

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

Seloken 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller: metoprololtartrat 1 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Supraventrikulära takyarytmier
- Profylax och behandling av myokardischemi, takyarytmier och smärta vid misstänkt eller säkerställd akut hjärtinfarkt

4.2 Dosering och administreringsätt

Parenteral administrering av Seloken skall övervakas av erfaren personal där noggrann kontroll av blodtryck och EKG kan ske och där resurser för återupplivning finns tillgängliga.

Supraventrikulära takyarytmier: Initialt ges upp till 5 mg (= 5 ml) intravenöst med en hastighet av 1-2 mg/minut. Denna dos kan därefter upprepas med 5 minuters intervall tills tillfredsställande resultat uppnås. Vanligtvis är en total dos av 10-15 mg (= 10-15 ml) tillräcklig. Som maximal intravenös dos rekommenderas 20 mg (= 20 ml).

Profylax och behandling av myokardischemi, takyarytmier och smärta vid misstänkt eller säkerställd akut hjärtinfarkt: 5 mg (= 5 ml) ges akut intravenöst. Dosen kan upprepas med minst 2 minuters mellanrum mellan injektionerna och maximaldos är 15 mg (= 15 ml). 15 minuter efter sista injektion ges 50 mg metoprololtartrat peroralt var 6:e timme i två dygn. För fortsatt behandling (peroralt) ges Seloken tabletter eller Seloken ZOC depottabletter.

För information om när behandling inte ska ges, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationshastigheten påverkas i ringa grad av njurfunktionen och dosjustering behövs därför ej vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vanligtvis kan metoprolol ges i samma dos till patienter med levercirros som till patienter med normal leverfunktion. Endast vid tecken på mycket gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. shunt-opererade patienter) bör en reduktion av dosen övervägas.

Äldre

Ingen dosjustering behövs.

Pediatrik population

Erfarenhet vid behandling av barn med Seloken är begränsad.

4.3 Kontraindikationer

- Kardiogen chock
- Sjuk sinusknuta (såvida det inte finns en permanent pacemaker)
- AV-block av grad II och III
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotension) och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med beta-receptoragonism
- Symtomgivande bradykardi eller hypotension. Metoprolol ska inte ges till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt med hjärtfrekvens <45 slag/minut, P-Q intervall >0,24 sekunder eller systoliskt blodtryck <100 mm Hg
- Vid behandling av supraventrikulära takyarytmier bör Seloken ej ges intravenöst till patienter med ett systoliskt blodtryck understigande 110 mm Hg
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot
- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra beta-blockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravenös administrering av verapamil ska inte ges till patienter som behandlas med beta-blockerare.

Vid behandling av patienter med misstänkt eller säkerställd hjärtinfarkt bör patientens hemodynamiska status kontrolleras noggrant efter varje given dos. Pågående behandling bör avbrytas om patientens dyspné eller kallsvettning förvärras.

Metoprolol kan förvärra symtomen vid perifer kärlsjukdom t.ex. Claudicatio intermittens. Gravyt nedsatt njurfunktion. Svåra, akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidosis. Kombinationsbehandling med digitalis.

Seloken bör ej ges till patienter med latent eller manifest hjärtinsufficiens utan samtidig behandling av denna.

Hos patienter med Prinzmetals angina kan antalet och omfattningen av angina-anfall öka, vilket beror på alfa-receptormedierad sammandragning av kranskärlen. Icke selektiva beta-blockerare skall därför inte användas för dessa patienter. beta₁-selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet.

Vid bronkialastma eller andra kroniskt obstruktiva lungsjukdomar skall adekvat bronkodilaterande terapi ges samtidigt. Eventuellt kan dosen av beta₂-stimulerare behöva ökas.

Behandling med Seloken kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med icke selektiva beta-receptorblockerare.

I enstaka fall kan en befintlig måttlig störning i AV-överledningstid förvärras (eventuellt ledande till AV-block).

Behandling med beta-blockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion.

Om Seloken ges till patient med feokromocytom bör man överväga behandling med alfa-blockerare.

Eventuellt utsättande av Seloken bör om möjligt ske successivt under 2 veckor, eftersom anginabesvär annars kan förvärras med risk för hjärtinfarkt.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på Seloken. Det rekommenderas inte att sätta ut beta-blockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi. Akut

insättning av metoprolol i hög dos hos patienter som genomgår icke-kardiell kirurgi ska undvikas eftersom det har satts i samband med bradykardi, hypotoni och stroke inklusive dödsfall hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Den andra eller tredje dosen ska inte ges om hjärtfrekvensen är <40 slag/min, det systoliska blodtrycket är <90 mmHg och P-Q intervall är >0,26 sekunder.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metoprolol är ett CYP2D6-substrat. Läkemedel som hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på hämmare av CYP2D6 är kinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralín, celecoxib, propafenon och difenhydramin. Vid insättande av dessa läkemedel hos patienter som behandlas med Seloken kan dosen Seloken behöva sänkas

Följande kombinationer med Seloken bör undvikas:

Barbitursyraderivat: Barbiturater (undersökt för pentobarbital) inducerar metabolismen av metoprolol genom enzyminduktion.

Propafenon: När propafenon insattes på fyra patienter, som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2-5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i försök på åtta friska försökspersoner. Interaktionen beror sannolikt på att propafenon, likt kinidin, hämmar metabolismen av metoprolol via cytokrom P450 2 D6. Kombinationen torde vara svårhanterlig eftersom propafenon dessutom har betareceptorblockerande egenskaper.

Verapamil: I kombination med beta-receptorblockerare (har beskrivits för atenolol, propranolol och pindolol) kan verapamil framkalla bradykardi och blodtrycksfall. Verapamil och beta-blockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion.

Följande kombinationer med Seloken kan kräva dosanpassning:

Amiodaron: En fallrapport talar för att patienter behandlade med amiodaron kan få uttalad sinusbradykardi när de samtidigt behandlas med metoprolol. Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar) vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Klass I-antiarytmika: Klass I-antiarytmika och beta-receptorblockerande medel har additiva negativt inotropa effekter vilket kan resultera i allvarliga hemodynamiska biverkningar hos patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Kombinationen bör även undvikas vid "sick sinus syndrom" och patologisk AV-ledning. Interaktionen är bäst dokumenterad för disopyramid.

Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel (NSAID): Antiflogistika av NSAID-typ motverkar den antihypertensiva effekten av beta-receptorblockerande medel. Det är främst indometacin som har studerats. Denna interaktion tycks inte förekomma med sulindak. I en studie avseende diklofenak har ingen sådan interaktion kunnat påvisas.

Difenhydramin: Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP 2 D6. Samtidigt förstärks metoprolols effekter.

Digitalisglykosider: Digitalisglykosider i förbindelse med betareceptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Diltiazem: Diltiazem och beta-receptorblockerare har additiva hämmande effekter på AV-överledning och sinusknutefunktion. Uttalad bradykardi har observerats (kasuistik) vid kombinationsbehandling med diltiazem.

Epinefrin: Ett tiotal rapporter finns om uttalad hypertension och bradykardi hos patienter behandlade med icke-selektiva beta-receptorblockerare (bl a pindolol och propranolol) som tillförts epinefrin (adrenalin). Dessa kliniska observationer har bekräftats i studier på friska försökspersoner. Det har även föreslagits att epinefrin som tillsats till lokalanestetika kan utlösa dessa reaktioner vid intravasal administrering. Risken torde vara avsevärt mindre med kardioselektiva beta-receptorblockerare.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen. Beta-receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

Kinidin: Kinidin hämmar metabolismen av metoprolol hos sk snabba hydroxylerare (drygt 90% i Sverige) med kraftigt stegrade plasmahalter och ökad beta-blockad som följd. Motsvarande interaktion torde kunna förekomma med andra beta-blockerare som metaboliseras av samma enzym (cytokrom P450 2 D6).

Klonidin: Den hypertensiva reaktionen vid plötslig utsättning av klonidin kan förstärkas av beta-blockerare. Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska beta-blockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

Rifampicin: Rifampicin kan inducera metabolismen av metoprolol med sänkta plasmahalter som följd.

Patienter som behandlas samtidigt med metoprolol och andra beta-receptorblockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann uppsikt. Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter, som behandlas med beta-receptorblockerare. Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får beta-blockerare. Plasmakoncentrationen av metoprolol kan stiga vid samtidig administrering av cimetidin eller hydralazin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Seloken ska ges under graviditet och amning endast om det är absolut nödvändigt. I allmänhet reducerar beta-receptorblockerare placentas perfusion vilket är associerat med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och förtidig födsel. Därför rekommenderar man lämplig övervakning av gravida kvinnor som behandlas med metoprolol samt deras foster. Beta-receptorblockerare kan ge upphov till bradykardi hos fostret och det nyfödda barnet. Under sista trimestern och i samband med partus bör därför dessa preparat förskrivas med beaktande av ovanstående. Seloken bör gradvis utsättas 48-72 timmar före beräknad förlossning. Om detta inte är möjligt bör det nyfödda barnet övervakas under 48-72 timmar post partum för tecken och symtom på betablockad (t.ex. hjärt- och lungkomplikationer).

Amning

Metoprolol koncentreras i bröstmjolk i en mängd som ungefär motsvarar tre gånger den som funnits i moderns plasma. Risken för skadliga reaktioner på det ammande barnet verkar vara låg vid intag av terapeutiska doser av läkemedlet. Det ammade barnet bör dock observeras angående tecken på betablockad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

-

4.8 Biverkningar

Biverkningar förekommer hos ca 10% av patienterna och är oftast dosrelaterade.

Biverkningar, relaterade till all användning av metoprolol redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Hjärtat

<i>Vanliga</i>	Bradykardi, palpitationer.
<i>Mindre vanliga</i>	Bröstsmärtor, övergående försämring av hjärtsvikt, kardiogen shock hos patienter med akut myokardiell infarkt.
<i>Sällsynta</i>	Förlängd AV-överledningstid, hjärtarytmier.

Blodet och lymfsystemet

<i>Sällsynta</i>	Trombocytopeni.
------------------	-----------------

Centrala och perifera nervsystemet

<i>Vanliga</i>	Yrsel, huvudvärk.
<i>Mindre vanliga</i>	Parestesier.

Ögon

<i>Sällsynta</i>	Synstörningar, torra och/eller irriterade ögon.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Konjunktivit.

Öron och balansorgan

<i>Sällsynta</i>	Tinnitus.
------------------	-----------

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

<i>Vanliga</i>	Andfåddhet vid ansträngning.
<i>Mindre vanliga</i>	Bronkospasm hos patienter med bronkialastma eller astmabesvär.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Rinit.

Magtarmkanalen

<i>Vanliga</i>	Buksmärtor, illamående, kräkningar, diarré, förstoppning.
<i>Sällsynta</i>	Smakförändringar.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Muntorrhet.

Hud och subkutan vävnad

<i>Mindre vanliga</i>	Överkänslighetsreaktion från huden.
<i>Sällsynta</i>	Förvärrad psoriasis, fotosensitivitet, hyperhidros, håravfall.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

<i>Ingen känd frekvens</i>	Muskelkramper. Artralgi.
----------------------------	--------------------------

Blodkärl

<i>Vanliga</i>	Perifer kyla i extremiteter.
<i>Sällsynta</i>	Synkope.
<i>Ingen känd frekvens</i>	Gangrän hos patienter med svår perifer kärlsjukdom.

Allmänna symptom och/eller symtom vid administreringsstället

<i>Mycket vanliga</i>	Trötthet.
<i>Mindre vanliga</i>	Ödem, viktökning.

Lever och gallvägar

<i>Sällsynta</i>	Transaminasstegring.
------------------	----------------------

Ingen känd frekvens Hepatit.

Reproduktionsorgan
och bröstkörtel

Sällsynta Reversibel libidostörning.

Psykiska störningar

Mindre vanliga Depressioner, mardrömmar, sömnstörningar.

Sällsynta Minnesstörningar, konfusion, hallucinationer, nervositet, oro.

Ingen känd frekvens Nedsatt koncentrationsförmåga.

Vid intravenös administrering kan Seloken i enstaka fall förorsaka en kliniskt signifikant blodtryckssänkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

7,5 g till vuxen gav letal intoxikation. 100 mg till 5-åring gav efter ventrikeltömning inga symtom. 450 mg till 12-åring samt 1,4 g till vuxen gav måttlig, 2,5 g till vuxen gav allvarlig, 7,5 g till vuxen gav mycket allvarlig intoxikation.

Symtom

Hjärt-kärlsymtomen är viktigast, men i vissa fall, speciellt hos barn och ungdomar, kan CNS-symtom och andningsdepression dominera. Bradykardi, AV-block I-III, QT-förlängning (enstaka fall), asystoli, blodtrycksfall, dålig perifer genomblödning, hjärtinkompensation, kardiogen chock.

Andningsdepression, apné. Övrigt: Trötthet, omtöckning, medvetlöshet, finvågig tremor, kramper, svettningar, parestesier, bronkospasm, illamående, kräkningar, eventuellt oesofagusspasm, hypoglykemi (särskilt hos barn) eller hyperglykemi, hyperkalemi. Njurpåverkan. Övergående myastent syndrom. Samtidigt intag av alkohol, antihypertensiva läkemedel, kinidin eller barbiturater kan förvärra patientens tillstånd. De första tecknen på överdosering kan ses 20 minuter till 2 timmar efter intag.

Behandling

Vård bör ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.

Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsrubbningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock som ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös infusion av glukagon), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av α_1 -receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca^{2+} kan också övervägas.

Intubation och respiratorbehandling bör ske på mycket vid indikation. Eventuellt pacemaker. Vid cirkulationsstillestånd i samband med överdosering kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Intravenös behandling med metoprolol vid akut hjärtinfarkt ger en reduktion av bröstsmärtan samt en lägre incidens av förmaksflimmer/-fladder. Tidigt insatt behandling (inom 24 timmar efter symtomdebut) bidrar till en begränsning av hjärtinfarktens utveckling och storlek. Behandlingsnyttan ökar ju tidigare behandlingen påbörjas.

Vid paroxysmal förmakstakykardi och förmaksflimmer/-fladder uppnås en minskning av kammarfrekvensen.

Metoprolol (Seloken) är en β_1 -sektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats β_1 -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka β_2 -receptorer i perifera kärl och bronker. Vid ökande dos kan dock β_1 -selektiviteten minska.

Metoprolol saknar beta-stimulerande effekt och har ringa membranstabiliserande effekt. β -receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärl dilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva β -blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med β_2 -receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva β -blockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t.ex. takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och blodsockernivåns återgång till det normala sker snabbare än för icke selektiva β -receptorblockerare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med β -blockerande effekt av klinisk betydelse. Halveringstiden i plasma är 3-5 timmar. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5%, resterande dos i form av metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Metoprolol har prövats kliniskt i mycket stor omfattning. Relevant information för förskrivaren återfinns i övriga delar av produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glasampull:

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Seloken injektionsvätska 1 mg/ml har pH ca 6.

6.2 Inkompatibiliteter

Seloken injektionsvätska 1 mg/ml motsvarande upp till 40 mg metoprolol, kan sättas till 1000 ml av följande infusionslösningar: Natriumklorid 9 mg/ml, Mannitol 150 mg/ml, Glukos 100 mg/ml, Glukos 50 mg/ml, Fruktos 200 mg/ml, Invertos 100 mg/ml, Ringer, Ringer-Glukos, Ringer-Acetat. Se även avsnitt 6.3.

Macrodex är inte lämpligt att blanda med Seloken.

6.3 Hållbarhet

Glasampull: 5 år

Spädd injektionsvätska bör användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampull, 5x5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej relevant.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB

151 85 Södertälje

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glasampull: 41601

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Glasampull: 2009-06-18/2012-10-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-16