SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Seloken 1 mg/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi inniheldur 1 mg af metoprololtartrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hjartsláttartruflanir, þ.e. ofansleglahraðsláttur og sleglahraðsláttur. Staðfest eða grunur um hjartadrep.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir:
Hjartsláttartruflanir, þ.e. ofansleglahraðsláttur og sleglahraðsláttur
Í upphafi er allt að 5 mg gefin í bláæð, 1-2 mg á mínútu. Endurtaka má inndælinguna á 5 mínútna fresti þar til viðunandi árangur næst. Venjulega nægir 10-15 mg heildarskammtur. Ólíklegt er að 20 mg skammtur eða stærri veiti betri verkun.

Staðfest eða grunur um hjartadrep
Gefa á metoprolol í bláæð eins fljótt og mögulegt er eftir að einkenni sem benda til bráðs hjartadreps koma fram (sjá kafla 4.3).

Hefja á slíka meðferð á hjartadeild eða samsvarandi deild jafnskjótt og blóðflæði (haemodynamic condition) sjúklingsins er orðið stöðugt. Gefa á þrjá 5 mg staka skammta með inndælingu á 2 mínútna fresti háð blóðflæði sjúklingsins. Hjá sjúklingum sem þola fullan skammt í bláæð (15 mg), á að hefja gjöf á metoprololtartrati (Seloken) 50 mg fjórum sinnum á sólarhring eða samsvarandi skammti af metoprololtartrat forðatöflum (Seloken ZOC), 15 mínútum eftir síðustu inndælingu í bláæð og halda því áfram í 48 klst.
Viðhaldsskammtur er metoprololtartrat (Seloken) 100 mg tvisvar á sólarhring eða metoprololtartrat forðatöflur (Seloken ZOC) 190 mg einu sinni á sólarhring.

Gæta skal varúðar þegar meðferð til inntöku er hafin hjá sjúklingum sem þola ekki fullan skammt (15 mg) af metoprololi í bláæð og byrja á því að gefa minni skammt.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að breyta skömmtum.

Skert lifrarstarfsemi
Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skorpulifur vegna lítillar próteinbindingar (5-10%) metoprolols. Hafa á í huga að minnka skammt ef til staðar eru merki um alvarlega skerta lifrarstarfsemi (t.d. hjá sjúklingum eftir hjáveituaðgerð [shunt-operated patients]).

Aldraðir
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Ófullnægjandi upplýsingar eru fyrirliggjandi um sjúklinga eldri en 80 ára. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Börn
Ekki skal nota metoprolol hjá börnum þar sem takmörkuð reynsla er af notkun metoprolols hjá börnum.

4.3 Frábendingar

- Gátta-slegla rof af II. og III. gráðu.
- Ómeðhöndluð hjartabilun (lungnabjúgur, of lítið gegnumflæði blóðs (hypoperfusion) eða lágþrýstingur) og meðferð, sem er samfelld eða með hléum, með samdráttarlyfi (inotrop therapy) sem verkar með beta-miðlaðri örvun.
- Greinilegur gúlshægsláttur (sinus bradycardia) sem hefur klíníska þýðingu (hjartsláttur <50 slög/mín.).
- Heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome) (nema að gangráður sé til staðar).
- Hjartalost.
- Verulegir kvillar í útlægum slagæðum.
- Lágþrýstingur.
- Efnaskiptablóðsýring.
- Alvarlegur astmi eða langvinnur lungnateppusjúkdómur.
- Ómeðhöndlað krómfíklaæxli.
- Við grun um brátt hjartadrep og hjartsláttur er <45 slög/mín., P-Q bil er >0,24 sek. eða slagbilsþrýstingur er <100 mmHg.
- Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum beta-blokkum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun lyfsins stöðvuð
Forðast á að hætta notkun lyfsins skyndilega. Ef nauðsynlegt er að stöðva meðferð, skal gera það smám saman á 10-14 dögum með því að minnka skammta í 25 mg einu sinni á sólarhring síðustu 6 dagana. Skyndileg stöðvun á notkun lyfsins getur valdið því að sjúkdómurinn versni skyndilega, sérstaklega hjá sjúklingum með blóðþurrðarhjartasjúkdóm. Háþrýstingur og hjartsláttartruflanir geta komið fram. Því skal fylgjast mjög vel með þessum sjúklingum meðan verið er að minnka skammta. Hætta á blóðþurrð, þ.m.t. skyndidauða, getur aukist á meðan verið er að hætta notkun beta-blokka.

Svæfing
Fyrir skurðaðgerð skal upplýsa svæfingalækni um að sjúklingur noti metoprolol. Ekki er alltaf nauðsynlegt að stöðva meðferð með beta-blokka hjá sjúklingum sem eiga að gangast undir skurðaðgerð.

Ef nauðsynlegt er að stöðva meðferð skal hætta gjöf metoprolols 48 klst. fyrir svæfingu. Í ákveðnum tilfellum getur verið ráðlegt að gefa sjúklingum beta-blokka fyrir aðgerð.

Forðast skal að hefja skyndilega gjöf stórra skammta af metoprololi hjá sjúklingum sem gangast undir aðrar skurðaðgerðir en á hjarta þar sem það hefur verið tengt hægslætti, lágþrýstingi og heilaslagi, þ.m.t. banvænum tilfellum hjá sjúklingum með hjarta- og æðatengda áhættuþætti.
Með því að hlífa hjartanu við álagi getur beta-blokki komið í veg fyrir of mikla adrenvirka örvun og þar með hjartsláttartruflanir eða bráða hjartabilun.
Hjá sjúklingum sem nota beta-blokka skal nota svæfingarlyf sem draga minnst úr samdráttarhæfni hjartans.

Hjarta og æðar
Ekki má gefa sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokkum kalsíumgangaloka af verapamil- og diltiazem-gerð í bláæð (undantekning: meðferð á gjörgæsludeild, sjá kafla 4.5).

Alvarleg - stundum banvæn - versnun hjartastarfsemi getur komið fram, einkum hjá sjúklingum þar sem hjartastarfsemi er háð adrenvirkri örvun. Þetta er að litlu leyti af völdum öflugra beta-blokkandi áhrifa en meira af völdum þess að sjúklingar með verulega skerta hjartastarfsemi þola verr jafnvel smávægilega minnkun á adrenvirkri örvun. Þetta dregur úr samdrætti hjartans, hægir á hjartslætti og gátta-slegla leiðni. Þetta getur svo valdið lungnabjúg, gátta-slegla rofi og losti. Í einstaka tilfellum geta gátta-slegla leiðslutruflanir versnað og valdið gátta-slegla rofi.

Ef hægsláttur sjúklings er vaxandi á að minnka skammta af metoprololi eða hætta notkun þess smám saman.

Við blóðrásartruflanir í útlimum, t.d. Raynauds heilkenni eða heltiköst (claudicatio intermittens), geta einkennin versnað, einkum vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa. Gæta skal mikillar varúðar við gjöf beta-blokka ef einkenni versna.

Við samhliðameðferð með digitalis, skal hafa í huga að bæði lyfin lengja AV-leiðnitíma. Væg einkenni frá hjarta eða æðum, svo sem sundl, hægsláttur og tilhneiging til yfirliðs, geta einnig komið fram. Ef hægist enn frekar á hjartslætti á að minnka skammta eða stöðva gjöf lyfsins smám saman.

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með Prinzmetal hjartaöng.

Astmi
Nota skal beta-blokka með varúð hjá sjúklingum með astma. Þó að metoprolol í ráðlögðum skömmtum hafi minni neikvæð áhrif á berkjusamdrátt en ósértækir beta-blokkar er nauðsynlegt að gæta varúðar við áframhaldandi notkun. Ef meðhöndla á sjúkling með astma með metoprololi á að veita samhliða meðferð með $beta_2$-örva (töflum og/eða innöndunarlyfi). Vera má að breyta (auka) þurfi skammt $beta_2$-örva þegar meðferð með metoprololi er hafin. Metoprolol forðatöflur hafa minni áhrif á $beta_2$-viðtaka en $beta_1$-sértækir beta-blokkar á venjulegu töfluformi.

Sykursýki
Gæta skal varúðar við gjöf metoprolol til sjúklinga með sykursýki, sérstaklega þeirra sem fá insúlín eða lyf við blóðsykurslækkun til inntöku.
Beta-blokkar, þar á meðal metoprolol, geta dulið mikilvæg viðvörunarteikn blóðsykurslækkunar, svo sem hraðslátt. Það getur verið að ekki verði marktæk bæling á öðrum einkennum á borð við sundl og svitamyndun, og kann svitamyndun jafnvel að aukast.
Við meðferð með metoprololi er hætta á dulinni blóðsykurslækkun eða truflun við önnur kolvetnaefnaskipti. Bæði áhrifin geta verið enn meiri með ósértækum beta-blokkum.
Beta-blokkar geta aukið hættu á alvarlegu blóðsykursfalli þegar þeir eru notaðir samhliða súlfónýlúrealyfjum. Ráðleggja skal sjúklingum með sykursýki að fylgjast vel með blóðsykursgildum (sjá kafla 4.5).Þörf er á sérstöku eftirliti eftir langvarandi, minnkaða fæðuinntöku og mikla líkamlega áreynslu (vegna hættu á alvarlegu blóðsykursfalli).

Krómfíklaæxli
Þegar metoprololi er ávísað handa sjúklingi með krómfíklaæxli á að gefa alfa-blokka áður en meðferð hefst og samhliða meðferðinni.

Skjaldvakaóhóf (ofstarfsemi skjaldkirtils)
Metoprolol getur dulið einkenni skjaldvakaóhófs.

Annað
Beta-blokkar geta aukið næmi fyrir ofnæmisvöldum og alvarleika bráðaofnæmisviðbragða. Því skal einungis nota beta-blokka ef brýn þörf er á hjá sjúklingum með sögu um alvarleg ofnæmisviðbrögð eða hjá sjúklingum í afnæmingu (hyposensitization). Hjá sjúklingum sem nota beta-blokka getur

bráðaofnæmislost orðið alvarlegra. Adrenalín hefur ekki alltaf tilætluð áhrif hjá þeim sem nota beta-blokka (sjá kafla 4.5).

Beta-blokkar geta valdið sóra eða versnun sóra. Einungis má nota beta-blokka eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu hjá sjúklingum með virkan sjúkdóm, sögu um sóra eða arfgengan sóra.

Hjá sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma getur verið nauðsynlegt að minnka skammta af metoprololi (sjá kafla 4.2).

Þar sem í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá versnun nýrnastarfsemi meðan á meðferð með beta-blokkum stendur hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi skal fylgjast með nýrnastarfsemi meðan á meðferð með metoprololi stendur (sjá kafla 4.2).

Seloken inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri lykju, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hjarta og æðakerfi
Kalsíumgangalokar:
Líkt og á við um aðra beta-blokka skal nota metoprolol með mikilli varúð ef kalsíumgangalokar eru notaðir samhliða, þar sem lágþrýstingur, hægsláttur og aðrar hjartsláttartruflanir geta komið fram. Þetta á sérstaklega við um verapamil og í minna mæli um diltiazem, sem hefur óhagstæð áhrif á samdráttarhæfni og gátta-slegla leiðni. Ekki má gefa sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokka kalsíumgangaloka eins og verapamil eða diltiazem í bláæð. Að minnsta kosti 48 klst. verða að líða milli þess að beta-blokkar eru gefnir og þessir kalsíumgangalokar eru gefnir í bláæð (sjá kafla 4.4). Við samhliðanotkun nifedipins getur mikið blóðþrýstingsfall komið fram. Nota má samsetninguna ef skammtar af metoprololi eru aðlagaðir. Hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi er þessi samsetning frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf við hjartsláttartruflunum:
Gæta skal varúðar við samhliðanotkun fleiri lyfja við hjartsláttartruflunum. Hjartabælandi áhrif metoprolols og lyfja við hjartsláttartruflunum geta verið samleggjandi. Til dæmis: Quinidin eða propafenon draga úr umbrotum metoprolols í lifur og valda metoprololeitrun (m.a. hægslætti). Amiodaron hefur örvandi áhrif á gátta-slegla leiðnihraða og minnkaðan samdráttarkraft sem veldur lækkaðri sínustíðni og versnun gátta-slegla rofs hjá næmum sjúklingum. Plasmaþéttni lidocains eykst um 30-40% og úthreinsun lidocains minnkar samkvæmt því við samhliðanotkun lidocains og metoprolols sem veldur lidocaineitrun (lágþrýstingur, krampar, gátta-slegla rof).

Sjúklingar sem fá metoprolol mega ekki fá lyf við hjartsláttartruflunum í bláæð (sjá kafla 4.4).

Blóðþrýstingslækkandi lyf:
Metoprolol getur aukið áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja sem gefin eru samhliða metoprololi. Alfa-örvun kemur fram ef meðferð með clonidini er hætt samhliða meðferð með ósértækum beta-blokka og hugsanlega einnig með sértækum beta-blokka sem veldur alvarlegum háþrýstingi (bakslag). Ef hætta á samhliðameðferð með clonidini, skal hætta notkun beta-blokka fáeinum dögum á undan clonidini.

Samhliðanotkun metoprolols og hjartaglýkósíða, α-methyldopa eða clonidins getur valdið enn hægari hjartslætti eða dregið úr leiðni í hjarta.

Samhliðanotkun metoprolols og glyceroltrinitrats, þvagræsilyfja, æðavíkkandi lyfja eða annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja getur lækkað blóðþrýsting enn frekar.

Ensímörvandi og ensímhamlandi lyf
Ensímörvandi og ensímhamlandi lyf geta haft áhrif á plasmaþéttni metoprolols. Rifampicin lækkar plasmaþéttnina og cimetidin getur hækkað plasmaþéttnina.

Hemlar prostaglandínmyndunar
Samhliðanotkun beta-blokka og indometacins eða annarra hemla prostaglandínmyndunar getur dregið úr blóðþrýstinglækkandi áhrifum beta-blokka.

Sykursýkilyf og insúlín
Beta-blokkar geta truflað eðlileg blóðaflfræðileg viðbrögð við blóðsykurslækkun. Hjá sykursýkisjúklingum sem nota insúlín getur meðferð með beta-blokka leitt til aukinnar eða langvarandi blóðsykurslækkunar. Þess vegna er nauðsynlegt að hafa reglulegt eftirlit með blóðsykri. Enn fremur getur samhliða notkun beta-blokka og súlfónýlúrealyfja aukið hættu á alvarlegu blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).
Breyta getur þurft skömmtum sykursýkislyfja til inntöku hjá sjúklingum sem fá beta-blokka (sjá kafla 4.4).

Svæfingalyf til innöndunar
Aukin hjartabælandi áhrif geta komið fram. Þar sem beta-blokkun getur komið í veg fyrir miklar sveiflur í blóðþrýstingi meðan á barkaþræðingu stendur, og hægt er að vinna á móti verkuninni með skjótum hætti með beta-adrenvirkum lyfjum, er samhliðanotkun ekki frábending (sjá kafla 4.4).

Adrenvirkir taugahnoða-blokkar, MAO-hemlar og aðrir beta-blokkar
Hafa á náið eftirlit með sjúklingum sem fá samhliðameðferð með adrenvirkum taugahnoða-blokkum (sympathetic ganglion blocking agents), MAO-hemlum eða öðrum beta-blokkum (einnig augndropum). Hjá sjúklingum sem fá adrenalín og beta-blokka hefur sértækur beta-blokki minni áhrif á blóðþrýsting en ósértækur beta-blokki.
Hjá sjúklingum sem fá metoprolol getur svörun við adrenalíni sem notað er í tengslum við ofnæmisviðbrögð minnkað.

Annað
Samhliðanotkun metoprolols og þríhringlaga þunglyndislyfja, barbitúrata og phenothiazina getur valdið frekara blóðþrýstingsfalli.

Samhliðanotkun metoprolols og sterkra verkjalyfja getur valdið aukinni blóðþrýstingslækkun. Neikvæð áhrif þessara lyfja á samdráttarkraft hjartans geta verið samleggjandi. Taugavöðvablokkandi áhrif af völdum útlægra vöðvaslakandi lyfja (t.d. succinylcholin halids, tubocurarins) geta aukist vegna hömlunar metoprolols á beta-viðtaka.

Ef ekki er hægt að stöðva meðferð með metoprololi fyrir svæfingu eða áður en útlæg vöðvaslakandi lyf eru notuð á að upplýsa svæfingalækninn um metoprololmeðferðina.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Metoprolol á ekki að gefa á meðgöngu nema það sé talið bráðnauðsynlegt og eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu. Almennt draga beta-blokkar úr gegnflæði fylgju sem hefur verið tengt við vaxtarskerðingu, fósturlát, andvana fæðingum og fyrirburafæðingum. Því er mælt með viðeigandi eftirliti með móður og fóstri hjá barnshafandi konum sem fá metoprolol.

Stöðva skal meðferð með metoprololi 48-72 klst. fyrir áætlaða fæðingu, þar sem lyfið getur valdið hægslætti, lágþrýstingi og blóðsykursfalli hjá nýbura. Ef ekki er hægt að stöðva meðferðina á þessum tíma á að fylgjast náið með barninu í 48-72 klst. eftir fæðingu.

Brjóstagjöf
Ef nauðsyn krefur má nota metoprolol meðan á brjóstagjöf stendur. Metoprolol skilst út í brjóstamjólk en líklega í magni sem hefur ekki klíníska þýðingu. Þó skal fylgjast með barni á brjósti m.t.t. beta-blokkandi áhrifa.

Hægt er að minnka magn metoprolols sem berst með brjóstamjólk með því að gefa brjóst ekki fyrr en 3-4 klst. eftir töku metoprolols.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að sundl og þreyta geta komið fram meðan á meðferð með metoprololi stendur. Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar, þegar skammtar eru stækkaðir og þegar skipt er um lyf.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir koma fram hjá 10-20% sjúklinga sem fá metoprolol. Aukaverkanirnar eru yfirleitt skammtaháðar og yfirleitt vægar og ganga til baka.

Blóð og eitlar Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð.
Innkirtlar Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000) Tíðni ekki þekkt	Versnun dulinnar sykursýki. Erfiðara að bera kennsl á einkenni ofvirks skjaldkirtils (sjá kafla 4.4) og blóðsykursfalls (sjá kafla 4.4).
Efnaskipti og næring Tíðni ekki þekkt	Raskanir í lípíðefnaskiptum.
Geðræn vandamál Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100) Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Þunglyndi, skert einbeiting, svefntruflanir, martraðir, ofskynjanir. Taugaveiklun, kvíði. Minnisleysi, ringlun, persónuleikabreytingar (t.d. skapsveiflur).
Taugakerfi Algengar (>1/100 og <1/10) Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Sundl, höfuðverkur. Náladofi, vöðvakrampar.
Augu Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Sjóntruflanir, þurrkur eða erting í augum, tárubólga.
Eyru og völundarhús Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Eyrnasuð, truflanir á heyrn.
Hjarta Algengar (>1/100 og <1/10) Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Hægsláttur, jafnvægistruflanir (örsjaldan með yfirliði), hjartsláttarónot. Tímabundin versnun á einkennum hjartabilunar, hjartalost hjá sjúklingum með brátt hjartadrep*,

	blóðþurrð í hjarta, gátta-slegla rof af I. gráðu, hjartsláttartruflanir, verkur á hjartasvæði, truflanir á leiðni hjartans.
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000) ***Í rannsókn hjá 46.000 sjúklingum með brátt hjartadrep sást 0,4% aukning á tíðni samanborið við lyfleysu þar sem tíðni hjartalosts var 2,3% hjá metoprololhópnum og 1,9% hjá lyfleysuhópnum í undirhóp sjúklinga með lágan stuðul hvað varðar áhættu á losti (shock risk index). Stuðullinn hvað varðar áhættu á losti var byggður á raunáhættu á losti hjá hverjum sjúklingi fyrir sig út frá aldri, kyni, frestun („time delay"), Killip flokkun, blóðþrýstingi, hjartsláttarhraða, frávikum á hjartarafriti og fyrri sögu um háþrýsting. Sjúklingahópurinn með lágan áhættustuðul hvað varðar lost samsvarar þeim sjúklingum þar sem notkun metoprolols er ráðlögð við bráðu hjartadrepi.***	Einkenni frá hjarta (functional cardiac symptoms).
Æðar Mjög algengar (>1/10)	Mikil blóðþrýstingslækkun og réttstöðuþrýstingsfall (örsjaldan með yfirliði).
Algengar (>1/100 og <1/10)	Kaldar hendur og fætur.
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Versnun heltikasta (intermittent claudication) eða Raynauds heilkennis.
Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Drep hjá sjúklingum með alvarlegar blóðrásartruflanir í útlimum.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar (>1/100 og <1/10)	Mæði við áreynslu.
Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Berkjukrampar.
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Nefslímubólga.
Meltingarfæri Algengar (>1/100 og <1/10)	Ógleði, kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða.
Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Uppköst.
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Munnþurrkur.
Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Bragðtruflanir.
Lifur og gall Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Óeðlileg lifrarpróf.
Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Lifrarbólga.
Húð og undirhúð Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Útbrot, þ.m.t. sóralík útbrot og útbrot með húðskæningi. Ofsakláði.
Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Hárlos. Ljósnæmisviðbrögð, versnun sóra.

Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	
Stoðkerfi og stoðvefur Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100) Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000, þ.m.t. einstaka tilfelli)	Sinadráttur. Liðverkur, liðbólga í einum eða fleiri liðum, vöðvaslappleiki.
Æxlunarfæri og brjóst Mjög sjaldgæfar (>1/10.000 og <1/1.000)	Getuleysi og önnur kynlífsvanstarfsemi, Peyronies sjúkdómur (induratio penis plastica).
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar (>1/10) Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	 Þreyta. Bjúgur, aukin svitamyndun.
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar (>1/1.000 og <1/100)	Þyngdaraukning.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Einkenni ofskömmtunar geta verið lágþrýstingur, hjartabilun, hægsláttur og óreglulegur hægsláttur, leiðnitruflanir í hjarta og berkjukrampi.

Meðferð
Veita skal meðferð þar sem fullnægjandi búnaður fyrir stuðning, vöktun og eftirlit er fyrir hendi.

Nota má atropin, adrenörvandi lyf eða gangráð til að meðhöndla hægslátt og leiðnitruflanir.

Meðhöndla á lágþrýsting, bráða hjartabilun og lost með viðeigandi rúmmálsaukningu, inndælingu glúkagons (fylgt eftir með innrennsli á glúkagoni í bláæð ef nauðsyn krefur), gjöf adrenörvandi lyfja, t.d. dobutamíns, í bláæð, α_1-viðtakaörvum bætt við ef æðavíkkun á sér stað. Einnig má íhuga gjöf Ca^{2+} í bláæð.

Berkjukrampar ganga yfirleitt til baka ef berkjuvíkkandi lyf eru notuð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun: Beta-blokkar, sértækir. ATC-flokkur: C 07 AB 02.

Metoprolol er $beta_1$-sértækur beta-blokki, sem þýðir að metoprolol blokkar $beta_1$-viðtaka við miklu lægri skammta en þarf til að blokka $beta_2$-viðtaka.

Metoprolol hefur ómarktæk stöðugleikaaukandi áhrif á himnur og enga hlutaörvandi virkni. Metoprolol minnkar eða hamlar örvandi áhrif katekólamína á hjarta (sem losna við andlegt og líkamlegt álag). Þannig dregur metoprolol úr auknum hjartslætti, hjartaútfalli, hjartasamdrætti og blóðþrýstingi, sem verður þegar þéttni katekólamína eykst skyndilega. Metoprolol hefur mun minni áhrif á blóðþrýsting heldur en ósértækir beta-blokkar þegar gildi adrenalíns í líkamanum eru há.

Ef nauðsyn krefur má gefa sjúklingum með einkenni lungnateppu, metoprolol ásamt $beta_2$-örva. Þegar metoprolol er gefið í ráðlögðum skömmtum ásamt $beta_2$-örva, hefur það minni áhrif heldur en ósértækir beta-blokkar á $beta_2$-miðlaða berkjuvíkkun $beta_2$-örva.

Metoprolol hefur minni áhrif á insúlínlosun og umbrot kolvetna heldur en ósértækir beta-blokkar.

Metoprolol hefur mun minni áhrif á svörun hjarta- og æðakerfis við blóðsykurslækkun en ósértækir beta-blokkar.

Skammtímarannsóknir hafa sýnt að metoprolol getur aukið þríglýseríð lítillega og dregið úr fríum fitusýrum í blóði. Í sumum tilvikum hefur lítilleg lækkun á hlutfalli HDL (high density lipoproteins) komið fram, þó í minna mæli heldur en eftir notkun ósértækra beta-blokka. Marktæk lækkun á heildarþéttni kólesteróls í sermi hefur samt sem áður komið fram eftir meðferð með metoprololi í einni rannsókn sem stóð yfir í nokkur ár.

Lífsgæði haldast óskert eða aukast meðan á meðferð með metoprololi stendur. Aukin lífsgæði hafa komið fram eftir meðferð með metoprololi hjá sjúklingum eftir hjartadrep.

Áhrif á blóðþrýsting
Metoprolol dregur úr háum blóðþrýstingi í standandi og liggjandi stöðu. Tímabundin (nokkrar klukkustundir) og klínískt ómarktæk aukning viðnáms í útlægum æðum er mælanleg eftir upphaf metoprololmeðferðar. Við langvarandi meðferð getur viðnám í útlægum æðum minnkað vegna minnkaðs ofvaxtar í viðnámsslagæðum. Sýnt hefur verið fram á að langtíma blóðþrýstingslækkandi meðferð með metoprololi getur dregið úr ofvexti vinstri slegils og bætt þanbilsstarfsemi vinstri slegils og fyllingarhlutfall vinstri slegils.

Hjá körlum með vægan til í meðallagi alvarlegan háþrýsting hefur verið sýnt fram á að metoprolol dregur úr hættu á dauðsföllum vegna hjarta- og æðasjúkdóma, aðallega vegna þess að hætta á skyndidauða, banvænu hjartadrepi sem og hjartadrepi sem ekki leiðir til dauða og heilablóðfalli er minni.

Áhrif á hjartaöng
Hjá sjúklingum með hjartaöng hefur verið sýnt fram á að metoprolol dregur úr tíðni, tímalengd og alvarleika hjartaangar og blóðþurrðar án einkenna, og bætir líkamlega starfsgetu.

Áhrif á hjartslátt
Metoprolol stýrir hjartslætti bæði þegar um er að ræða ofanslegilshraðslátt eða gáttatif og aukaslög í slegli.

Áhrif á hjartadrep
Hjá sjúklingum með grun um eða staðfest hjartadrep dregur metoprolol úr dánartíðni aðallega með því að draga úr hættu á skyndidauða. Þessi verkun er að hluta til talin stafa af því að komið er í veg fyrir sleglatif. Áhrif á sleglatif eru talin vera vegna tveggja verkunarþátta: Vagaláhrifa innan blóð-heila hemils, sem hefur jákvæð áhrif á rafstöðugleika hjartans, og beinna semjuáhrifa gegn blóðþurrð í hjarta (sympathetic direct cardiac anti-ischemic effect), sem hefur jákvæð áhrif á samdráttarhæfni hjartans, hjartsláttarhraða og blóðþrýsting. Við bæði snemm- og síðkomið inngrip kemur einnig fram lægri dánartíðni sjúklinga í mikilli áhættu með sögu um hjarta- og æðasjúkdóma og einnig hjá sjúklingum með sykursýki.

Metoprolol dregur einnig úr hættu á endurteknu hjartadrepi sem ekki leiðir til dauða.

Áhrif á hjartasjúkdóma með hjartsláttarónotum
Nota má metoprolol til að meðhöndla starfræna hjartasjúkdóma með hjartsláttarónotum.

Áhrif á mígreni
Nota má metoprolol sem fyrirbyggjandi við mígreni.

Áhrif á skjaldvakaóhóf
Metoprolol dregur úr klínískum einkennum skjaldvakaóhófs og er því hægt að nota það sem uppbótarmeðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing
Eftir inndælingu í bláæð dreifist metoprolol hratt á 5-10 mínútum. Plasmaþéttni er línuleg í hlutfalli við gefinn skammt á skammtabilinu 5-20 mg.

Metoprolol frásogast að fullu eftir inntöku. Á ráðlögðu skammtabili er línulegt samhengi milli skammts og plasmaþéttni. Hámarksplasmaþéttni næst eftir u.þ.b. 1½-2 klst.

Þó að plasmabreytur séu mjög mismunandi milli einstaklinga er breytileiki hjá hverjum einstaklingi fyrir sig lítill.

Vegna mikilla umbrota við fyrstu umferð í lifur berast einungis u.þ.b. 50% af gefnum skammti út í blóðrás. Við endurtekna skammta eykst altækt aðgengi í u.þ.b. 70% af gefnum skammti. Notkun lyfsins með fæðu getur aukið altækt aðgengi skammts eftir inntöku um 30-40%. Plasmapróteinbinding metoprolols er lítil, um 5-10%.

Umbrot og brotthvarf
Metoprolol umbrotnar í lifur með oxun. Þrjú aðalumbrotsefni hafa verið greind, en ekkert þeirra hefur beta-blokkandi áhrif sem hefur klíníska þýðingu.

Venjulega finnast yfir 95% af innteknum skammti í þvagi. Um 5% af gefnum skammti finnst í þvagi og útskilst á óbreyttu formi og getur orðið allt að 30% í einstaka tilvikum. Brotthvarfshelmingunartími metoprolols í plasma er að meðaltali 3,5 klst. (útgildi: 1 og 9 klst.). Heildarúthreinsunarhraði er um 1 l/mín.

Lyfjahvörf breytast ekki marktækt hjá öldruðum samanborið við yngri einstaklinga. Altækt aðgengi og brotthvarf metoprolols er óbreytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Útskilnaður umbrotsefna er þó minni. Marktæk uppsöfnum umbrotsefna sást hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða minni en 5 ml/mín. Þessi uppsöfnun umbrotsefna veldur þó ekki aukinni beta-blokkun.

Lyfjahvörf metoprolols breytast lítið við skerta lifrarstarfsemi vegna lítillar próteinbindingar. Engu að síður, hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur og portæðarhjáveitu getur aðgengi metoprolols aukist og heildarúthreinsun minnkað. Hjá sjúklingaum með samgötun port- og holæðar (portacaval anastomosis) var heildarúthreinsun u.þ.b. 0,3 l/mín. og flatarmál undir plasmaþéttni-tíma ferli (AUC) var allt að 6 sinnum stærra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Engar upplýsingar sem hafa þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð fyrir stungulyf og sæft vatn fyrir stungulyf (í lykju).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má bæta metoprololtartrat 1 mg/ml stungulyfslausn út í Macrodex.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

Tilbúnar innrennslislausnir með metoprololtartrat stungulyfslausn 1 mg/ml á að nota innan 12 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml lykjur úr litlausu bórsílikatgleri (til samræmis við Ph.Eur gler af gerð I).

Pakkningastærð: 5 x 5 ml.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Bæta má 40 mg af metoprololi sem metoprololtartrat stungulyfslausn 1 mg/ml, út í 1.000 ml af eftirtöldum innrennslislausnum: Natríumklóríð 0,9%, mannitól 150 mg/ml, glúkósa 100 mg/ml, glúkósa 50 mg/ml, frúktósa 200 mg/ml, Ringer lausn og Ringer glúkósulausn.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Recordati Ireland Limited,
Raheens East,
Ringaskiddy Co., Cork,
Írland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

822968 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. nóvember 1984
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. febrúar 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. júlí 2026.