SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Seloken ZOC 23,75 mg forðatöflur
Seloken ZOC 47,5 mg forðatöflur
Seloken ZOC 95 mg forðatöflur
Seloken ZOC 190 mg forðatöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Seloken ZOC 23,75: Hver tafla inniheldur 23,75 mg af metoprololsuccinati, sem jafngildir 25 mg af metoprololtartrati
Seloken ZOC 47,5 mg: Hver tafla inniheldur 47,5 mg af metoprololsuccinati, sem jafngildir 50 mg af metoprololtartrati
Seloken ZOC 95 mg:Hver tafla inniheldur 95 mg af metoprololsuccinati, sem jafngildir 100 mg af metoprololtartrati
Seloken ZOC 190 mg. Hver tafla inniheldur 190 mg af metoprololsuccinati, sem jafngildir 200 mg af metoprololtartrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatöflur.

Seloken ZOC forðatöflur 23,75 mg: Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, 5,5 mm x 10,5 mm, með deiliskoru á báðum hliðum og merktar A/ ß á annarri hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Seloken ZOC forðatöflur 47,5 mg: Hvítar til beinhvítar, kringlóttar 9 mm í þvermál með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar A/mO á hinni hliðinni. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Seloken ZOC forðatöflur 95 mg: Hvítar til beinhvítar, kringlóttar 10 mm í þvermál með deiliskoru á annarri hliðinni og merktar A/mS á hinni hliðinni. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

Seloken ZOC forðatöflur 190 mg: Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, 8,5 mm x 17 mm, með deiliskoru og merktar A/mY á annarri hliðinni. Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir
Háþrýstingur.
Hjartaöng.
Einkenni vægrar til alvarlegrar langvarandi hjartabilunar sem viðbót við aðra meðferð.
Hjartsláttartruflanir, aðallega ofansleglahraðsláttur.
Viðhaldsmeðferð eftir hjartadrep.
Starfrænir hjartasjúkdómar með hjartsláttarköstum.
Fyrirbyggjandi gegn mígreni.

Börn og unglingar 6-18 ára
Háþrýstingur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtastærðir handa fullorðnum

Háþrýstingur
Ráðlagður skammtur handa sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting er Seloken ZOC 47,5 mg einu sinni á sólarhring. Náist ekki æskileg verkun má auka skammtinn í 95-190 mg einu sinni á sólarhring og/eða nota samhliða önnur blóðþrýstingslækkandi lyf.
Sýnt hefur verið fram á að langtímameðferð við háþrýstingi, með 95-190 mg sólarhringsskammti af metoprololi, dregur úr heildardánartíðni, þ.m.t. skyndidauða af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, heilablóðfalli og kransæðakvillum hjá sjúklingum með háþrýsting.

Hjartaöng
Ráðlagður skammtur er Seloken ZOC 95-190 mg einu sinni á sólarhring. Ef þörf krefur má nota Seloken ZOC samhliða öðrum lyfjum við hjartaöng.

Langvarandi hjartabilun
Skammt af Seloken ZOC skal ákveða í samræmi við þörf hvers sjúklings með langvarandi hjartabilun sem þegar fær aðra meðferð við hjartabilun. Ráðlagður upphafsskammtur fyrstu tvær vikur meðferðarinnar er 23,75 mg einu sinni á sólarhring. Ráðlagt er að sjúklingar með NYHA virkniflokk III-IV hefji meðferð með hálfri 23,75 mg töflu (11,875 mg) daglega fyrstu vikuna. Síðan er ráðlagt að tvöfalda skammta á tveggja vikna fresti að hámarksskammti, sem er 190 mg einu sinni á sólarhring (eða að stærsta skammti sem þolist). Við langtímameðferð ætti takmarkið að vera 190 mg skammtur af Seloken ZOC einu sinni á sólarhring (eða stærsti skammtur sem þolist).

Í hvert sinn sem skammtur hefur verið aukinn skal meta með nákvæmni ástand sjúklings með tilliti til þols. Ef lágþrýstingur kemur fram, getur verið nauðsynlegt að minnka skammta annarra lyfja, sem notuð eru samhliða. Lágþrýstingur í upphafi þýðir ekki endilega að skammtur þolist ekki í viðhaldsmeðferð, en sjúklingur ætti að fá lægri skammtinn áfram þar til jafnvægi kemst á.

Hjartsláttartruflanir
Ráðlagður skammtur er 95-190 mg af metoprololi einu sinni á sólarhring.

Viðhaldsmeðferð eftir hjartadrep
Sýnt hefur verið fram á að langtímameðferð með 190 mg af metoprololi einu sinni á sólarhring dregur úr hættu á dauða (þ.m.t. skyndidauða) og endurteknu hjartadrepi (einnig hjá sjúklingum með sykursýki).

Starfrænir hjartasjúkdómar með hjartsláttarköstum
Ráðlagður skammtur er 95 mg einu sinni á sólarhring. Ef þörf krefur má auka skammt í 190 mg.

Fyrirbyggjandi gegn mígreni
Ráðlagður skammtur er 95-190 mg einu sinni á sólarhring.

Aldraðir
Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum handa öldruðum.
Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga eldri en 80 ára. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar skammtar eru stækkaðir.

Börn og unglingar
Ráðlagður upphafsskamtur fyrir börn ≥6 ára með háþrýsting er 0,5 mg/kg af Seloken ZOC, (0,48 mg/kg af metoprololsuccinati) einu sinni á dag. Sá skammtur í milligrömmum sem gefinn er á að vera sem næst útreiknuðum skammti í mg/kg. Hjá sjúklingum sem ekki svara 0,5 mg/kg, má auka

skammtinn í 1,0 mg/kg af Seloken ZOC (0,95 mg/kg af metoprololsuccinati), en þó ekki meira en í 50 mg (47,5 mg af metoprololsuccinati). Hjá sjúklingum sem ekki svara 1,0 mg/kg má auka skammtinn í hámarks dagsskammt sem er 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg af metoprololsuccinati). Skammtar sem eru stærri en 200 mg af Seloken ZOC (190 mg af metoprololsuccinati) daglega hafa ekki verið rannsakaðir hjá börnum og unglingum.

Öryggi og verkun hjá börnum <6 ára hefur ekki verið rannsakað. Því er ekki mælt með notkun Seloken ZOC hjá þessum aldurhópi.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Venjulega þarf ekki að breyta skömmtum handa 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]).

Heilar eða hálfar forðatöflur má hvorki tyggja né mylja. Gleypa á töflurnar með vökva. Ráðlagt er að taka töflurnar inn að morgni dags.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Gáttasleglarof af II. og III. gráðu
- Sjúklingar með flöktandi, ómeðhöndlaða hjartabilun (lungnabjúg, of lítið gegnumflæði blóðs (hypoperfusion) eða lágþrýsting) og sjúklingar sem fá samfellda eða slitrótta meðferð með samdráttarlyfi (introp therapy) sem verkar með beta-miðlaðri örvun
- Gúlshægsláttur (sinus bradycardia) sem hefur klíníska þýðingu
- Heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome) (nema að gangráður sé til staðar)
- Hjartalost
- Alvarleg blóðrásartruflun í slagæðum útlima
- Grunur um brátt hjartadrep svo lengi sem hjartsláttur er <45 slög/mín., P-Q bil er >0,24 sek. eða ef slagbilsþrýstingur er <100 mm Hg.
- Ekki má nota Seloken ZOC handa sjúklingum með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum beta-blokkum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki má gefa sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokkum kalsíumgangaloka af verapamil-gerð í bláæð.

Almennt gildir um meðferð hjá sjúklingum með astma að samhliða meðferð með $beta_2$-örva (töflur og/eða til innöndunar) er veitt. Vera má að breyta (auka) þurfi skammt $beta_2$-örva þegar meðferð með Seloken ZOC er hafin. Hætta á að Seloken ZOC trufli $beta_2$-viðtaka er þó minni en þegar venjulegar töflur, sem innihalda $beta_1$- sértæka blokka, eru notaðar.

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 hraðtakt. 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).

Örsjaldan getur orðið versnun á í meðallagi alvarlegum gáttasleglaleiðslukvilla (sem hugsanlega getur leitt til gáttasleglarofs).

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

Einkenni blóðrásartruflunar í slagæðum útlima geta versnað vegna Seloken ZOC.

Þegar Seloken ZOC er ávísað handa sjúklingi með krómfíklaæxli á að nota alfa-blokka samhliða.

Fyrir skurðaðgerð skal upplýsa svæfingalækni um að sjúklingur noti Seloken ZOC. Ekki er mælt með að meðferð með beta-blokka sé hætt áður en sjúklingar gangast undir skurðaðgerð. 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 heilablóðfalli, þ.m.t. banvænum tilfellum hjá sjúklingum með hjarta- og æðatengda áhættuþætti.

Ekki má hætta meðferð með beta-blokka skyndilega, sérstaklega hjá sjúklingum í áhættuhópi, þar sem það getur verið hættulegt.
Ef hætta þarf meðferð með Seloken ZOC, skal minnka skammta smám saman á a.m.k. tveimur vikum, þar sem skammtar eru helmingaðir í hvert sinn, þar til að lokum þegar hálf 23,75 mg tafla er gefin. Lokaskammtinn á að taka í a.m.k. 4 daga áður en meðferð er hætt. Ef einkenni koma fram er ráðlagt að minnka skammta hægar. Ef töku beta-blokka er skyndilega hætt getur það valdið versnun á langvarandi hjartabilun og einnig aukið hættu á hjartadrepi og skyndidauða.

Ofnæmislost getur orðið svæsnara hjá sjúklingum sem nota beta-blokka.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Metoprolol er hvarfefni cytrochrom P450 ísóensímsins CYP2D6. Lyf sem eru ensímörvar eða ensímhemlar geta haft áhrif á plasmaþéttni metoprolols. Plasmaþéttni metoprolols getur aukist við samhliða notkun lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6, t.d. lyfja við hjartsláttartruflunum, andhistamína, histamín-2-viðtakahemla, þunglyndislyfja, geðlyfja og COX-2-hemla. Rifampicin lækkar plasmaþéttni metoprolols en áfengi og hydralazin geta hækkað plasmaþéttnina.

Hafa á náið eftirlit með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með adrenvirkum taugahnoða-blokkum (sympathetic ganglion blocking agents), öðrum beta-blokkum (þ.e. augndropum) eða MAO-hemlum.

Ef hætta á samhliða meðferð með clonidini, skal hætta notkun beta-blokka fáeinum dögum á undan clonidini.

Samhliða notkun metoprolols og kalsíumgangaloka af verapamil- og diltiazemgerð getur dregið úr samdráttarkrafti (inotropic effect) hjartans og dregið úr hjartsláttartíðninni (chronotropic effect). Ekki má gefa sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokka kalsíumgangaloka af verapamilgerð í bláæð.

Beta-blokkar geta eflt þau áhrif lyfja við hjartsláttartruflunum (af kinidingerð og amiodaron) sem skerða samdráttarkraft og leiðsluhraða (dromotropic effects).

Samhliða notkun digitalisglýkósíða og beta-blokka getur aukið leiðnitíma milli slegla og gátta og valdið hægslætti.

Svæfingalyf til innöndunar auka neikvæð áhrif á hjartastarfsemina hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokkum.

Samhliða meðferð með indometasini eða öðrum lyfjum sem hamla myndun prostaglandína getur dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum beta-blokka.

Við ákveðnar aðstæður, þegar adrenalín er gefið sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokka, hafa hjartasértækir beta-blokkar mun minni áhrif á blóðþrýstingsstjórnun heldur en ósértækir beta-blokkar.

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).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Seloken ZOC ætti ekki að gefa á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur nema það sé talið bráðnauðsynlegt. Almennt draga beta-blokkar úr gegnflæði fylgju, sem hefur verið tengt við vaxtarskerðingu, fósturdauði, fósturlát og snemmbúnar hríðir. Því er mælt með viðeigandi eftirliti með móður og fóstri hjá barnshafandi konum sem fá metoprolol. Beta-blokkar geta valdið aukaverkunum, svo sem hægslætti hjá fóstri, nýbura og brjóstmylkingi.

Magn metoprolols sem berst með brjóstamjólk virðist engu að síður vera hverfandi hvað varðar beta-blokkandi áhrif hjá ungbarninu þegar móðirin fær meðferð með metoprololi í skömmtum sem eru innan venjulegs skammtabils.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar ættu að þekkja hvernig þeir bregðast við Seloken ZOC áður en þeir aka eða nota vélar þar sem sundl og þreyta getur stöku sinnum komið fram.

4.8 Aukaverkanir

Seloken ZOC þolist vel og aukaverkanir hafa yfirleitt verið vægar og gengið til baka. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum annað hvort í klínískum rannsóknum eða eftir almenna notkun á hefðbundnu metoprololi (metoprololtartrati). Í mörgum tilvikum hafa tengsl við meðferð með metoprololi ekki verið staðfest.

Eftirfarandi skilgreiningar á tíðni eru notaðar: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og örsjaldan koma fyrir (<1/10.000):

Blóð og eitlar Koma örsjaldan fyrir	Blóðflagnafæð

Geðræn vandamál Sjaldgæfar	Þunglyndi, skert einbeiting, svefndrungi eða svefnleysi, martraðir.
Mjög sjaldgæfar	Taugaveiklun, kvíði, getuleysi/kynlífsvanstarfsemi (sexual dysfunction).
Koma örsjaldan fyrir	Minnisleysi/skert minni, rugl**,** ofskynjanir**.**
Taugakerfi Algengar	Sundl, höfuðverkur.
Sjaldgæfar	Náladofi, sinadráttur.
Augu Mjög sjaldgæfar	Sjóntruflanir, þurrkur og/eða erting í augum, tárubólga.
Eyru og völundarhús Koma örsjaldan fyrir	Eyrnasuð.
Hjarta Algengar	Hægsláttur, réttstöðuþrýstingsfall (örsjaldan með yfirliði), hjartsláttarónot.
Sjaldgæfar	Versnun á einkennum hjartabilunar, hjartalost hjá sjúklingum með brátt hjartadrep*, gáttasleglarof af I. gráðu, brjóstverkur.
Mjög sjaldgæfar	Truflanir á leiðni hjartans, hjartsláttartruflanir.
** Í rannsókn hjá 46.000 sjúklingum með brátt hjartadrep sást 0,4% auking 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 algildri áhættu 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.*	
Æðar Algengar	Kaldar hendur og fætur.
Koma örsjaldan fyrir	Drep hjá sjúklingum með alvarlegar blóðrásartruflanir í útlimum.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar	Mæði við áreynslu.
Sjaldgæfar	Berkjukrampar.
Mjög sjaldgæfar	Nefslímubólga.
Meltingarfæri Algengar	Ógleði, kviðverkur, niðurgangur, hægðatregða.

Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Uppköst. Munnþurrkur. Bragðtruflanir.
Lifur og gall Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	 Óeðlileg lifrarpróf. Lifrarbólga
Húð og undirhúð Sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	 Útbrot (sem sóralíkur ofsakláði og hrörnandi húðfleiður (dystrophic skin lesions). Hártap. Ljósnæmisviðbrögð, versnun sóra.
Stoðkerfi og stoðvefur Koma örsjaldan fyrir	 Liðverkur.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar Sjaldgæfar	 Þreyta. Bjúgur, aukin svitamyndun.
Rannsóknarniðurstöður Sjaldgæfar	 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.

Ef þarf má nota magaskolun og/eða virk lyfjakol.

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

Meðhöndla á lágþrýsting, bráða hjartabilun og lost með viðeigandi rúmmálsaukningu, inndælingu glúkagons (fylgt eftir með innrennsli á glúkagoni í æð ef nauðsyn krefur), gjöf adrenörvandi lyfja, t.d. dobutamíns, í æð, α1-viðtakaörvum bætt við ef æðavíkkun á sér stað. Einnig má íhuga gjöf Ca^{2+} í æð.

Berkjukrampar ganga yfirleitt til baka ef berkjuvíkkandi lyf eru notuð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: 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 beta-örvandi 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 á meðan gildi adrenalíns í líkamanum eru há.

Seloken ZOC veitir jafna plasmaþéttni og áhrif ($beta_1$-blokkun) í 24 klst. sem er andstætt venjulegum töflum sem innihalda $beta_1$- sértækan blokka, þ.m.t. metoproloItartrat.

Vegna þess að ekki koma fram áberandi toppar í plasmaþéttni lyfsins, er klínísk $beta_1$- sértækni aukin þegar Seloken ZOC er notað samanborið við venjulegar töflur sem innihalda $beta_1$- sértækan blokka. Auk þess er síður hætta á aukaverkunum tengdum hámarksplasmaþéttni lyfsins, eins og hægum hjartslætti og þreytu í fótum.

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

Seloken ZOC hefur minni áhrif á insúlínlosun og umbrot kolvetna heldur en ósértækir beta-blokkar. Seloken ZOC hefur mun minni áhrif á svörun hjarta- og æðakerfis við blóðsykurslækkun en ósértækir beta-blokkar.

Skammtímarannsóknir hafa sýnt að Seloken ZOC 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 fáein ár.

Lífsgæði haldast óskert eða aukast meðan á meðferð með Seloken ZOC stendur.

Aukin lífsgæði hafa komið fram eftir meðferð með metoprololi hjá sjúklingum eftir hjartadrep. Þar að auki hefur Seloken ZOC aukið lífsgæði hjá sjúklingum með langvarandi hjartabilun.

Börn og unglingar

Í fjögurra vikna rannsóknhjá 144 sjúklingum (6 til 16 ára) með frumkominn háþrýsting, lækkaði Seloken ZOC slagbilsþrýsting um 5,2 mmHg við 0,2 mg/kg skammt (p=0,145), 7,7 mmHg við 1,0 mg/kg skammt (p=0,027) og 6,3 mmHg við 2,0 mg/kg skammt (p=0,049), við skammta sem voru allt að 200 mg/dag samanborið við 1,9 mmHg lækkun með lyfleysu. Samsvarandi minnkun á þanbilsþrýstingi var 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0.017) og 2,1 mmHg. Enginn munur var á blóðþrýstingslækkun með tilliti til aldurs, Tannes stigs eða kynþáttar.

Verkun á háþrýsting
Seloken ZOC dregur úr háþrýstingi bæði í uppréttri stöðu og útafliggjandi. Í byrjun meðferðar eykur metoprolol viðnám útlægra æða í stuttan tíma (fáeinar klst.), en það hefur ekki klíníska þýðingu. Við langtímameðferð getur heildarviðnám í útlægum æðum minnkað, vegna þess að þykknun veggja viðnámsslagæða hefur gengið til baka. Einnig hefur verið sýnt fram á að langvarandi blóðþrýstingslækkandi meðferð með metoprololi dregur úr þykknun vinstri slegils, bætir þanbilsvirkni vinstri slegils og eykur fyllingu 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.

Verkun á hjartaöng
Sýnt hefur verið fram á að hjá sjúklingum með hjartaöng dregur metoprolol úr tíðni, lengd og alvarleika bæði hjartaangarkasta og einnig einkennalausra blóðþurrðartímabila og eykur líkamlega starfsgetu.

Verkun á langvarandi hjartabilun
Í MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) sem gerð var á sjúklingum með einkenni hjartabilunar (NYHA flokkur II-IV) og minnkað útstreymisbrot (≤0,40) dró Seloken ZOC úr dauðsföllum og fjölda sjúkrahúsinnlagna vegna versnunar á hjartabilun. Að auki hefur meðferð með Seloken ZOC aukið útstreymisbrot, dregið úr lokaslagbils- og lokaþanbilsrúmmáli vinstri slegils, bætt virkni samkvæmt NYHA flokkun og aukið lífsgæði.

Verkun á hjartslátt
Seloken ZOC hægir á hjartslætti við ofanslegilshraðslátt eða gáttatif og einnig við aukaslög í slegli.

Verkun 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 gegn sleglatifi 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.

Verkun á hjartasjúkdóma með hjartsláttarköstum
Seloken ZOC hentar til meðferðar á starfrænum hjartasjúkdómum með hjartsláttarköstum.

Verkun á mígreni
Seloken ZOC hentar til fyrirbyggjandi meðferðar við mígreni.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog og dreifing
Seloken ZOC frásogast að fullu eftir inntöku. Vegna mikils umbrots við fyrstu umferð um lifur, er almennt aðgengi metoprolols eftir stakan skammt til inntöku um 50%.
Aðgengi Seloken ZOC er um 20-30% minna samanborið við venjulegar töflur, en sýnt hefur verið fram á að það hafi ekki þýðingu hvað varðar klíníska verkun, þar sem flatarmál undir verkunarferli (AUEC) fyrir hjartsláttarhraða er hið sama og þegar venjulegar töflur eru notaðar.
Plasmapróteinbinding metoprolols er lítil, um 5-10%.

Forðatöflurnar samanstanda af nokkur hundruð kornum af metoprololsuccinati. Hvert korn er húðað með fjölliðuhimnu sem stjórnar losunarhraða metoprolols.

Taflan sundrast hratt eftir inntöku og við það dreifast kornin um meltingarveginn og losa metoprolol stöðugt í um 20 klst. Brotthvarfshelmingunartími metoprolols er að meðaltali 3,5 klst (sjá umbrot og brotthvarf). Þess vegna næst jöfn plasmaþéttni metoprolols þegar lyfið er gefið á 24 klst. fresti. Losunarhraði er óháður lífeðlisfræðilegum þáttum eins og sýrustigi, fæðuneyslu og þarmahreyfingum.

Umbrot og brotthvarf
Metoprolol oxast í lifur aðallega fyrir tilstilli ísóensímsins CYP2D6. Þrjú aðalumbrotsefni hafa verið greind, en ekkert þeirra hefur beta-blokkandi áhrif sem hefur klíníska þýðingu.

Venjulega finnst yfir 95% af innteknum skammti í þvagi. Um 5% af gefnum skammti finnst í þvagi í 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. Almennt 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. Engu að síður, hjá sjúklingum með alvarlega skorpulifur og portæðarhjáveitu getur aðgengi metoprolols aukist og heildarúthreinsun minnkað. Sjúklingar með samgötun port- og holæðar (portacaval anastomosis) höfðu heildarúthreinsun u.þ.b. 0,3 l/mín. og flatarmál undir plasmaþéttni-tíma ferli (AUC) allt að 6 sinnum stærra en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Lyfjahvörf metoprolols hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára með háan blóðþrýsting eru í samræmi við lyfjahvörf hjá fullorðnum. Úthreinsun metoprolols eftir inntöku (CL/F) jókst línulega í samræmi við líkamsþyngd.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Engar upplýsingar sem hafa þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etýlsellulósi, hýdroxýprópýlsellulósi, hýdroxýprópýlmetýlsellulósi, örkristallaður sellulósi, paraffín, pólýetýlenglýkól, kísiltvíoxíð, natríumsterýlfúmarat og títantvíoxíð (E 171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC þynnupakkningar.
HDPE plastglös.

Pakkningastærðir:
23,75 mg: 28 stk. þynnupakkning og 100 stk. töfluílát.
47,5 mg: 98 stk. þynnupakkað.
97 mg: 98 stk. þynnupakkað.
190 mg: 98 stk. þynnupakkað.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

23,75 mg: 990470 (IS)
47,5 mg: 880155 (IS)
95 mg: 860137 (IS)
190 mg: 860138 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

23,75 mg:
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. nóvember 2000.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. febrúar 2008.

47,5 mg, 95 mg og 190 mg:
Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1989.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. febrúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. július 2026.