessa oraaliossa hoidossa 190 mg:n vuorokausiannosten on osoitettu vähentävän kuoleman, myös äkkikuoleman, ja infarktin uusiutumisen riskiä (myös diabetes mellitus –potilailla).
Toiminnalliset sydänvaivat, joihin liittyy sydämentykytystä	95 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annosta voidaan suurentaa 190 mg:aan vuorokaudessa.
Migreenin profylaktinen hoito	95-190 mg kerran vuorokaudessa.
Stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta	Spesicor DOS annos on yksilöllinen potilailla, joilla on stabiili oireinen sydämen vajaatoiminta, joka on saatu tasapainoon muulla sydämen vajaatoimintahoidolla. NYHA toiminnalliseen luokkaan III-IV kuuluville potilaille suositeltava aloitusannos on 11,88 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon ajan (tätä annosta ei ole mahdollista toteuttaa käyttämällä Spesicor DOS -depottabletteja vaan on käytettävä muuta sopivaa metoprololin depotvalmistetta). Annos voidaan suurentaa 23,75 mg:aan vuorokaudessa toisen viikon aikana. NYHA toiminnalliseen luokkaan II kuuluville potilaille suositeltava aloitusannos on 23,75 mg kerran vuorokaudessa kahden ensimmäisen viikon ajan. Annoksen suurentamista kaksinkertaiseksi suositellaan kahden ensimmäisen viikon jälkeen. Annosta suurennetaan joka toinen viikko aina 190 mg:aan päivässä tai suurimpaan siedettyyn annokseen. Pitkäaikaishoidossa annostavoite tulisi asettaa 190 mg:aan vuorokaudessa tai suurimpaan siedettyyn annokseen. On suositeltavaa että hoitava lääkäri on perehtynyt stabiilin oireisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Jokaisen annoslisäyksen jälkeen potilaan tila tutkitaan huolella. Jos verenpaineen laskua esiintyy, voi olla tarpeen vähentää muun samanaikaisen lääkityksen annosta. Verenpaineen lasku ei välttämättä ole este metoprololin pitkäaikaiselle käytölle, mutta annosta tulee vähentää kunnes, potilaan tila on vakaa.

Heikentynyt munuaistentoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa.

Heikentynyt maksan toiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Vähintään 6-vuotiaiden verenpainetautia sairastavien potilaiden suositeltu aloitusannos on 0,5 mg/kg Spesicor DOS -valmistetta (0,48 mg/kg metoprololisuksinaattia) kerran vuorokaudessa. Lopullisen milligrammoina annettavan annoksen on oltava mahdollisimman lähellä laskettua annosta (mg/kg). Jos potilas ei reagoi 0,5 mg/kg:n annokseen, annosta voidaan suurentaa 1,0 mg/kg:n annokseen (0,95 mg/kg metoprololisuksinaattia), mutta annos ei saa ylittää 50 mg:aa (47,5 mg metoprololisuksinaattia). Jos potilas ei reagoi 1,0 mg/kg:n annokseen, annosta voidaan suurentaa korkeintaan 2,0 mg/kg:n vuorokausiannokseen (1,9 mg/kg metoprololisuksinaattia). Yli 200 mg:n (190 mg metoprololisuksinaattia) annoksia kerran vuorokaudessa annettuna ei ole tutkittu lasten ja nuorten hoidossa.

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu. Siksi Spesicor DOS -valmistetta ei suositella tämän ikäisille lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

II tai III asteen eteis-kammiokatkos; potilaat, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkopöhö, heikentynyt verenvirtaus tai hypotensio) ja potilaat, joilla on jatkuva tai jaksottainen sydämen lihassupistusta voimistava hoito (beeta-reseptoriagonismi); selvä kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia, sick sinus -oireyhtymä (ellei käytössä ole pysyvä tahdistin), kardiogeeninen sokki, vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.

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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille beetasalpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

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

Beetasalpaajia on annettava astmaatikoille varoen. Jos astmaatikko käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaatioina) ja aloittaa metoprololihoidon, beeta₂-agonistin annos tulee tarkistaa ja tarvittaessa suurentaa. Spesicor DOS -hoito vaikuttaa beeta₂-reseptoreihin kuitenkin vähemmän kuin beeta₁-selektiivisten beetasalpaajien perinteiset tablettimuodot.

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita, mutta Spesicor DOS -hoidon aiheuttamina nämä ovat epätodennäköisempiä kuin käytettäessä beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja ja selvästi pienempi kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia.

Häiriö eteis-kammiojohtumisessa pahenee hyvin harvoin Spesicor DOS -hoidon aikana (mahdollinen eteis-kammiokatkos).

Jos potilaalle kehittyy lisääntyvästi bradykardiaa, tulee Spesicor DOS -annosta pienentää tai lopettaa hoito asteittain.

Metoprololi saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita, mikä johtuu sen verenpainetta

alentavasta vaikutuksesta.

Kun metoprololia määrätään feokromosytoomapotilaalle, tulee potilaan käyttää samanaikaisesti alfa-salpaajaa.

Beetasalpaajahoito voi mahdollisesti peittää tyreotoksikoosin oireita.

Beetasalpaajat voivat pahentaa psoriasisista tai aiheuttaa sen puhkeamisen.

Beetasalpaajahoitoa ei tule lopettaa äkillisesti. Jos hoito lopetetaan, on se mahdollisuuksien mukaan tehtävä asteittain vähintään kahden viikon aikana vähentäen annosta puoleen stabiileille potilaille kunnes 47,5 mg:n tablettiannos on vähennetty ½ tabletin annokseen. Tätä saavutettua annosta tulisi käyttää vähintään neljän päivän ajan ennen kuin lääkitys lopetetaan kokonaan. Jos potilaalla ilmenee oireita, annosta tulisi pienentää hitaammin. Beetasalpaajahoidon äkillinen lopettaminen saattaa pahentaa sydämen vajaatoimintaa ja lisätä sydänkohtauksen ja äkkikuoleman riskiä.

Ennen leikkausta nukutuslääkärille tulee ilmoittaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella. Lukuun ottamatta sydänleikkaukseen tulevia potilaita, tulee välttää suuriannoksisen metoprololihoiton äkillistä aloittamista, koska siihen liittyy bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia. Ne voivat johtaa kuolemaan, jos potilaalla on suuri kardiovaskulaaririski.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla saattaa anafylaktinen sokki ilmetä voimakkaampana. Adrenaliinihoito ei beetasalpaajia käyttävillä potilailla aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Metoprololi on CYP2D6-isoentsyymin metabolinen substraatti. CYP2D6-isoentsyymien välityksellä metaboloituvat tai sen toimintaa estävät lääkeaineet voivat vaikuttaa metoprololin pitoisuuteen plasmassa. Näitä ovat mm. eräät rytmihäiriölääkkeet (esim. flekainidi, amiodaroni, kinidiini, propafenoni), difenhydramiini (antihistamiini), simetidiini (H₂-reseptoriantagonisti), eräät serotoniinin takaisinoton estäjät (esim. paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini), monet trisykliset mielialalääkkeet, monet neuroleptit, COX-2:n estäjä selekoksibi sekä terbinafiini.

Rifampisiini saattaa vähentää ja alkoholi sekä hydraalatsiini saattavat nostaa metoprololipitoisuutta plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Jos potilas käyttää samanaikaisesti sympaattisen hermoston salpaajia, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAO:n estäjiä, tulee hänen tilaansa tarkkailla huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinilääkitys keskeytetään, tulee beetasalpaajalääkitys silloin lopettaa useita päiviä aikaisemmin.

Mahdollisia negatiivisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia tulee tarkkailla huolellisesti, kun metoprololia annetaan yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä.

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

Digitalisglykosidit yhdistettynä beetasalpaajiin voivat pidentää AV-johdumisaikaa ja aiheuttaa bradykardiaa.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla inhaloitavat anesteetit lisäävät beetasalpaajien sydämen toimintaa hidastavaa vaikutusta.

Samanaikainen käyttö indometasiinin tai muun prostaglandiinisynteesin estäjän kanssa saattaa vähentää beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa.

Adrenaliinihoito ei beetasalpaajia käyttävillä potilailla aina anna odotettua vaikutusta. Kun adrenaliinia annetaan beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle tietyissä olosuhteissa, kardioselektiiviset beetasalpaajat vaikuttavat verenpaineen säätelyyn huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Oraalisten sokeritautilääkkeiden annostusta täytyy mahdollisesti muuttaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kuten useimpia lääkkeitä, ei myöskään Spesicor DOS –depottabletteja tule käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei sitä katsota välttämättömäksi. Kuten kaikki verenpainelääkkeet, myös beetasalpaajat saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. bradykardiaa) sikiölle, vastasyntyneelle ja imeväiselle. Beetasalpaajat yleisesti vähentävät istukan perfuusiota, johon liittyy kasvun hidastuminen, kohdunsisäinen kuolema, keskenmeno ja liian aikainen synnytys. Tämän vuoksi suositellaan sopivaa äidin ja sikiön seuranta raskaina oleville naisille, joita hoidetaan metoprololilla.

Metoprololia erittyy äidinmaitoon, mutta tavanomaisia terapeuttisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan tulee tietää ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, miten Spesicor DOS vaikuttaa häneen, koska metoprololihoiton aikana voi ilmaantua huimausta ja väsymystä.

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.

Haittatapahtumien esiintyvyys on määritelty seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

Sydän	
Yleiset	bradykardia, sydämentykytys
Melko harvinaiset	sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, sydänperäinen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti*, I asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, prekordiaaliset kivut
Harvinaiset	sydämen toimintahäiriöt, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleiset	tasapainohäiriöt (joihin joissakin yksittäistapauksissa liittyy pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat
Hyvin harvinaiset	kuoliot potilailla, joilla on ennen hoitoa ollut vakavia ääreisverenkierron häiriöitä
Hermosto	
Hyvin yleiset	väsymys

Yleiset	heitehuimaus, päänsärky
Melko harvinaiset	parestesiat, lihaskouristukset
Hyvin harvinaiset	makuhäiriöt
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset	pahoinvointi, vatsakivut, ripuli, ummetus
Melko harvinaiset	oksentelu
Harvinaiset	suun kuivuus
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	trombosytopenia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin harvinaiset	artralgia
Maksa ja sappi	
Harvinaiset	poikkeavuudet maksan toimintakokeen arvoissa
Hyvin harvinaiset	maksatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinaiset	painon nousu
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset
Harvinaiset	hermostuneisuus, jännittyneisyys, impotenssi ja muut seksuaaliset häiriöt
Hyvin harvinaiset	muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	hengenahdistus rasiuksessa
Melko harvinaiset	bronkospasmi
Harvinaiset	riniitti
Silmät	
Harvinaiset	näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Hyvin harvinaiset	korvien soiminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	ihottuma (psoriaasityyppinen urtikaria ja dystrofiset iholeesiot), lisääntynyt hikoilu
Harvinaiset	hiustenlähtö
Hyvin harvinaiset	valoyliherkkyys, psoriaasin paheneminen

* 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, jolle 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 ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla hypotensio, sydämen vajaatoiminta, bradykardia, bradyarytmia, sydämen johtumishäiriöt ja bronkospasmi.

Hoito

Potilasta pitää hoitaa laitoksessa, jossa voidaan toteuttaa tarvittava tukihoido, tarkkailu ja valvonta.

Jos on aiheutta, hoitona voidaan käyttää myös mahahuuhtelua ja/tai lääkkeitä.

Atropiinia, lisämunuaisia stimuloivia lääkkeitä tai tahdistinta käytetään bradykardian ja johtumishäiriöiden hoitoon.

Hypotensiota, sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja sokkia hoidetaan sopivalla volyymilisäyksellä, glukagoni-injektiolla (ja tarvittaessa sen jälkeen glukagoni-infusiolla laskimoon), antamalla laskimoon lisämunuaisia stimuloivaa lääkettä, kuten dobutamiinia, ja kun tilaan liittyy verisuonien laajenemista, annetaan lisäksi annetaan alfa 1-reseptorien agonistia. Myös Ca^{2+} :n antoa laskimoon voidaan harkita.

Bronkospasmi voidaan yleensä kumota keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat, ATC-koodi: C07AB02

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli metoprololi salpaa sydämen beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan beeta₂-reseptorien salpaamiseen.

Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabilisoiva vaikutus, eikä sillä ole osittaista agonistivaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydämeen kohdistuvaa agonistista vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttivolyymin ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta. Jos endogeeniset adrenaliinipitoisuudet ovat suuret, metoprololi vaikuttaa verenpaineen säätelyyn vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Spesicor DOS -depottabletteja käytettäessä metoprololipitoisuus plasmassa ja teho ovat tasaisemmat (beeta₁-salpaus) 24 tunnin aikana kuin beeta₁-selektiivisten salpaajien perinteisiä tablettimuotoja käytettäessä.

Koska plasman lääkeainepitoisuudessa ei ole selviä huippuja, kliininen beeta₁-selektiivisyys on parempi kuin käytettäessä perinteisiä beeta₁-selektiivisiä beetasalpaajatabletteja. Lisäksi pitoisuushuippuihin liittyvää haittavaikutusten riskiä (esim. bradykardia ja raajojen väsyminen) ei esiinny juuri lainkaan.

Tarvittaessa metoprololia voidaan antaa yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on obstruktiivisen keuhkosairaouden 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.

Metoprololihoito 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 pienentymistä, 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, joilla on idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia, sekä sydäninfarktin jälkeen. Spesicor DOS hoidon 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, Spesicor DOS -valmisteen 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 kestävästä, 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 keskimäärin 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, fataalin 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 fyysistä 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 (3991 potilasta) sydämen vajaatoiminnan peruslääkitykseen; diureettiin, ACE-estäjään tai ACE-estäjiä sietämättömille hydralatsiiniin, pitkävaikutteiseen nitraattiin tai angiotensiini-II-reseptori antagonistiin ja tarvittaessa glykosidiin yhdistettiin metoprololihoito.

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 stabiliteettiin. 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

Suun kautta otetun annoksen jälkeen Spesicor DOS imeytyy täydellisesti. Koska metoprololilla on laaja ensi kierron metabolia, suun kautta otetun kerta-annoksen hyötyosuus on noin 50 %. Depottablettien hyötyosuus on noin 20-30 % pienempi kuin perinteisten tablettien, millä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta kliiniseen tehoon, koska sydämen lyöntitiheyttä arvioitaessa AUEC-arvot (vaikutuskuvaajan alaiset alat) ovat samat kuin perinteisiä tabletteja käytettäessä. Metoprololista sitoutuu plasmaproteiineihin vain pieni osa: noin 5-10 %. Jokainen Spesicor DOS -depottabletti sisältää lukuisia hitaasti liukenevia metoprololisuksinaattirakeita. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumisnopeutta.

Depottabletti hajoaa nopeasti, ja depotrakeet leviävät ruoansulatuskanavaan ja vapauttavat metoprololia tasaisesti noin 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (katso metabolia ja eliminaatio). Näin ollen metoprololin pitoisuus plasmassa pysyy tasaisena 24 tunnin annosvälin aikana. Fysiologiset tekijät, kuten pH ja peristaltiikka, eivät vaikuta metoprololin vapautumisnopeuteen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettamalla maksassa pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien kautta. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu mitään kliinisesti merkittävää beetasalpaavaa vaikutusta.

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 ja 9 tuntia). Kokonaispuhdistumanopeus on noin 1 litra/min.

Vanhuksilla metoprololin farmakokinetiikka ei poikkea merkittävästi nuorempien potilaiden farmakokinetiikasta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen hyötyosuus ja metoprololin eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien erittyminen sen sijaan on tavallista vähäisempää. Merkittäviä metaboliittikertymiä on todettu potilailla, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittikertymä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpaavaa vaikutusta.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska vain pieni osa metoprololista sitoutuu proteiineihin. Jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen oikovirtaus, metoprololin hyötyosuus saattaa kuitenkin lisääntyä ja kokonaispuhdistuma vähentyä. Portokavaalianastomoosipotilailla kokonaispuhdistuma on noin 0,3 litraa/min ja AUC-arvot noin kuusi kertaa suuremmat kuin terveillä henkilöillä.

Verenpainetauti sairastavien 6–17-vuotiaiden pediatrien potilaiden farmakokineettinen metoprololiprofiili on samanlainen kuin aikuisilla aiemmin kuvattu farmakokinetiikka. Suun kautta otetun metoprololin näennäinen puhdistuma (CL/F) suureni lineaarisesti suhteessa kehon painoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, parafiini, makrogoli, silikonidioksidi, natriumstearyylifumaraatti ja titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tiedossa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Huoneenlämmössä (alle 30 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Specicor DOS 95 mg: 28 ja 98 tabletin läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al) ja 100 tabletin muovitölkki (HDPE), muovikansi (PP).

Specicor DOS 190 mg: 98 tabletin läpipainopakkaus (PVC/PVDC/Al) ja 100 tabletin muovitölkki (HDPE), muovikansi (PP).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Specicor DOS 95 mg: 10476
Specicor DOS 190 mg: 10477

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Specicor DOS 95 mg ja 190 mg: 31.5.1991 / 13.9.1995 / 31.7.2000 / 9.6.2005 / 29.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Spesicor DOS 95 mg och 190 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Spesicor DOS 95 mg: En depottablett innehåller 95 mg metoprololsuccinat, vilket motsvarar 100 mg metoprololtartrat.

Spesicor DOS 190 mg: En depottablett innehåller 190 mg metoprololsuccinat, vilket motsvarar 200 mg metoprololtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

Spesicor DOS 95 mg depottablett är vit eller nästan vit rund tablett med en diameter på 10 mm, försedd med en brytskåra på ena sidan och märkt med A/mS på andra sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

Spesicor DOS 190 mg depottablett är vit eller nästan vit oval tablett (8,5 mm x 17 mm), försedd med en brytskåra och märkt med A/mY på ena sidan. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Hypertoni: blodtryckssänkning samt förbättring av den kardiovaskulära prognosen
- Angina pectoris
- Rytmrubbningar, speciellt supraventrikulär takykardi
- Underhållsbehandling efter en hjärtinfarkt
- Funktionella hjärtbesvär med palpitationer
- Profylaktisk behandling av migrän
- Symtomgivande stabil hjärtsvikt (NYHA II–IV, vänsterkammarens ejektionsfraktion < 40 %) i kombination med annan behandling mot hjärtsvikt; utöver ACE-hämmare, diuretika eller vid behov glykosider (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Barn och ungdomar i åldern 6–18 år

- Hypertoni

4.2 Dosering och administreringsätt

Spesicor DOS ska tas en gång om dagen, antingen i samband med måltid eller på tom mage. Spesicor DOS depottabletter sväljs hela eller delade, men de får inte tuggas eller krossas. Tabletterna ska sväljas tillsammans med vätska (minst 1/2 glas).

Doserna avpassas i enlighet med följande riktlinjer:

Hypertoni	47,5 mg en gång per dag för patienter med lindrig eller måttlig hypertoni (denna dos kan inte ges i form av Spesicor DOS depottabletter, utan ett annat lämpligt depotpreparat innehållande metoprolol måste användas). Vid behov kan dosen ökas till 95–190 mg per dag, alternativt kan behandlingen utökas med ett annat antihypertensivt läkemedel. Vid långtidsbehandling av hypertoni har dygnsdoser om 95–190 mg metoprolol konstaterats minska den totala dödligheten, även plötslig död, stroke och hjärtattacker, hos patienter med högt blodtryck.
Angina pectoris	95-190 mg en gång per dag. Vid behov kan behandlingen utökas med ett annat läkemedel mot kranskärssjukdom.
Rytmrubbningar	95-190 mg en gång per dag.
Underhållsbehandling efter en hjärtinfarkt	190 mg en gång per dag. Vid långvarig peroral behandling har dygnsdoser om 190 mg visats minska risken för död, även plötslig död, och recidiv av infarkter (också hos patienter med diabetes mellitus).
Funktionella hjärtbesvär med palpitationer	95 mg en gång per dag. Vid behov kan dosen ökas till 190 mg per dag.
Profylaktisk behandling av migrän	95-190 mg en gång per dag.
Symtomgivande stabil hjärtsvikt	Dosen av Spesicor DOS är individuell för patienter med symtomgivande stabil hjärtsvikt som fått i balans med annan läkemedelsbehandling mot hjärtsvikt. För patienter med stabil hjärtsvikt i NYHA-klass III–IV är rekommenderad startdos 11,88 mg en gång per dag under den första veckan (denna dos kan inte ges i form av Spesicor DOS depottabletter, utan ett annat lämpligt depotpreparat innehållande metoprolol måste användas). Dosen kan ökas till 23,75 mg per dag under den andra veckan. För patienter med stabil hjärtsvikt i NYHA-klass II är rekommenderad startdos 23,75 mg en gång per dag under de två första veckorna. Det rekommenderas att dosen ökas till det dubbla efter de två första veckorna. Dosen ökas varannan vecka upp till 190 mg per dag eller upp till den högsta tolererade dosen. Vid långtidsbehandling ska måldosen sättas till 190 mg per dag eller till den högsta tolererade dosen. Den behandlande läkaren bör ha erfarenhet av behandling av symtomgivande stabil hjärtsvikt. Efter varje dosökning ska patientens tillstånd noggrant kontrolleras. Om blodtrycksfall inträffar kan det vara nödvändigt att minska dosen av annan samtidig läkemedelsbehandling. Ett blodtrycksfall är inte nödvändigtvis ett hinder för långtidsanvändning av metoprolol, men dosen ska reduceras tills patientens tillstånd är stabilt.

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 %). Vid allvarlig leverinsufficiens, t.ex. vid behandling av patienter som genomgått en shuntoperation, ska en dosminskning övervägas.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt.

Pediatrik population

Rekommenderad startdos av Spesicor DOS för barn över 6 år med hypertoni är 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprololsuccinat) en gång per dag. Den slutliga administrerade dosen i milligram ska vara så nära den beräknade dosen (mg/kg) som möjligt.

Om patienten inte svarar på 0,5 mg/kg kan dosen ökas till 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololsuccinat), men den får inte överstiga 50 mg (47,5 mg metoprololsuccinat). Om patienten inte svarar på 1,0 mg/kg kan dosen ökas till en dygnsdos på maximalt 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololsuccinat). Doser över 200 mg (190 mg metoprololsuccinat) administrerade en gång per dag har inte studerats hos barn och ungdomar.

Säkerhet och effekt för läkemedlet för barn under 6 år har inte studerats. Spesicor DOS rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

4.3 Kontraindikationer

Atrioventrikulärt block (AV-block) av grad II eller III; patienter med obehandlad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni) och patienter med kontinuerlig eller intermittent, positiv inotrop behandling (betareceptoragonism); uttalad, kliniskt signifikant sinusbradykardi, sjuk sinusknuta (såvida inte patienten har en permanent pacemaker), kardiogen chock, svår perifer cirkulationsrubbing.

Metoprolol ska inte ges vid misstänkt akut hjärtinfarkt om pulsen är < 45 slag/minut, PQ-intervallet är > 0,24 sekunder eller om det systoliska blodtrycket är < 100 mmHg.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte administreras intravenöst (i.v.) till patienter som får betablockerare.

Betablockerare ska ges till astmatiker med försiktighet. Om en astmatiker använder en beta₂-agonist (i form av tabletter eller inhalation) och samtidigt inleder behandling med metoprolol ska dosen av beta₂-agonisten kontrolleras och vid behov ökas. Effekten av Spesicor DOS på beta₂-receptorer är dock mindre än effekten av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare.

Metoprolol kan försämra glukoskontrollen vid diabetes och dölja symtom på hypoglykemi, men dessa effekter är mindre sannolika med Spesicor DOS än vid användning av konventionella tablettformer av beta₁-selektiva betablockerare och klart mindre sannolika än vid användning av icke-selektiva betablockerare.

I mycket sällsynta fall kan en befintlig störning i den atrioventrikulära överledningstiden förvärras under behandling med Spesicor DOS (eventuellt med AV-block som resultat).

Om bradykardin förvärras ska dosen av Spesicor DOS minskas eller behandlingen sättas ut stegvis. Den antihypertensiva effekten av metoprolol kan leda till att symtomen på perifera cirkulationsrubbingar ökar.

När metoprolol ordineras till patienter med feokromocytom ska patienterna samtidigt använda en alfablockerare.

Behandling med betablockerare kan eventuellt dölja symtom på tyreotoxikos.

Betablockerare kan förvärra eller utlösa psoriasis.

Behandling med betablockerare ska inte avbrytas plötsligt. Om behandlingen sätts ut ska det om möjligt ske successivt under minst två veckor hos stabila patienter, så att dosen halveras stegvis till slutdosen då en tabletdos à 47,5 mg minskats till ½ tablett. Denna slutdos ska tas i minst fyra dagar innan behandlingen avslutas helt. Om patienten får symptom rekommenderas en långsammare nedtrappning av dosen. Plötsligt utsättande av behandling med betablockerare kan förvärra hjärtsvikt samt öka risken för hjärtinfarkt och plötslig död.

Inför en operation ska narkosläkaren informeras om att patienten får behandling med en betablockerare. Det rekommenderas inte att betablockerarbehandlingen sätts ut inför det kirurgiska ingreppet. 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.

Patienter som använder betablockerare kan uppvisa en kraftigare anafylaktisk chock än normalt. Behandling med adrenalin ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt hos patienter som använder betablockerare.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Metoprolol är ett metabolt substrat till isoenzymet CYP2D6. Läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 eller hämmar detta isoenzym kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på sådana läkemedel är vissa antiarytmika (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon), difenhydramin (antihistamin), cimetidin (H₂-receptorantagonist), vissa serotoninåterupptagshämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, sertralin), många tricykliska antidepressiva, många neuroleptika, COX-2-hämmaren celecoxib samt terbinafin.

Rifampicin kan minska metoprololkoncentrationen i plasma, medan alkohol och hydralazin kan öka den.

Farmakodynamiska interaktioner

Patienter som samtidigt får behandling med läkemedel som blockerar det sympatiska nervsystemet, andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare ska hållas under noggrann övervakning.

Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska betablockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

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

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

Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten av betablockerare hos patienter som får behandling med sådana.

Samtidig användning av indometacin eller någon annan prostaglandinsynteshämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Behandling med adrenalin ger inte alltid förväntad effekt hos patienter som använder betablockerare. När adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som använder betablockerare kommer kardioselektiva betablockerare att påverka regleringen av blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare.

Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som använder betablockerare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I likhet med de flesta läkemedel skall också Spesicor DOS användas under graviditet och amning endast då det är absolut nödvändigt. Liksom alla antihypertensiva läkemedel kan också betablockerare orsaka biverkningar (t.ex. bradykardi) hos foster, nyfödda och ammade barn. Betablockerare minskar generellt placentaperfusionen, vilket är associerat med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och förtidig födsel. Därför rekommenderas lämplig övervakning av gravida kvinnor som får behandling med metoprolol samt av deras foster.

Metoprolol utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör vara medvetna om vilken inverkan Spesicor DOS har på dem innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och trötthet kan uppkomma under metoprololbehandlingen.

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.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$ inklusive enstaka rapporter).

Hjärtat	
Vanliga	bradykardi, palpitationer
Mindre vanliga	tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt*, AV-block av grad I, ödem, prekordiala smärtor
Sällsynta	störningar i hjärtfunktionen, rytmrubbningar
Blodkärl	
Vanliga	balansrubbningar (i vissa enskilda fall förenade med synkope), kalla händer och fötter
Mycket sällsynta	nekros hos patienter som före behandlingen haft allvarliga perifera cirkulationsrubbningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	parestesier, muskelkramper
Mycket sällsynta	dysgeusi
Magtarmkanalen	
Vanliga	illamående, buksmärtor, diarré, förstoppning
Mindre vanliga	kräkningar

Sällsynta	muntorrhet
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	trombocytopeni
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket sällsynta	artralgi
Lever och gallvägar	
Sällsynta	avvikande resultat i leverfunktionstester
Mycket sällsynta	hepatit
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	viktökning
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	depression, försämrad koncentrationsförmåga, somnolens eller insomni, mardrömmar
Sällsynta	nervositet, oro, impotens och andra sexuella störningar
Mycket sällsynta	amnesi eller försämrat minne, konfusion, hallucinationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	dyspné vid ansträngning
Mindre vanliga	bronkospasm
Sällsynta	rinit
Ögon	
Sällsynta	synrubbningar, torra eller irriterade ögon, konjunktivit
Öron och balansorgan	
Mycket sällsynta	tinnitus
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning
Sällsynta	alopeci
Mycket sällsynta	fotosensitivitet, förvärrad psoriasis

*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 till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering kan vara hypotoni, hjärtsvikt, bradykardi, bradyarytmi, retledningsstörningar i hjärtat och bronkospasm.

Behandling

Patienten ska vårdas på en enhet som kan erbjuda lämplig understödande behandling, övervakning

och tillsyn.

Om det är befogat kan också ventrikelsköljning utföras och/eller medicinskt kol ges.

Atropin, läkemedel som stimulerar binjurarna eller pacemaker ska användas för behandling av bradykardi och reledningsstörningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös glukagoninfusion), intravenös administrering av läkemedel som stimulerar binjurarna, såsom dobutamin, med tillägg av en alfa-1-receptoragonist i händelse av vasodilatation. Intravenös administrering av Ca^{2+} kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metoprolol är en β_1 -sektiv betablockerare, vilket innebär att metoprolol blockerar hjärtats β_1 -receptorer i betydligt lägre doser än de som behövs för att blockera β_2 -receptorer.

Metoprolol har en obetydlig membranstabiliserande effekt och saknar partiell agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den agonistiska effekt som katekolaminer (frigörs särskilt i samband med fysisk och psykisk ansträngning) har på hjärtat. Metoprolol minskar den pulsökning och ökning av hjärtats minutvolym och kontraktioner som en plötslig ökning av mängden katekolaminer vanligtvis orsakar. Dessutom sänker det ett förhöjt blodtryck.

Om de endogena adrenalinhalterna är höga kommer metoprolol att inverka mindre på regleringen av blodtrycket än icke-selektiva betablockerare.

Vid användning av Spesicor DOS depottabletter är plasmakoncentrationen av metoprolol och effekten (β_1 -blockaden) jämnare under en given 24-timmarsperiod än vid användning av konventionella tablettformer av β_1 -selektiva betablockerare.

Eftersom det inte förekommer några tydliga toppar i läkemedelskoncentrationen i plasma 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 extremiteterna) minimal.

Vid behov kan metoprolol administreras samtidigt med en β_2 -agonist till patienter som uppvisar symptom 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 vid behandling av patienter med idiopatisk dilaterad kardiomyopati med metoprolol, samt efter hjärtinfarkt. Behandling med Spesicor DOS har konstaterats förbättra livskvaliteten hos patienter med symtomgivande stabil hjärtsvikt.

Pediatrisk population

I en 4 veckor lång studie med 144 pediatrika patienter (i åldern 6–16 år) med primär essentiell hypertoni har Spesicor DOS 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 betydelselös 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 i genomsnitt med 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 kärkrampsanfall 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) kombinerades metoprolol med standardbehandling vid hjärtsvikt, d.v.s. med ett diuretikum, en ACE-hämmare eller hydralazin, om ACE-hämmare inte tolererades, långtidsverkande nitrat eller en angiotensin-II-receptorantagonist och, vid behov, en glykosid.

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

Slutpunkt	Placebo	Metoprolol
Total dödlighet	10,8 %	7,3 %

Slutpunkt	Placebo	Metoprolol
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-fatale 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

Spesicor DOS absorberas fullständigt efter en oral dos. På grund av metoprolols omfattande första-passagemetabolism är biotillgängligheten för en oral enkeldos cirka 50 %. Biotillgängligheten för depottabletter är cirka 20–30 % lägre än den för konventionella tabletter. Detta har emellertid ingen signifikant inverkan på den kliniska effekten, eftersom AUEC-värdena (areor under effektkurvan) vid bedömning av hjärtfrekvensen är desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner.

Varje Spesicor DOS depottablett innehåller ett stort antal metoprololsuccinatinnehållande granulat-korn som löses upp långsamt. Varje enskilt granulat-korn är överdraget med en polymerfilm som reglerar metoprolols frisättningshastighet.

En depottablett löses snabbt upp och depotkornen sprids i magtarmkanalen och frisätter metoprolol kontinuerligt under en period på cirka 20 timmar. Eliminationshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (se metabolism och eliminering). Därmed bibehålls en jämn metoprololkoncentration i plasma under 24 timmars dosintervall. Fysiologiska faktorer, såsom pH och peristaltik, påverkar inte metoprolols frisättningshastighet.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidation i levern, huvudsakligen av isoenzymet CYP2D6. De tre kända huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Över 95 % av en peroral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen, i enstaka fall upp till 30 %, utsöndras i oförändrad form. Eliminationshalveringstiden för metoprolol i plasma är i genomsnitt 3,5 timmar (extremvärdena är 1 respektive 9 timmar). Totalclearance är cirka 1 liter/min.

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som observerats hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med nedsatt njurfunktion. Metaboliterna elimineras däremot långsammare än normalt.

Signifikant ackumulering av metaboliterna har observerats hos patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 5 ml/min. En sådan ackumulering av metaboliterna förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Eftersom endast en liten del av metoprolol binds till plasmaproteiner har nedsatt leverfunktion ingen betydande inverkan på metoprolols farmakokinetik. Hos patienter med grav levercirros och portokaval shunt kan biotillgängligheten för metoprolol dock öka och totalclearance minska. Totalclearance hos patienter med porta-cava-anastomos är cirka 0,3 liter/min och AUC-värdena cirka 6 gånger högre än hos friska individer.

Den farmakokinetiska profilen för metoprolol hos pediatrika patienter i åldern 6–17 år med hypertoni liknar den tidigare beskrivna farmakokinetiken hos vuxna. Skenbart clearance (CL/F) för oralt administrerat metoprolol ökade linjärt i förhållande till kroppsvikten.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga betydande fynd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, paraffin, makrogol, kiseldioxid, natriumstearylfumarat och titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

I rumstemperatur (vid högst 30 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Spesicor DOS 95 mg: blister med 28 och 98 depottabletter (PVC/PVDC/Al) och plastflaska (HDPE) med 100 depottabletter, plastlock (PP).

Spesicor DOS 190 mg: blister med 98 depottabletter (PVC/PVDC/Al) och plastflaska (HDPE) med 100 depottabletter, plastlock (PP).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Spesicor DOS 95 mg: 10476

Spesicor DOS 190 mg: 10477

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Spesicor DOS 95 mg och 190 mg: 31.5.1991/13.9.1995/31.7.2000/9.6.2005/29.7.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.08.2022