

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Metoprolol Actavis

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver forðatafla inniheldur

23,75 mg af metóprólólsúkkínati sem jafngildir 25 mg af metóprólóltartrati.

47,5 mg af metóprólólsúkkínati sem jafngildir 50 mg af metóprólóltartrati.

95 mg af metóprólólsúkkínati sem jafngildir 100 mg af metóprólóltartrati.

190 mg af metóprólólsúkkínati sem jafngildir 200 mg af metóprólóltartrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatöflur

- 23,75 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, u.þ.b. 9 x 5 mm filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum.
- 47,5 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, u.þ.b. 11 x 6 mm filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum.
- 95 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, u.þ.b. 16 x 8 mm filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum.
- 190 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, u.þ.b. 19 x 10 mm filmuhúðaðar töflur með deiliskoru á báðum hliðum.

Töflunni má skipta í jafna helminga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Háþrýstingur.
- Hjartaöng.
- Hjartsláttartruflanir, aðallega ofansleglahraðsláttur.
- Fyrirbyggjandi meðferð til að koma í veg fyrir hjartadauða og endurtekið drep eftir bráðafasa hjartadreps.
- Hjartsláttarónot þegar ekki er um að ræða vefræna hjartasjúkdóma.
- Fyrirbyggjandi gegn mígreni.
- Stöðug hjartabilun sem veldur einkennum (NYHA II-IV, útstreymisbrot vinstri slegils < 40%), ásamt annarri meðferð við hjartabilun (sjá kafla 5.1).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Metóprólólsúkkínat töflur skal taka einu sinni á dag, ráðlagt er að taka töfluna að morgni. Töflunum skal kyngja heilum eða skipta þeim. Þær má hvorki tyggja né mylja. Töflurnar skal taka með vatni (að minnsta kosti hálfu glasi). Skammta má aðlaga samkvæmt eftirfarandi viðmiðunarreglum:

### *Háþrýstingur:*

47,5 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 50 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag hjá sjúklingum með vægan til miðlungi alvarlegan háþrýsting. Skammtinn má hækka upp í 95-190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 100-200 mg af metóprólóltartati) á dag, eða bæta öðru háþrýstingslyfi við meðferðaráætlunina, ef nauðsyn krefur.

### *Hjartaöng:*

95-190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 100-200 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag. Bæta má öðrum lyfjum við meðferðaráætlunina fyrir meðferð við slagæðahersli, ef nauðsyn krefur.

### *Hjartsláttartruflanir:*

95-190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 100-200 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag.

### *Fyrirbyggjandi meðferð eftir hjartadrep:*

190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 200 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag.

### *Hjartsláttarónot vegna starfrænna hjartasjúkdóma:*

95 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 100 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag. Skammtinn má hækka í allt að 190 mg af metóprólólsúkkínati á dag (sem jafngildir 200 mg af metóprólóltartati), ef nauðsyn krefur.

### *Fyrirbyggjandi gegn mígreni:*

95-190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 100-200 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag.

### *Stöðug hjartabilun sem veldur einkennum:*

Skammturinn af metóprólólsúkkínati er ákveðinn á einstaklingsbundinn hátt hjá sjúklingum með stöðuga hjartabilun sem veldur einkennum, sem haldið er í jafnvægi með annarri meðferð gegn hjartabilun. Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með NYHA III-IV er 11,88 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 12,5 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag fyrstu vikuna. Skammtinn má hugsanlega hækka í 23,75 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 25 mg af metóprólóltartati) á dag aðra vikuna. Ráðlagður upphafsskammtur fyrir sjúklinga með NYHA II er 23,75 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 25 mg af metóprólóltartati) einu sinni á dag fyrstu tvær vikurnar. Ráðlagt er að tvöfalda skammtinn eftir fyrstu tvær vikurnar. Skammtinn skal hækka aðra hverja viku upp í 190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 200 mg af metóprólóltartati) á dag eða þar til hæsta skammti sem þolist er náð. Við langtímameðferð ætti að miða marksskammtinn við 190 mg af metóprólólsúkkínati (sem jafngildir 200 mg af metóprólóltartati) á dag eða hæsta skammti sem sjúklingurinn þoldi. Ráðlagt er að lækningurinn sem sér um meðferðina hafi reynslu af meðferð stöðugar hjartabilunar sem veldur einkennum. Eftir hverja skammtahækkun skal ástand sjúklingsins metið vandlega. Ef blóðþrýstingur fellur, gæti verið nauðsynlegt að lækka skammtinn af öðrum lyfjum sem tekin eru samhliða. Blóðþrýstingsfall þarf ekki að hindra langtímanotkun metóprólóls, en skammtinn skal lækka þar til ástand sjúklingsins er stöðugt.

### *Skert nýrnastarfsemi:*

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun.

### *Skert lifrastarfsemi:*

Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi, t.d. við meðferð sjúklinga með portæðarhjáveitu (portocaval shunt), skal íhuga skammtalækkun (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir:*

Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn varðandi notkun hjá sjúklingum eldri en 80 ára. Gætið sérstakrar varúðar við skammtahækkun.

#### *Börn og unglingar:*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun metóprólóls hjá börnum og unglingum.

### **4.3 Frábendingar**

Ekki má nota metóprólól ef um er að ræða:

- Ofnæmi fyrir metóprólólsúkkínati, öðrum beta-blokkum eða einu eða fleirum af hjálparefnunum.
- Gáttasleglarof af II. eða III. gráðu.
- Ómeðhöndlaða hjartabilun (lungnabjúgur, skert blóðflæði eða lágþrýstingur) og samfellda eða lotubundna meðferð sem eykur samdráttarhæfni hjartans (betaviðtakaörvun).
- Staðfestan gúlshægslátt af klínískri þýðingu (hjartsláttartíðni < 50/mín.).
- Heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome).
- Hjartalost.
- Alvarlega sjúkdóma í slagæðum útlima.
- Lágþrýsting (slagbilsþrýstingur < 90 mmHg).
- Efnaskiptablóðsýringu.
- Alvarlegan berkjuastma eða langvinna lungnateppa.
- Samhliða notkun MAO hemla (nema MAO-B hemla).

Metóprólól má ekki gefa sjúklingum sem grunur leikur á að hafi brátt hjartadrep og eru með hjartsláttartíðni < 45 slög/mín., PQ bil > 0,24 sekúndur eða slagbilsþrýsting < 100 mmHg.

Metóprólól má heldur ekki nota hjá sjúklingum með hjartabilun og með slagbilsþrýsting sem fellur reglulega niður fyrir 100 mmHg (skoðun nauðsynleg áður en meðferð er hafin).

Samhliða gjöf kalsíumgangaloka af verapamíl eða diltíazem gerð eða annarra lyfja gegn hjartsláttartruflunum (svo sem dísópyramíðs) í bláæð er frábending (undantekning: gjörgæsludeild).

Ómeðhöndlað krómfíklaæxli.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Gæta þarf varúðar við gjöf beta-blokka hjá astmasjúklingum. Ef astmasjúklingur notar beta<sub>2</sub> örva (í töfluformi eða til innöndunar) skal fylgjast með skammtinum af beta<sub>2</sub> örvanum þegar meðferð með metóprólóli er hafin og hann aukinn ef nauðsyn krefur. Metóprólól forðatöflur hafa áhrif á beta<sub>2</sub> viðtaka í minna mæli en venjulegar töflur sem innihalda beta<sub>1</sub> sértæka beta-blokka.

Metóprólól gæti dregið úr áhrifum meðferðar við sykursýki og dulið einkenni of lágs blóðsykurs. Hættan á truflunum í kolvetnaefnaskiptum eða duldu einkennum lágs blóðsykurs er minni við notkun metóprólól forðataflna en við notkun beta<sub>1</sub> sértækra blokka í formi venjulegra taflna og marktækt minni en við notkun ósértækra beta-blokka.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta gáttaslegla leiðslutruflanir versnað í tengslum við meðferð með metóprólóli (hugsanlega gáttasleglarof).

Metóprólól getur aukið einkenni sjúkdóma í útæðum vegna blóðþrýstingslækkandi áhrifa sinna.

Þegar metóprólóli er ávísað sjúklingum með krómfíklaæxli, verður að nota alfablokka áður en meðferð er hafin og meðan á metóprólól meðferð stendur.

Hjá sjúklingum með Prinzmetal hjartaöng skal gæta varúðar við notkun beta<sub>1</sub> sértækra lyfja.

Metóprólól meðferð getur hugsanlega dulið einkenni ofstarfsemi skjaldkirtils.

Fyrir skurðaðgerð skal upplýsa svæfingarlækninn um að sjúklingurinn taki beta-blokka. Ekki er ráðlagt að hætta meðferð með beta-blokka meðan á skurðaðgerðinni stendur.

Meðferð með beta-blokka má ekki hætta skyndilega. Ef hætta á meðferð skal, ef unnt er gera það smám saman á a.m.k. tveim vikum og á þeim tíma helminga skammta smám saman þar til lægsta skammti er náð, sem er hálf forðatafla af lægsta styrk, þ.e. 11,875 mg af metóprólólsúkkínati (sem samsvarar 12,5 mg af metóprólóltartati). Lokaskammtinn skal nota í a.m.k. fjóra daga áður en meðferð er endanlega hætt. Ef einkenni koma fram hjá sjúklingi, skal lækka skammta hægar. Ef töku beta-blokka er skyndilega hætt getur það valdið versnun langvarandi hjartabilunar og einnig aukið hættu á hjartadrepum og skyndidauða.

Eins og á við um aðra beta-blokka, getur metóprólól einnig aukið bæði næmi fyrir ofnæmisvökum og alvarleika bráðaofnæmisviðbragða. Meðferð með adrenalíni hefur ekki alltaf þau áhrif sem sóst er eftir við meðferð hjá einstaklingum sem fá beta-blokka (sjá kafla 4.5).

Beta-blokkar geta framkallað psoriasis eða valdið því að hann versni.

Enn liggja ekki fyrir nægileg gögn varðandi notkun metóprólóls hjá sjúklingum með hjartabilun og eftirfarandi undirliggjandi þætti:

- Hvikula hjartbilun (NYHA IV)
- Brátt hjartadrep eða hvikula hjartaöng síðastliðna 28 daga.
- Skerta nýrnastarfsemi.
- Skerta lifrarástarfsemi.
- Sjúklingar eldri en 80 ára.
- Sjúklingar yngri en 40 ára.
- Sjúkdóma í hjartalokum af blóðaflfræðilegri þýðingu.
- Hjartavöðvakvilla með útstreymishindrun.
- Í hjartaadgerð eða eftir slíka adgerð, innan fjögurra mánaða áður en meðferð með metóprólólsúkkínati er hafin.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

*Lyfhrifamilliverkanir:*

Ef adrenergir taugahnoða-blokkar (sympathetic ganglion blocking substances) eru gefnir samhliða öðrum beta-blokkum (t.d. augndropum) eða MAO-hemlum, skal hafa náið eftirlit með ástandi sjúklings.

Ef hætta á samhliða meðferð með klónidíni, skal hætta notkun beta-blokka nokkrum dögum fyrr.

Ef metóprólól er gefið samhliða kalsíumgangaloka af verapamíl- og diltíazemgerð, eða lyfjum gegn hjartsláttartruflunum, skal fylgjast náið með öllum gerðum af skerðingu samdráttarhæfni (inotropic effect) hjartans og hjartsláttartíðninni (chronotropic effect). Ekki má gefa sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokka kalsíumgangaloka af verapamílgerð í bláæð.

Lyf gegn hjartsláttartruflunum í flokki I: Lyf gegn hjartsláttartruflunum í flokki I og betaviðtakablokkar hafa frekari áhrif til skerðingar á samdráttarhæfni hjartans sem getur valdið alvarlegum blóðaflfræðilegum aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli. Samsetninguna ætti einnig að forðast ef um heilkenni sjúks sínushnúts er að ræða og sjúklegar gáttaslegla leiðslutruflanir. Milliverkunin er greinilegust fyrir dísópyramíð.

Svæfingalyf til innöndunar geta aukið áhrif er valda hægslætti hjá sjúklingum sem fá meðferð með beta-blokkum.

Metóprólól getur aukið áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja sem notuð eru samhliða.

Ef metóprólól og noradrenalín, adrenalín eða önnur adrenvirk lyf eru gefin samhliða, gæti blóðþrýstingur aukist marktækt.

Veruleg lækkun getur orðið á hjartsláttartíðni og leiðni hjartans ef metóprólól er gefið samhliða reserpíni, alfa-metyldópa, klónidíni, gúanfacíni og hjartaglykósíðum.

Sjúklingar í samhliða meðferð með öðrum beta adrenvirkum hemlum (t.d. tímólól augndropum) þurfa að vera undir nákvæmu lækniseftirliti.

Metóprólólsúkkínat getur dregið úr einkennum blóðsykurslækkunar, einkum hraðtakti. Beta viðtaka blokkar geta hindrað losun insúlíns hjá sjúklingum með sykursýki af tegund II. Blóðsykur skal mæla reglulega og sykursýkismeðferðin aðlöguð (insúlín og sykursýkislyf til inntöku) samkvæmt því.

Samhliða notkun indómetasíns eða annarra lyfja er hindra nýmyndun prostaglandína geta dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum beta-blokkanna.

Þegar adrenalín er við ákveðnar aðstæður gefið sjúklingum í meðferð með beta-blokkum, hafa beta-blokkar með sértæk áhrif á hjarta verulega minni áhrif á leiðréttingu blóðþrýstings en ósértækir beta-blokkar.

Áhrif adrenalíns við meðferð bráðaofnæmisviðbragða geta veikst hjá sjúklingum sem fá beta-blokka (sjá einnig kafla 4.4).

#### *Lyfjahvarfamilliverkanir:*

Lyf sem örva eða hindra ensím geta haft áhrif á þéttni metóprólóls í plasma. Rifampicín lækkar þéttni metóprólóls í plasma, en címetidín, alkóhól og hýdralazín gætu hugsanlega aukið þéttni metóprólóls í plasma. Metaprolol er umbrotið, einkum en ekki eingöngu, af lifrarensíminu cýtókróm (CYP) 2D6 (sjá einnig kafla 5.2). Efni sem hindra CYP 2D6, t.d. sértækir serótónínendurupptökumhemlar (SSRI) svo sem paroxetín, flúoxetín og sertralín, dífenhýdramín, hýdroxýklórókín, celcoxib, terbínafín, geðrofslyf (t.d. klórprómazín, tríflúprómazín, klórprotixen) og hugsanlega einnig própafenón geta aukið þéttni metóprólóls í plasma.

Einnig hefur verið greint frá hindrandi áhrifum amíódaróns og kínidíns (lyf gegn hjartsláttartruflunum) á CYP 2D6.

Úthreinsun annarra lyfja getur hugsanlega skerast af völdum metóprólóls (t.d. lídókaíns).

## **4.6 Meðganga og brjóstgjöf**

### *Meðganga:*

Þar sem ekki liggja fyrir fullnægjandi samanburðarrannsóknir á notkun metóprólóls hjá þunguðum konum, skal aðeins nota metóprólól á meðgöngu ef ávinningur móður vegur þyngra en áhættan fyrir fóstur/fósturvísi.

Beta-bokkar draga úr flæði um fylgju og geta valdið fósturdauða og fæðingu fyrir tímann. Vaxtarskerðing í legi hefur komið fram eftir langtímameðferð hjá þunguðum konum með vægan til miðlungi alvarlegan háþrýsting. Greint hefur verið frá fæðingum sem dregist hafa á langinn og hægslætti hjá fóstri og nýbura af völdum beta-blokka. Einnig hefur verið greint frá of lágum blóðsykri, láþrýstingi, hækkuðu bilirúbíni í blóði og skertum viðbrögðum við súrefnisskortri hjá nýburum. Meðferð með metóprólóli skal hætt 48-72 klst. fyrir áætlaðan fæðingardag. Ef þetta er ekki mögulegt, skal fylgjast með einkennum beta-blokkunar (t.d. truflunum í hjarta og lungum) hjá nýburanum í 48-72 klst. eftir fæðingu.

Hugsanleg vansköpunarvaldandi áhrif hafa ekki komið fram af völdum beta-blokka hjá dýrum, en skert flæði um naflastreng, vaxtarskerðing, skert beinmyndun og aukin fjöldi dauðsfalla fyrir og eftir fæðingu.

*Brjóstagjöf:*

Þéttni metóprólóls í brjóstamjólk er um það bil þrisvar sinnum hærri en þéttni í plasma hjá móður. Jafnvel þó hættan á aukaverkunum hjá brjóstmylkingnum virðist vera lítil eftir gjöf ráðlagðra skammta af lyfinu (nema hjá einstaklingum með skert umbrot), skal fylgjast með einkennum beta-blokkunar hjá brjóstmylkingum.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Metoprolol Actavis hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingurinn skal fylgjast með því hvaða áhrif metóprólól hefur á hann/hana áður en ekið er eða stjórnað vélum, þar sem svimi og þreyta geta hugsanlega komið fram meðan á metóprólól meðferð stendur. Þessi áhrif geta hugsanlega aukist ef um samhliða notkun áfengis eða annarra lyfja er að ræða.

#### **4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir hafa yfirleitt verið vægar og skammvinnar. Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum annað hvort í klínískum rannsóknum eða við klíníska notkun, einkum metóprólótartrat taflna. Í mörgum tilvikum hafa orsakatengsl við metóprólól ekki verið staðfest.

	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 $< 1/1.000$ )	Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
Blóð og eitlar					Blóðflagnafæð, hvítkornafæð.
Innkirtlar				Versnun dulinnar sykursýki.	
Efnaskipti og næring			Þyngdaraukning.		
Geðræn vandamál			Þunglyndi, einbeitingar- skortur, syfja eða svefnleysi, martraðir.	Taugaveiklun, kvíði.	Gleymaska eða minnisskerðing, rugl, ofskynjanir, persónuleika- breytingar (t.d. skapsveiflur).
Taugakerfi		Svimi, höfuðverkur.	Náladofi.		
Augu				Sjóntruflanir, þurrkur eða erting í augum, tárubólga.	
Eyru og völundarhús					Eyrnasuð, heyrnarvandamál.
Hjarta		Hægsláttur, truflanir á jafnvægi (örsjaldan í tengslum við yfirliði), hjartsláttarónot.	Tímabundin versnun einkenna hjartabilunar, gáttasleglarof af fyrstu gráðu, brjóstverkur.	Starfræn einkenni frá hjarta, hjartsláttar- truflanir, leiðslutruflanir.	
Æðar	Verulegt blóðþrýstingsfall og réttstöðu lágþrýstingur, örsjaldan ásamt yfirliði.	Kuldi á höndum og fótum.			Drep hjá sjúklingum með verulegar truflanir í útlægum æðum fyrir meðferð, versnun heltikasta eða Raynauds heilkenni.
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		Mæði við áreynslu.	Berkjukrampar.	Nefslímubólga.	
Meltingarfæri		Ógleði, kviðverkir, niðurgangur, alvarleg hægðatregða.	Uppköst.	Munnþurrkur.	Bragðtruflanir.
Lifur og gall				Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa.	Lifrabólga.

Húð og undirhúð			Útbrot (ofsakláði er líkist psóríasis og hrörnunar húðfleiður (dystrophic cutaneous lesions)), aukin svitamyndun.	Hármissir.	Ljósæmisviðbrögð, versnun psóríasis, ný einkenni psóríasis, breytingar í húð er líkjast psóríasis.
Stoðkerfi og stoðvefur			Vöðvakrampar.		Liðbólga, slappleiki í vöðvum.
Æxlunarfæri og brjóst				Getuleysi og önnur kynlífsvandamál, Peyronies sjúkdómur.	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta.		Bjúgur.		

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni:

Ofskömmun metóprólól getur valdið alvarlegum lágþrýstingi, gúlshægslætti, gáttasleglarofi, hjartabilun, hjartalosti, hjartastoppi, berkjukrampa, skertri meðvitund (jafnvel dáí), ógleði, uppköstum eða bláma.

Einkennin geta versnað við samhliða notkun áfengis, blóðþrýstingslækkandi lyfja, kínídíns eða barbitúrata.

Fyrstu einkenni ofskömmunar koma fram innan 20 mín. til 2 klst. eftir töku lyfsins.

### Meðferð:

Lyfjakol, magatæming ef nauðsyn krefur. Ef um er að ræða alvarlegan lágþrýsting, hægslátt eða hættu á hjartabilun, skal gefa sjúklingnum beta<sub>1</sub>-örva (t.d. prenalteról) í bláæð á 2-5 mínútna fresti eða sem stöðugt innrennsli þar til viðunandi verkun fæst. Ef sérhæfður beta<sub>1</sub>-örvi er ekki fyrir hendi, má nota dópamín. Einnig má gefa atrópínsúlfat (0,5 - 2,0 mg í bláæð) til þess að blokka vagustaugina.

Ef viðunandi verkun næst ekki, má nota önnur adrenvirk lyf, t.d. dóbútamín eða noradrenalín.

Einnig má gefa sjúklingnum 1-10 mg af glúkagoni. Nauðsynlegt getur verið að nota gangráð. Sjúklingnum má gefa beta<sub>2</sub>-örva í bláæð til að fyrirbyggja berkjukrampa.

Athugið! Skammtarnir sem þarf til þess að meðhöndla ofskömmun eru mun hærri heldur en venjulegir ráðlagðir skammtar þar sem beta-blokkinn hefur blokkað beta-viðtakana.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Beta-blokkar, sérhæfðir, ATC flokkur: C 07 AB 02

Metóprólól er beta<sub>1</sub>-sérhæfður beta-blokki, sem þýðir að metóprólól blokkar beta<sub>1</sub>-viðtaka í hjarta við miklu lægri skammta en þarf til að blokka beta<sub>2</sub>-viðtaka.

Metóprólól hefur ómarktæk stöðugleika aukandi áhrif á himnur og enga örvandi virkni.

Metóprólól minnkar eða hamlar örvandi áhrif katekólamína (sem einkum losna við andlegt og líkamlegt álag) á hjarta. Þannig dregur metóprólól úr hraðtakti, hjartaútfalli, hjartasamdrætti og blóðþrýstingi.

Plasmaþéttni og áhrif ( $\beta_1$ -blokkun) metóprólólsúkkínats forðataflna dreifist jafnar yfir ákveðið tímabil dagsins en hjá venjulegum töflum sem innihalda  $\beta_1$ -sérhæfðan blokka.

Þar sem plasmaþéttni er stöðug, er klínísk  $\beta_1$ -sérhæfni betri en fæst með venjulegum töflum sem innihalda  $\beta_1$ -sérhæfðan blokka. Auk þess er hættu á aukaverkunum tengdum hámarksplasmaþéttni lyfsins í lágmarki (t.d. hægum hjartslætti og máttleysi í útlimum).

Ef nauðsyn krefur má gefa sjúklingum með einkenni lungnateppu metóprólól ásamt  $\beta_2$ -örva.

#### *Verkun á hjartabilun*

Í MERIT-HF rannsókninni (3.991 sjúklingur í NYHA flokki II-IV, minnkað útstreymisbrot  $\leq 40\%$ ), þar sem metóprólól var notað ásamt hefðbundinni meðferð við hjartabilun, kom fram t.d. lækkun á heildardánartíðni. Dauðsföll (án tillits til ástæðu) í metóprólól hópnum voru 145 (7,2% fyrir hvert sjúklingaár við eftirfylgni) á móti 217 (11,0%) í lyfleysuhópnum, með hlutfallslega áhættu 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

## **5.2 Lyfjahlvörf**

#### *Frásog og dreifing:*

Metóprólól frásogast að fullu eftir inntöku. Vegna mikilla umbrota við fyrstu umferð um lifur er almennt aðgengi metóprólóls eftir stakan skammt til inntöku um 50%.

Aðgengi forðataflnanna er um 20-30% minna en fyrir venjulegar töflur. Aðeins lítill hluti metóprólóls (u.þ.b. 5-10%) binst próteinum í plasma.

Hver metóprólólsúkkínat forðatafla inniheldur fjölda kúlna með breyttan losunarhraða sem innihalda metóprólólsúkkínat. Hver kúla er húðuð með fjölliðuhimnu sem stjórnar losunarhraða metóprólóls.

Forðatafla sundrast hratt eftir inntöku og við það dreifast kúlurnar með breytta losunarhraðann um meltingarveginn og losa metóprólól stöðugt á 20 klst. tímabili. Eftir einn dagsskammt, nær hámarksþéttni metóprólóls í plasma u.þ.b. tvöfaldri lágmarksþéttni.

#### *Umbrot og brotthvarf:*

Metóprólól er umbrotið með oxun í lifur. Aðalumbrotsefnin þrjú sem þekkt eru hafa ekki reynst hafa nein klínískt marktækt  $\beta$ -blokkandi áhrif.

Metóprólól er umbrotið aðallega, en ekki eingöngu fyrir tilstilli lifrærensímsins cytókróm (CYP) 2D6. Vegna fjölbreytileika á CYP 2D6 geninu, er umbrotshraði einstaklingsbundinn. Þéttni í plasma verður hærri og umbrot hægari hjá einstaklingum með skert umbrot (u.þ.b. 7-8% einstaklinga) en hjá einstaklingum með öflug umbrot. Þéttni í plasma er hinsvegar stöðug og jöfn hjá einstaklingunum.

Meira en 95% af innteknum skammti er skilinn út í þvagi. Um 5% af skammtinum eru skilin út í óbreyttu formi; í stöku tilvikum allt að 30%. Brotthvarfshelmingunartími metóprólóls í plasma er að meðaltali 3,5 klst. (á bilinu 1 til 9 klst.). Heildarúthreinsun er um 1 l/mín.

Lyfjahlvörf breytast ekki marktækt hjá öldruðum samanborið við yngri einstaklinga.

Almennt aðgengi og brotthvarf metóprólóls er eðlilegt hjá sjúklingum með nýrnabilun.

Brotthvarf umbrotsefna er hins vegar hægara en venjulega. Marktæk uppsöfnum umbrotsefna sást hjá sjúklingum með gauklasíunarhraða minni en 5 ml/mín.

Þessi uppsöfnun umbrotsefna eykur ekki  $\beta$ -blokkandi áhrif metóprólóls.

Sjúklingar með skorpulifur geta fundið fyrir auknu aðgengi metóprólóls og skerðingu á heildarúthreinsun. Þessi aukning í útsetningu hefur þó aðeins klínísku þýðingu hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi eða portæðarhjáveitu. Heildarúthreinsun hjá sjúklingum með portæðarhjáveitu er um 0,3 l/mín. og AUC gildi allt að 6 sinnum hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engar forklínískar upplýsingar aðrar en þær sem þegar hafa komið fram í öðrum köflum samantektarinnar liggja fyrir.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:  
Örkristallaður sellulósi  
Metýlsellulósi  
Maíssterkja  
Glýceról  
Etýlsellulósi  
Magnesíumsterat  
Töfluhúð:  
Hýprómellósi  
Örkristallaður sellulósi  
Makrógólsterat  
Títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

24 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning (PVC-PE-PVDC/ál)  
Pakkningastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 og 100 forðatöflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

23,75 mg: **IS/1/07/060/01**  
47,5 mg: **IS/1/07/060/02**  
95 mg: **IS/1/07/060/03**  
190 mg: **IS/1/07/060/04**

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. október 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

30. október 2008