

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Metoprolol Alvogen 23,75 mg forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 47,5 mg forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 95 mg forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 190 mg forðatöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 23,75 mg af metoprolol succinati, sem samvarar 25 mg af metoprolol tartrati.

Hver forðatafla inniheldur 47,5 mg af metoprolol succinati, sem samvarar 50 mg af metoprololtartrati.

Hver forðatafla inniheldur 95 mg af metoprolol succinati, sem samvarar 100 mg af metoprololtartrati.

Hver forðatafla inniheldur 190 mg af metoprolol succinati, sem samvarar 200 mg af metoprololtartrati.

Hjálparefni með þekkta verkun: Súkrósi

Hver 23,75 mg forðatafla inniheldur að hámarki 1,84 mg af súkrósa.

Hver 47,5 mg forðatafla inniheldur að hámarki 3,68 mg af súkrósa.

Hver 95 mg forðatafla inniheldur að hámarki 7,36 mg af súkrósa.

Hver 190 mg forðatafla inniheldur að hámarki 14,72 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Metoprolol Alvogen 23,75 mg forðatafla

Hvít, ílöng, tvíkúpt tafla með deiliskoru á báðum hliðum (stærð: u.þ.b. 9,2 x 4,2 mm).

Metoprolol Alvogen 47,5 mg forðatafla

Hvít, ílöng, tvíkúpt tafla með deiliskoru á báðum hliðum (stærð: u.þ.b. 12,2 x 5,7 mm).

Metoprolol Alvogen 95 mg forðatafla

Hvít, ílöng, tvíkúpt tafla með deiliskoru á báðum hliðum (stærð: u.þ.b. 15,2 x 7,2 mm).

Metoprolol Alvogen 190 mg forðatafla

Hvít, ílöng, tvíkúpt tafla með deiliskoru á báðum hliðum (stærð: u.þ.b. 19,2 x 9,2 mm).

Töflunni má skipta í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

- Stöðug, langvinn hjartabilun með einkennum og skertri slagbilsvirkni í vinstri slegli.
- Háþrýstingur.
- Hjartaöng.
- Til að fyrirbyggja dauðsföll af völdum hjartasjúkdóma og endurtekið drep eftir bráðafasa hjartadreps.
- Hjartsláttartruflanir, einkum ofansleglahraðtaktur, lækkun á sleglatíðni í gáttatífi og við aukaslög í sleglum.
- Hjartsláttarónot þegar ekki er um vefræna hjartasjúkdóma að ræða.
- Fyrirbyggjandi meðferð gegn mígreni.

Börn og unglingar (6-18 ára)

Meðferð við háþrýstingi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta skal sníða að hverjum og einum og aðlaga þannig að komist sé hjá hægslætti. Eftirfarandi viðmiðunarreglur eiga við:

Fullorðnir

Viðbótarmeðferð með ACE-hemlum, þvagræsilyfjum og hugsanlega digitalis við stöðugri hjartabilun með einkennum.

Sjúklingar skulu vera með stöðuga langvinna hjartabilun, án bráðrar bilunar síðastliðnar 6 vikur og aðalmeðferð óbreytt síðastliðnar tvær vikur.

Meðferð með beta-blokkum við hjartabilun getur stundum valdið því að einkenni versna **tímabundið**. Í mörgum tilvikum er hægt að halda áfram meðferð eða lækka skammtinn og í öðrum tilvikum getur verið nauðsynlegt að hætta meðferðinni. Upphafsméðferð með Metoprolol Alvogen hjá sjúklingum með alvarlega hjartabilun (NYHA IV) skal aðeins hafin af lækni sem er sérfræðingur í meðferð við hjartabilunum (sjá kafla 4.4).

Skammtar hjá sjúklingum með stöðuga hjartabilun í virkniflokki II

Ráðlagður upphafsskammtur fyrstu tvær vikurnar er 23,75 mg einu sinni á dag.

Eftir tvær vikur má hækka skammtinn í 47,5 mg einu sinni á dag og síðan má tvöfalda hann aðra hverja viku. Marksskammtur við langtínameðferð er 190 mg einu sinni á dag.

Skammtar hjá sjúklingum með stöðuga hjartabilun í virkniflokki III-IV

Ráðlagður upphafsskammtur er 11,875 mg (hálf 23,75 mg tafla) gefinn einu sinni á dag. Skammtinn skal sníða að hverjum og einum og fylgjast skal nákvæmlega með sjúklingum meðan á skammtahækkun stendur þar sem einkenni hjartabilunar geta aukist hjá sumum sjúklingum.

Eftir 1-2 vikur má hækka skammtinn í 23,75 mg einu sinni á dag. Eftir tvær vikur til viðbótar má síðan hækka skammtinn í 47,5 mg einu sinni á dag. Hjá þeim sjúklingum sem þola hærri skammta má tvöfalda skammtinn aðra hverja viku upp í að hámarki 190 mg á dag.

Ef lágþrýstingur og/eða hægsláttur koma fram getur verið nauðsynlegt að lækka skammtinn af öðrum lyfjum eða skammtinn af Metoprolol Alvogen. Lágþrýstingur í upphafi þarf ekki að þýða að skammturinn af Metoprolol Alvogen þolist ekki við langvinna meðferð, en skammtinn skal ekki hækka frekar fyrr en ástandið hefur náð jafnvægi og þörf getur verið á nákvæmu eftirliti með nýrnastarfsemi.

Háþrýstingur

47-95 mg einu sinni á dag. Ef æskileg áhrif nást ekki með 95 mg, má gefa skammtinn ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum, einkum þvagræsilyfjum og kalsíumhæmlum af gerð dihydropyridina, eða hækka skammtinn.

Hjartaöng

95-190 mg einu sinni á dag. Ef þörf krefur má gefa skammtinn ásamt nítrötum eða hækka hann.

Hjartsláttartruflanir

95-190 mg einu sinni á dag. Skammtinn má hækka eftir þörfum.

Fyrirbyggjandi meðferð í kjölfar hjartadreps

Meðferð skal aðeins hafin hjá sjúklingum sem náð hafa blóðaflfræðilegu jafnvægi.

Eftir meðferð á bráðafasa hjartadrepsins er sjúklingnum gefin viðhaldsmeðferð með 190 mg einu sinni á dag.

Hjartsláttarónot þegar ekki er um vefræna hjartsjúkdóma að ræða

95 mg einu sinni á dag. Skammtinn má hækka eftir þörfum.

Mígreni

95-190 mg einu sinni á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarfshraði verður aðeins fyrir litlum áhrifum af nýrnastarfsemi og skammtaaðlögun er því ekki nauðsynleg við skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarástarfsemi

Metoprolol má yfirleitt gefa í sama skammti hjá sjúklingum með skorpulífur og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarástarfsemi. Aðeins skal íhuga skammtalækkun ef einkenni alvarlegrar skerðingar á lifrarástarfsemi eru til staðar (t.d. hjá sjúklingum eftir hjáveituaðgerðir (shunt-opaerated patients)).

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Börn

Háþrýstingur

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir börn ≥ 6 ára með háþrýsting er 0,5 mg/kg af Metoprolol Alvogen, (0,48 mg/kg af metoprololsuccinati) einu sinni á dag. Sá skammtur sem gefinn er í milligrömmum 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 Metoprolol Alvogen (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 Metoprolol Alvogen (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 Metoprolol Alvogen hjá þessum aldurhópi.

Lyfjagjöf

Metoprolol Alvogen forðatöflur skal gefa einu sinni á dag, helst að morgni.

Hægt er að skipta forðatöflunum. Töflurnar skal hvorki tyggja né mylja. Töflurnar skal gleypa með a.m.k. hálfu glasi af vökva. Samhliða neysla fæðu hefur ekki áhrif á aðgengi.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka/virku efninu/efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hjartalost.
- Heilkenni sjúks sínushnútar.
- Gáttasleglarof af annarri og þriðju gráðu.
- Sjúklingar með hvikula hjartabilun sem ekki hefur tekist að meðhöndla (lungnabjúg, lítið gegnumflæði blóðs (hypoperfusion) eða lágþrýsting) og sjúklingar sem eru í samfelldri eða slitróttri meðferð með beta-viðtaka örvun til að auka samdráttarhæfni hjartans.
- Hægsláttur eða lágþrýstingur með einkennum.
- Sjúklingar sem grunur leikur á að séu með brátt hjartadrep, með hjartsláttartíðni <45 slög/mínútu, P-Q bil >0,24 sekúndur eða slagbilsþrýsting <100 mmHg.
- Hjá sjúklingum með hjartabilun skal endurmeta sjúklinga með endurtekinn slagbilsþrýsting undir 100 mmHg í liggjandi stöðu áður en meðferð er hafin.
- Alvarlegur sjúkdómur í útæðum ásamt drepri í holdi.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal gefa sjúklingum í meðferð með beta-blokkum verapamil.

Metoprolol getur valdið því að einkennum sjúkdóma í útæðum versna, t.d. heltiköst. Alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi. Alvarlegur bráður sjúkdómur sem felur í sér efnaskiptablóðsýringu. Samhliða meðferð með digitalis.

Fjöldi og lengd kasta getur aukist hjá sjúklingum með Prinzmetal hjartaöng vegna alfaviðtakamiðlaðs æðasamdráttar. Því skal ekki nota ósértæka beta-blokka hjá þessum sjúklingum.

Gæta skal varúðar við notkun beta 1 sértækra viðtakablokka.

Gefa skal fullnægjandi berkjuvíkkandi meðferð samhliða ef berkjuastmi er til staðar eða annar langvinnur teppusjúkdómur í lungum. Ef nauðsyn krefur getur þurft að hækka skammtinn af beta 2-örvanum.

Meðferð með Metoprolol Alvogen getur haft áhrif á kolvetnaefnaskipti eða dulið blóðsykurslækkun, en áhættan er minni en við notkun ósértækra beta-viðtakablokka.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur miðlungi alvarleg truflun á leiðslutíma gátta-slegla sem er til staðar versnað (hugsanlega leitt til gáttasleglarofs).

Meðferð með beta-blokkum getur valdið því að meðferð við bráðaofnæmisviðbrögðum verður erfiðari. Meðferð með adrenalini í venjulegum skömmtum framkallar ekki alltaf þau viðbrögð sem búist er við. Þegar Metoprolol Alvogen er gefið sjúklingi með krómfíklaæxli, skal íhuga meðferð með alfa-blokkum. Upplýsingar um verkun/öryggi úr klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með alvarlega stöðuga hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur IV) eru takmarkaðar. Meðferð við hjartabilun hjá þessum sjúklingum skal því aðeins hafin af sérfræðingi á þessu sviði (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar með hjartabilun með einkennum sem tengdust bráðu hjartadrepri og hvikulli hjartaöng voru útilokaðir frá rannsókninni sem er til grundvallar ábendingunni um notkun gegn hjartadrepri.

Því hefur ekki verið sýnt fram á verkun/öryggi meðferðar við bráðri hjartabilun í tengslum við þessa sjúkdóma. Ekki má nota lyfið gegn hvikulli hjartabilun sem ekki hefur tekist að meðhöndla (sjá kafla 4.3).

Hættulegt getur verið að hætta snögglega beta-blokkun, einkum hjá sjúklingum í áhættuhópi og getur slíkt valdið því að langvinn hjartabilun versni og aukið hættuna á hjartadrepri og skyndidauða.

Því skal ávallt þegar unnt er hætta notkun Metoprolol Alvogen smám saman á a.m.k. tveimur vikum, þar sem skammturinn er helmingaður í áföngum að lokaskammti, þegar ein 23,75 mg tafla er minnkuð niður í hálfa töflu.

Gefa skal lokaskammtinn í a.m.k. fjóra daga áður en meðferð er endanlega hætt. Ef einkenni koma fram er mælt með því að hætta meðferðinni hægar.

Fyrir skurðaðgerðir skal láta svæfingarlækninn vita að sjúklingurinn fái Metoprolol Alvogen. Ekki er mælt með því að meðferð með beta-blokka sé hætt hjá sjúklingum sem gangast undir skurðaðgerðir.

Sjúklingar með galaktósaóþjól, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Metoprolol er hvarfefni CYP 2D6. Lyf sem hindra CYP 2D6 geta haft áhrif á þéttni metoprolols í plasma. Dæmi um CYP 2D6 hemla eru quinidín, terbínafín, paroxetín, fluoxetín, sertralín, celecoxib, propafenon og diphenhydramín. Þegar meðferð með þessum lyfjum er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með Metoprolol Alvogen, getur þurft að lækka skammtinn af Metoprolol Alvogen.

Notkun eftirtalinna lyfja samhliða Metoprolol Alvogen skal forðast:

Barbitúrsýruafleiður: Barbitúröt (rannsókuð fyrir pentobarbítal) virkja umbrot metoprolols með ensímörvun.

Propafenon: Þegar notkun propafenons var hafin hjá fjórum sjúklingum, sem fengu síðan meðferð með metoprolóli, jókst þéttni metoprolols í plasma 2-5falt og tveir sjúklingar fengu dæmigerðar aukaverkanir af völdum metoprolols. Milliverkunin var staðfest í rannsókn sem átta heilbrigðir einstaklingar tóku þátt í. Milliverkunin er sennilega vegna þess að propafenon hindrar umbrot metoprolols fyrir tilstilli P450 2D6, eins og quinidín. Sennilega er erfitt að stjórna þessari samsetningu vegna þess að propafenon hefur einnig beta-viðtakablokkandi eiginleika.

Verapamil: Við notkun samhliða beta-viðtakablokkum (hér lýst fyrir atenólól, propranolól og píndólól) getur verapamil valdið hægslætti og lágþrýstingi. Verapamil og beta-viðtakablokkar hafa samlegðaráhrif sem hindra gáttasleglaleiðni og virkni í sínushnúti.

Notkun eftirtalinna lyfja samhliða Metoprolol Alvogen getur þarfnast skammtaödlögunar:

Amiodaron: Ein sjúkrasaga bendir til þess að sjúklingar sem fá meðferð með amiodaroni geti fengið alvarlegan sínushægslátt við samhliða meðferð með metoprolóli. Amiodaron hefur mjög langan helmingunartíma (u.þ.b. 50 daga), sem þýðir að milliverkunin getur komið fram í langan tíma eftir að notkun lyfsins er hætt.

Lyf við hjartsláttartruflunum í flokki I: Lyf við hjartsláttartruflunum í flokki I og beta-viðtakablokkar hafa aukin neikvæð áhrif á samdráttarhæfni, sem getur valdið alvarlegum blóðaflfræðilegum aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli. Samsetninguna skal forðast ef um er að ræða „heilkenni sjúks sínushnúts“ og meinafræðilegar gáttasleglaleiðslutruflanir. Milliverkuninni er best lýst fyrir disopyramídi.

Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID): Bólgueyðandi gígtarlyf vinna gegn blóðþrýstingslækkandi áhrifum beta-viðtakablokka. Rannsóknir hafa aðallega verið gerðar á indometacín. Þessi milliverkun er ekki talin koma fram með sulindací. Ekki hefur verið mögulegt að sýna fram á slíka milliverkun í rannsókn tengdri diclofenací.

Diphenhydramín: Diphenhydramín minnkar (2,5 sinnum) úthreinsun metoprolols í alfa-hydroxymetoprolól hjá þeim sem hafa hraða hýdroxýleringu fyrir tilstilli CYP 2D6, á sama tíma og áhrif metoprolols aukast.

Digitalis glýkósíð: Digitalis glýkósíð geta í tengslum við beta-viðtakablokka aukið gáttaslegla leiðnitíma og valdið hægslætti.

Diltiazem: Diltiazem og beta-viðtakablokkar hafa samlegðaráhrif sem hindra gáttasleglaleiðni og virkni í sínushnúti. Alvarlegur hægsláttur hefur komið fram (sjúkraskýrslur) í tengslum við samhliða meðferð með diltiazemi.

Adrenalin: Mikið er til af skýrslum um alvarlegan háþrýsting og hægslátt hjá sjúklingum í meðferð með ósértækum beta-viðtakablokkum (þ.m.t. pindolols og propranolols) sem fengu adrenalin. Þessar klínísku niðurstöður hafa verið staðfestar í rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum. Því hefur einnig verið haldið fram að adrenalin, við notkun sem staðbundin deyfing, geti valdið þessum viðbrögðum við gjöf í æð (intravasal). Áhættan ætti að vera talsvert minni með hjartasértækum beta-viðtakablokkum.

Phenylpropanolamin: Phenylpropanolamin (noradrenalin) í stökum 47,5 mg skömmtum getur aukið þanbilsþrýsting að meinafræðilegum mörkum hjá heilbrigðum einstaklingum í rannsóknum. Almennur vinnur propranolol gegn hækkun blóðþrýstings af völdum phenylpropanolamins. Beta-viðtakablokkar geta hins vegar valdið þverstæðukenndum háþrýstingsviðbrögðum hjá sjúklingum sem taka háa skammta af phenylpropanolamini. Hættuástandi vegna háþrýstings hefur verið lýst við meðferð með phenylpropanolamini einu sér í tveimur tilvikum.

Quinidin: Quinidin hindrar umbrot metoprolols hjá einstaklingum með hraða hýdroxýleringu (rétt rúmlega 90% í Svíþjóð), með verulegum hækkunum á þéttni í plasma og þar með aukinni beta-blokkun. Búast mætti við svipuðum viðbrögðum við öðrum beta-blokkum sem umbrotnir eru af sama ensíminu (cýtókróm P450 2D6).

Clonidin: Háþrýstingsviðbrögð af völdum beta-blokka geta aukist ef meðferð með clonidini er hætt skyndilega. Ef hætta á samhliða meðferð með clonidini, skal hætta notkun beta-blokkans nokkrum dögum á undan clonidini.

Rifampicin: Rifampicin getur örvað umbrot metoprolols, sem leiðir til lægri þéttni í plasma.

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem fá samhliða meðferð með metoprololi og öðrum beta-viðtakablokkum (t.d. augndropum) eða MAO-hemlum. Svæfingarlyf til innöndunar auka bælandi áhrif á hjarta hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-viðtakablokkum. Aðlaga gæti þurft skammtinn af sykursýkilyfjum til inntöku hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokkum. Þéttni metoprolols í plasma getur aukist við samhliða gjöf cimetidins eða hydralazins.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Aðeins skal gefa Metoprolol Alvogen á meðgöngu ef það er bráðnaðsynlegt. Beta-viðtakablokkar geta valdið hægslætti hjá fósturunum og nýburanum. Því skal hafa þetta í huga við ávísun þessara lyfja á síðasta þriðjungi meðgöngu og í tengslum við fæðingu.

Hætta skal notkun metoprolols smám saman, 48-72 klst. fyrir áætlaða fæðingu. Ef þetta er ekki hægt skal hafa eftirlit með einkennum beta-blokkunar (t.d. hjarta- og lungnavandamálum) hjá nýburanum í 48-72 klst. eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Metoprolol safnast í brjóstamjólki í magni sem samsvarar u.þ.b. þrisvar sinnum magninu sem finnst í plasma hjá móðurinni. Hættan á skaðlegum viðbrögðum hjá brjóstmylkingnum virðist vera lítil við inntöku ráðlagðra skammta af lyfinu. Hins vegar skal fylgjast með einkennum beta-blokkunar hjá brjóstmylkingnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem sundl og þreyta geta komið fram meðan á meðferð með Metoprolol Alvogen stendur, skal hafa það í huga við verkefni sem þarfnast verulegrar einbeitingar, t.d. við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir koma fyrir hjá u.þ.b. 10% sjúklinga og algengast er að þær séu skammtaháðar.

Aukaverkanir eru metnar í eftirfarandi tíðniflokkum:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan koma fyrir ($\leq 1/10.000$)

	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar $\geq 1/100$ og $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ og $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$
Blóð og eitlar				Blóðflagnafæð.
Efnaskipti og næring			Þyngdaraukning.	
Geðræn vandamál			Svefntruflanir.	Martraðir, þunglyndi, minnstruflanir, rugl, taugveiklun, kvíði, ofskynjanir.
Taugakerfi		Þreyta, höfuðverkur, sundl.	Náladofi.	
Augu				Sjóntruflanir, þurrkur og/eða erting í augum.
Eyru og völundarhús				Eyrnasuð.
Hjarta		Hægsláttur, hjartsláttarónot.	Brjóstverkur, skammvinn versnun hjartabilunar, hjartalost hjá sjúklingum með brátt hjartadrep.	Lenging gátta- slegla-leiðslutíma, hjartsláttartruflanir, bjúgur, yfirlíð.
Æðar		Kuldi í útlimum.		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði, berkjukrampar hjá sjúklingum með berkjuastma eða viðvarandi astma.	
Meltingarfæri		Kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða.		Bragðskynstruflanir.
Lifur og gall				Hækkun transamínasa.

Húð og undirhúð				Ofsviti, hárlós, ofnæmisviðbrögð í húð, versnun psóríasis, ljósnæmi.
Æxlunarfæri og brjóst				Afturkræfar truflanir á kynhvöt.

Í einstaka tilvikum hefur verið greint frá liðbólgu, lifrabólgu, vöðvakrömpum, munnþurrki, einkennum er líkjast tárubólgu, nefslímubólgu, skertri einbeitingarhæfni og drepi í holdi hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma í útlægum æðum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

4.9 Ofskömmun

Eituráhrif: 7,5 g sem gefin voru fullorðnum ollu banvænni eitrun. 100 mg sem gefin voru 5 ára barni ollu engum einkennum eftir magaskolun. 450 mg sem gefin voru 12 ára barni og 1,4 g sem gefin voru fullorðnum ollu miðlungi mikilli eitrun, 2,5 g sem gefin voru fullorðnum ollu alvarlegri eitrun og 7,5 g sem gefin voru fullorðnum ollu mjög alvarlegri eitrun.

Einkenni: Einkenni frá hjarta og æðum eru mikilvægust en í ákveðnum tilvikum, einkum hjá börnum, geta einkenni frá miðtaugakerfi og öndunarbæling verið mest áberandi. Hægsláttur, gáttasleglarof I-III, lenging QT (einstök tilvik), sláttarstöðvun, lágþrýstingur, lítið blóðflæði í útlægum æðum, vantemprun í hjarta, hjartalost. Öndunarbæling, öndunarstöðvun. Önnur: Þreyta, rugl, meðvitundarleysi, smáskjálfti, flog, svitamyndun, náladofi, berkjukrampi, ógleði, uppköst, hugsanlega krampar í vélinda, blóðsykurslækkun (einkum hjá börnum) eða blóðsykurshækkun, blóðkalíumhækkun. Áhrif á nýru. Skammvinn einkenni vöðvaslens. Samhliða inntaka áfengis, blóðþrýstingslækkandi lyfja, quinidins eða barbitúrata getur gert ástand sjúklingsins alvarlegra. Fyrstu einkennum ofskömmunar geta komið fram 20 mínútum til 2 klst. eftir inntöku.

Meðferð: Magaskolun ef við á, lyfjakol. **ATHUGIÐ!** Atropin (0,25-0,5 mg í bláæð hjá fullorðnum, 10-20 míkroég/kg hjá börnum) skal *gefa fyrir* magaskolun (vegna hættu á vagal örvun). Barkaþræðingu og aðstoð við öndun skal beitt ef þess er hugsanlega þörf. Viðeigandi vökvauppbót. Innrennsli glúkósa. Eftirlit með hjartalínuriti. Atropin 1,0-2,0 mg í bláæð, hugsanlega endurtekið (aðallega til meðferðar við vagal einkennum). Við bælingu á hjartavöðva: Innrennsli dobutamins eða dopamins ásamt kalsíumglubionati 9 mg/ml, 10-20 ml. Einnig má reyna glúkagon 50-150 míkroég/kg í bláæð á 1 mínútu fylgt eftir með innrennsli svo og amrinon. Í sumum tilvikum hefur reynst áhrifaríkt að bæta við adrenalíni. Innrennsli natríums (-klóríðs eða -bíkARBÓNATS) ef víkkun QRS-komplex og hjartsláttartruflanir eru til staðar. Íhuga skal gangráð. Við hjartastopp í tengslum við ofskömmun getur verið þörf á endurlífgunaraðgerðum í nokkrar klukkustundir. Íhuga skal terbutalin (með inndælingu eða innöndun) ef berkjukrampar koma fram. Einkennabundin meðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beta-viðtakablokkar, sértækir
ATC flokkur: C07AB02

Metoprolol er beta 1-sértækur viðtakablokki, sem þýðir að metoprolol hefur áhrif á beta 1-viðtaka í hjartanu í lægri skömmtun en þarf til að hafa áhrif á beta 2-viðtaka í útæðum og berkjum. Sértækni Metoprolol Alvogen er skammtaháð, en þar sem hámarksþéttni í plasma fyrir þetta lyfjaform er verulega lægri en fyrir sama skammt af venjulegum töflum, næst meiri beta 1-sértækni með forðalyfinu.

Metoprolol hefur engin beta-örvandi áhrif og hefur væg örvandi áhrif á himnur. Beta-viðtakablokkar hafa neikvæð áhrif á samdráttarhæfni og minnka hjartsláttartíðni. Meðferð með metoprololi dregur úr áhrifum katekolamína í tengslum við líkamlegt og andlegt álag og veldur lægri hjartsláttartíðni, minna mínúturúmmáli hjartans og lægri blóðþrýstingi. Við streitu, sem fylgir aukin losun adrenalins frá nýrnahettum, hindrar metoprolol ekki eðlilega lífeðlisfræðilega æðavíkkun. Í ráðlögðum skömmtum hefur metoprolol minni áhrif til samdráttar á berkjuvöðva en ósértækir beta-blokkar. Þessi eiginleiki auðveldar meðferð með metoprololi ásamt beta 2-viðtakaörvum hjá sjúklingum með berkjuastma eða aðra alvarlega teppusjúkdóma. Metoprolol hefur minni áhrif á losun insúlíns og kolvetnaefnaskipti en ósértækir beta-blokkar, því má einnig nota það hjá sjúklingum með sykursýki. Viðbrögð í hjarta og æðum við blóðsykurslækkun, t.d. hraðtaktur, verður fyrir minni áhrifum af völdum metoprolols og eðlileg þéttni blóðsykurs næst hraðar en með ósértækum beta-viðtakablokkum.

Ef háþrýstingur er til staðar veldur Metoprolol Alvogen verulegri lækkun blóðþrýstings í meira en 24 klst., bæði í útafliggjandi og uppréttri stöðu, svo og við líkamlega áreynslu. Meðferð með metoprololi veldur í upphafi auknu viðnámi í útlægum æðum. Við langtímameðferð verður lækkun blóðþrýstings hins vegar vegna skertrar mótstöðu í útlægum æðum og óbreytts mínúturúmmáls hjartans. Metoprolol minnkar hættu á dauðsföllum af völdum hjarta- og æðasjúkdóma hjá einstaklingum með miðlungi alvarlegan til alvarlegan háþrýsting. Trufanir á blóðsaltajafnvægi koma ekki fram.

Í fjögurra vikna rannsókn hjá 144 sjúklingum (6 til 16 ára) með frumkominn háþrýsting, lækkaði metoprolol 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, 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.

Áhrif við langvinna hjartabilun: Í IMERIT-HF rannsókn á lifun sem 3.991 sjúklingur með hjartabilun (NYHAII-IV) og skert útstreymisbrot ($<0,40$) tók þátt í reyndist Metoprolol Alvogen valda aukinni lifun og minni þörf fyrir umönnun á sjúkrahúsi. Við langtímameðferð dró almennt úr einkennum hjá sjúklingum (New York Heart Association class and Overall Treatment Evaluation score).

Meðferð með Metoprolol Alvogen hefur einnig reynst auka útstreymisbrot og minnka lokaslagbilsrúmmál (end-systolic volume) og lokapanbilsrúmmál (end-diastolic volume) í vinstri slegli.

Þegar hraðsláttartrufanir eru til staðar hindrar Metoprolol Alvogen áhrif aukinnar semjuvirkni (sympathetic activity) og nær þannig hægari hjartslætti, aðallega með skertri sjálfvirkni í gangráðsfrumum (pacemaker cells), en einnig með lengingu leiðslutíma ofan slegla. Metoprolol minnkar hættuna á endurteknu drepri og dauðsföllum af völdum hjartabilunar, einkum skyndidauða í kjölfar hjartadreps.

5.2 Lyfjahvörf

Í Metoprolol Alvogen er metoprololsuccinat í formi korna sem umlukin eru örhyllki, sem hvert um sig myndar forðaeiningu. Hvert einstakt korn er húðað með fjölliðufilmu sem stýrir losun lyfsins. Hver tafla leysist hratt upp í snertingu við vökva, þannig að húðuðu kornin dreifast yfir stórt svæði í meltingarveginum. Losun er óháð pH vökvans umhverfis og verður á tiltölulega jöfnum hraða á um 20 klst. Þetta lyfjaform gefur jafna þéttni í plasma og verkun sem varir í yfir 24 klst.

Frásog eftir inntöku er fullkomið og efnið frásogast í öllum meltingarveginum, þ.m.t. ristli. Aðgengi Metoprolol Alvogen er 30-40%. Metoprolol er umbrotið aðallega í lifur fyrir tilstilli CYP 2D6. Þrjú meginumbrotsefni hafa hins vegar ekki reynst hafa neina klínísku þýðingu hvað varðar beta-blokkandi áhrif. Um það bil 5% af metoprololinu hverfur brott óbreytt um nýru, en það sem eftir er af skammtinum í formi umbrotsefna.

Lyfjahvörf metoprolols hjá börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting eru svipuð og áður hefur verið lýst hjá fullorðnum. Úthreinsun metoprolols eftir inntöku (CL/F) jókst línulega í samræmi við líkamspýngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eitúrverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Sykurkúlur (innhalda súkrósa og maíssterkju)

Makrógól

Etylakrýlat-metýlmetakrýlat samfjölliða

Talkúm

Póvídón

Örkristallaður sellulósi

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð:

Hýprómellósi

Talkúm

Makrógól

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

23,75 mg, 47,5 mg og 190 mg forðatöflur:

2 ár.

95 mg forðatöflur:

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning (ál/ál)

Metoprolol Alvogen 23,75 mg forðatöflur

14, 28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 47,5 mg forðatöflur

28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 95 mg forðatöflur

28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 forðatöflur.

Metoprolol Alvogen 190 mg forðatöflur

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 forðatöflur.

Glas (HDPE) með skrúfloki (PP)

30, 60, 100, 250, 500 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.

Smáratorgi 3

201 Kópavogur

Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Metoprolol Alvogen 23,75 mg forðatöflur: **IS/1/11/094/01**

Metoprolol Alvogen 47,5 mg forðatöflur: **IS/1/11/094/02**

Metoprolol Alvogen 95 mg forðatöflur: **IS/1/11/094/03**

Metoprolol Alvogen 190 mg forðatöflur: **IS/1/11/094/04**

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 2. október 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. september 2024.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.