

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Seloken® 1 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää metoprololitartraattia 1 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön injektioneste ampullissa, joka on valmistettu kirkkaasta, värittömästä borosilikaattilasista (Ph. Eur. ja USP type I vaatimukset täyttävä).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sydämen rytmihäiriöt, mukaan lukien erityisesti supraventrikulaariset takyarytmiat. Todettu tai epäilty sydäninfarkti.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimoon (i.v.)

Sydämen rytmihäiriöt

Aluksi annetaan jopa 5 mg laskimoon nopeudella 1-2 mg/min. Annos voidaan uusia 5 minuutin välein, kunnes tyydyttävä vaste on saavutettu. Yleensä riittävä vaste saavutetaan 10-15 mg:n (10-15 ml) kokonaisannoksella. Yli 20 mg:n annokset eivät todennäköisesti lisää terapeuttista hyötyä.

Sydäninfarkti

Akuutin infarktin hoito:

Metoprololia tulee antaa laskimoon niin pian kuin mahdollista akuutin sydäninfarktin oireiden havaitsemisesta.

Hoito tulee antaa sydänyksikössä tai vastaavassa paikassa heti, kun potilaan hemodynaaminen tila on vakaa. Aluksi annetaan kolme 5 mg:n bolusinjeksiota (3 ampullia) 2 minuutin välein potilaan hemodynaaminen tila huomioiden (ks. 4.3 ja 4.4).

Potilaille, jotka sietävät koko laskimonsisäisen annoksen (15 mg), aloitetaan metoprololitablettihoito 50 mg neljästi vuorokaudessa tai vastaava annos pitkävaikutteista metoprololia (Seloken ZOC) 15 minuuttia viimeisen laskimonsisäisen injektion jälkeen. Hoitoa jatketaan 2 vuorokautta. Ylläpito-hoidossa annos on 100 mg metoprololitartraattia 2 kertaa päivässä (aamulla ja illalla) tai 190 mg pitkävaikutteista metoprololia (Seloken ZOC) kerran päivässä.

Potilaille, jotka eivät siedä koko laskimonsisäistä annosta (15 mg), tulee suun kautta otettava metoprololihoito aloittaa varovaisesti pienemmällä annoksella.

Heikentynyt munuaistentoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Heikentynyt maksan toiminta

Annoksen muuttaminen maksakirroosin takia ei yleensä ole tarpeen, koska metoprololi sitoutuu vain vähän proteiineihin (5-10 %). Vakavassa maksan vajaatoiminnassa annoksen alentamista on harkittava.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Metoprololin käytöstä lapsille on rajoitetusti kokemuksia.

4.3 Vasta-aiheet

II ja III asteen eteis-kammiokatkos; potilaat, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkoedeema, hypoperfuusio tai hypotensio) ja potilaat, joilla on jatkuva tai jaksottainen lihassupistuksen voimaan vaikuttava hoito (beetareseptoriagonismi); selvä kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia, sairas sinus -oireyhtymä (ellei käytössä ole pysyvä tahdistin), kardiogeeninen sokki; vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.

Metoprololia ei tule antaa epäillyn akuutin sydäninfarktin yhteydessä, jos pulssi on alle 45 lyöntiä minuutissa, PQ -aika on > 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine <100 mmHg.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille beetasalpaajille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon (i.v.) verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä. Metoprololia ei pidä antaa laskimoon (i.v.) potilaille, jotka käyttävät verapamiilia tai diltiatseemia.

Beetasalpaajia on annettava astmaatikoille varoen. Jos astmaatikko käyttää samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletteina tai inhalaatioina) ja aloittaa metoprololi-hoidon, beeta₂-agonistin annos tulee tarkistaa ja tarvittaessa suurentaa.

Metoprololi voi heikentää diabeteksen hoitotasapainoa ja peittää hypoglykemian oireita, mutta metoprololihoiton aiheuttamina nämä ovat epätodennäköisempiä kuin epäselektiivisiä beetasalpaajia käytettäessä.

Sydämen vajaatoimintaa tulee hoitaa ennen metoprololilääkitystä ja sen aikana.

Häiriö eteis-kammiojohtumisessa pahenee hyvin harvoin (mahdollinen eteis-kammiokatkos). Jos potilaalle kehittyy lisääntyvästi bradykardiaa, tulee metoprololiannosta pienentää tai lopettaa hoito asteittain.

Metoprololi saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita, mikä johtuu sen verenpainetta alentavasta vaikutuksesta.

Kun metoprololia määrätään feokromosytoomapotilaalle, tulee potilaan käyttää samanaikaisesti alfasalpaajaa.

Beetasalpaajahoido voi peittää tyreotoksikoosin oireita.

Beetasalpaajat voivat pahentaa psoriasista tai aiheuttaa sen puhkeamisen.

Ennen leikkausta nukutuslääkärille tulee ilmoittaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa.

Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella. Lukuun ottamatta sydänleikkaukseen tulevia potilaita, tulee välttää suuriannoksisen metoprololihoiton äkillistä aloittamista, koska siihen liittyy bradykardiaa, hypotensiota ja aivohalvauksia. Ne voivat johtaa kuolemaan, jos potilaalla on suuri kardiovaskulaaririski.

Beetasalpaajia käyttävissä potilaissa saattaa anafylaktinen sokki ilmetä tavallista voimakkaampana. Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua terapeuttista vaikutusta beetasalpaajia käyttävillä potilailla.

Tapauksissa, jolloin potilaan systolinen verenpaine on alle 100 mmHg, metoprololia voidaan antaa vain laskimoon erityistä varovaisuutta noudattaen, koska tällöin on olemassa riski, että metoprololi saattaa edelleen alentaa verenpainetta (esim. potilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä).

Hoidettaessa potilaita, joilla on epäilty tai varmistettu sydäninfarkti, tulee potilaan hemodynaamista tilaa tarkoin seurata kaikkien kolmen 5 mg:n suuruisen laskimoon annetun annoksen jälkeen.

Toista tai kolmatta annosta ei tule antaa, jos pulssi on < 40 lyöntiä minuutissa, systolinen verenpaine on < 90 mmHg ja PQ aika on > 0,26 sekuntia, tai jos dyspnea tai kylmä hikoilu pahenevat.

Seloken sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset:

Metoprololi on CYP2D6-isoentsyymin metabolinen substraatti. CYP2D6-isoentsyymin välityksellä metaboloituvat tai sen toimintaa estävät lääkeaineet voivat vaikuttaa metoprololin pitoisuuteen plasmassa. Näitä ovat mm. eräät rytmihäiriölääkkeet (esim. flekainidi, amiodaroni, kinidiini, propafenoni), difenhydramiini (antihistamiini), simetidiini (H₂-reseptoriantagonisti), eräät serotoniinin takaisinoton estäjät (esim. paroksetiini, fluoksetiini, sertraliini), monet trisykliset mielialalääkkeet, monet neuroleptit, COX-2:n estäjä selekoksibi sekä terbinafiini.

Rifampisiini saattaa vähentää ja alkoholi sekä hydralatsiini saattavat nostaa metoprololipitoisuutta plasmassa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset:

Jos potilas käyttää samanaikaisesti sympaattisen hermoston salpaajia, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAO:n estäjiä, tulee hänen tilaansa tarkkailla huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinilääkitys keskeytetään, tulee beetasalpaajalääkitys silloin lopettaa useita päiviä aikaisemmin.

Mahdollisia negatiivisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia tulee tarkkailla huolellisesti, kun metoprololia annetaan yhdessä verapamiilin tai diltiatseemin tyyppisten kalsiuminestäjien tai rytmihäiriölääkkeiden kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei tule antaa laskimoon verapamiilin tyyppisiä kalsiuminestäjiä.

Beetasalpaajat voivat lisätä antiarytmisten lääkkeiden (esim. kinidiinin ja amiodaronin) negatiivisia inotrooppisia ja dromotrooppisia vaikutuksia.

Digitalisglykosidit yhdistettynä beetasalpaajiin voivat pidentää AV-johtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardiaa.

Beetasalpaajia käyttävillä potilailla inhaloitavat anesteetit lisäävät niiden sydämen toimintaa hidastavaa vaikutusta.

Samanaikainen käyttö indometasiinin tai muun prostaglandiinisynteesin estäjän kanssa saattaa vähentää beetasalpaajien antihypertensiivistä tehoa.

Adrenaliinihoito ei aina anna odotettua vaikutusta beetasalpaajia käyttäville potilaille. Kun adrenaliinia annetaan beetasalpaajaa käyttävälle potilaalle tietyissä olosuhteissa, kardioselektiiviset beetasalpaajat vaikuttavat verenpaineen säätelyyn huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Oraalisten sokeritautilääkkeiden annostusta täytyy mahdollisesti muuttaa, jos potilas käyttää beetasalpaajaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kuten useimpia lääkkeitä, ei myöskään metoprololia tule käyttää raskauden ja imetyksen aikana ellei sitä katsota välttämättömäksi. Kuten kaikki verenpainelääkkeet, saattavat myös beetasalpaajat aiheuttaa haittavaikutuksia (esim. bradykardiaa) sikiölle, vastasyntyneelle ja imeväiselle. Beetasalpaajat yleisesti vähentävät istukan perfuusiota, johon liittyy kasvun hidastuminen, kohdunsisäinen kuolema, keskenmeno ja liian aikainen synnytys. Tämän vuoksi suositellaan sopivaa äidin ja sikiön seuranta raskaina oleville naisille, joita hoidetaan metoprololilla.

Metoprololia erittyy äidinmaitoon, mutta normaaleja terapeuttisia annoksia käytettäessä sillä ei todennäköisesti ole vaikutusta lapseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan tulee tietää ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, miten metoprololi vaikuttaa häneen, koska metoprololihoidon aikana voi ilmaantua huimausta ja väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Seuraavassa lueteltuja haittatahtumia on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa tai kliinisessä käytössä. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä metoprololiin ei ole varmistettu.

Haittatahtumien esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

Sydän	
Yleiset	bradykardia, sydämen tykytys
Melko harvinaiset	sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, sydänperäinen sokki potilailla, joilla on akuutti sydäninfarkti*, I asteen eteis-kammiokatkos, turvotus, prekordiaaliset kivut
Harvinaiset	Sydämen toimintahäiriöt, sydämen rytmihäiriöt
Verisuonisto	
Yleiset	tasapainohäiriöt (joihin joissakin yksittäistapauksissa liittyy pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat
Hyvin harvinaiset	kuoliot potilailla, joilla on ennen hoitoa ollut vakavia ääreisverenkierron häiriöitä
Hermosto	
Hyvin yleiset	väsymys
Yleiset	huimaus, päänsärky
Melko harvinaiset	parestesiat, lihaskouristukset
Hyvin harvinaiset	makuhäiriöt
Ruuansulatuselimistö	
Yleiset	pahoinvointi, vatsakivut, ripuli, ummetus

Melko harvinaiset	oksentelu
Harvinaiset	suun kuivuus
Veri ja imukudos	
Hyvin harvinaiset	trombosytopenia
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin harvinaiset	artralgia
Maksa ja sappi	
Harvinaiset	poikkeavuudet maksan toimintakokeen arvoissa
Hyvin harvinaiset	maksatulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Melko harvinaiset	painon nousu
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinaiset	masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset
Harvinaiset	hermostuneisuus, jännittyneisyys, impotenssi ja muut seksuaaliset häiriöt
Hyvin harvinaiset	muistamattomuus tai muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset	hengenahdistus rasiuksessa
Melko harvinaiset	bronkospasmi
Harvinaiset	riniitti
Silmät	
Harvinaiset	näköhäiriöt, silmien kuivuminen tai ärtyminen, konjunktiviitti
Kuulo ja tasapainoelin	
Hyvin harvinaiset	korvien soiminen
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinaiset	ihottuma (psoriaasityyppinen urtikaria ja dystrofiset iholeesiot), lisääntynyt hikoilu
Harvinaiset	hiustenlähtö
Hyvin harvinaiset	valoyliherkkyys, psoriaasin paheneminen

*Lumelääkkeeseen verrattuna 0,4 % yleisempi tutkimuksessa, johon osallistui 46 000 akuuttia sydäninfarktia sairastavaa potilasta. Sydänperäisen sokin yleisyys oli 2,3 % metoprololiryhmässä ja 1,9 % lumelääkeryhmässä tutkimuksen alaryhmän potilailla, joiden sokki riski -indeksi oli matala. Sokki riski -indeksi perustui absoluuttiseen sokin riskiin kullakin yksittäisellä potilaalla ja se saatiin iästä, sukupuolesta, aikaviiveestä, Killip-luokasta, verenpaineesta, sydämen sykkeestä, EKG-poikkeavuudesta ja aiemmin todetusta hypertensiosta. Matalan sokkiriskin potilasryhmä vastaa potilaita, joille metoprololia suositellaan käytettäväksi akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla hypotensio, sydämen vajaatoiminta, bradykardia, bradyarytmia,

sydämen johtumishäiriöt ja bronkospasmi.

Hoito

Potilasta pitää hoitaa laitoksessa, jossa voidaan toteuttaa tarvittava tukihoido, tarkkailu ja valvonta.

Atropiinia, lisämunuaisia stimuloivia lääkkeitä tai tahdistinta käytetään bradykardian ja johtumishäiriöiden hoitoon.

Hypotensiota, sydämen akuuttia vajaatoimintaa ja sokkia hoidetaan sopivalla volyyminlisäyksellä, glukagoni-injektiolla (ja tarvittaessa sen jälkeen glukagoni-infuusiolla laskimoon), antamalla laskimoon lisämunuaisia stimuloivaa lääkettä, kuten dobutamiinia, ja kun tilaan liittyy verisuonien laajenemista, annetaan lisäksi annetaan alfa 1-reseptorien agonistia. Myös Ca^{2+} :n antoa laskimoon voidaan harkita.

Bronkospasmi voidaan yleensä kumota keuhkoputkia laajentavalla lääkkeellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat; ATC-koodi: C07AB02.

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli metoprololi salpaa beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan beeta₂-reseptorien salpaamiseen.

Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabilisoiva vaikutus eikä sillä ole osittaista agonistivaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydämeen kohdistuvaa agonistista vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttivolyymin ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta.

Jos endogeeniset adrenaliinipitoisuudet ovat suuret, metoprololi vaikuttaa verenpaineen säätelyyn vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Tarvittaessa metoprololia voidaan antaa yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on obstruktiivisen keuhkosairauden oireita. Kun metoprololia annetaan terapeuttisina annoksina yhdessä beeta₂-agonistin kanssa, metoprololi vaikuttaa beeta₂-välitteiseen bronkodilataatioon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololin vaikutus insuliinin vapautumiseen ja hiilihydraattimetaboliaan on pienempi kuin epäselektiivisten beetasalpaajien.

Metoprololihoito vaikuttaa vähemmän hypoglykemian aiheuttamiin sydän- ja verisuonireaktioihin kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa jonkin verran lisätä triglyseridien määrää ja vähentää vapaita rasvahappoja veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen pienentymistä, vaikkakin vähemmän kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Useita vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot pienenevät merkittävästi metoprololihoiton jälkeen.

Elämänlaatu pysyy ennallaan tai parantuu metoprololihoiton aikana.

Elämänlaadun on todettu parantuvan hoidettaessa metoprololilla potilaita sydäninfarktin jälkeen.

Lievää tai kohtalaista hypertensiota sairastavilla potilailla metoprololin on todettu vähentävän sydänsairauksista johtuvaa kuoleman riskiä pääasiassa siksi, että kardiovaskulaarikuoleman, fataalin ja ei-fataalin sydäninfarktin sekä aivohalvauksen riski vähenee.

Vaikutus sydämen rytmiin

Jos potilaalla ilmenee supraventrikulaarista takykardiaa tai eteisvärinää sekä kammiolisälyöntejä, metoprololia voidaan käyttää pulssin säätelyyn.

Vaikutus sydäninfarktiin

Jos potilaalla on epäilty tai todettu sydäninfarkti, metoprololi vähentää kuolleisuutta pääasiassa siksi, että äkkikuoleman riski vähenee. Tämän vaikutuksen oletetaan johtuvan metoprololin kammiorytmiä estävästä vaikutuksesta. Kammiövärinää estävän vaikutuksen uskotaan perustuvan kahteen mekanismiin. Metoprololi vaikuttaa vagukseen aivotasolla ja sen kautta sydämen sähköiseen stabiiliteettiin. Lisäksi metoprololi vähentää sympatikuksen iskeemistä vaikutusta, jolloin supistuvuus, syketaajuus ja verenpaine muuttuvat suotuisasti. Sekä varhainen että myöhäinen interventio vähentää jo ennestään jotakin sydänsairautta potevien riskipotilaiden ja diabetes mellitus -potilaiden kuolleisuutta.

Metoprololin on myös todettu vähentävän ei-fataalien infarktien uusiutumisen riskiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Laskimoon annetun injektion jälkeen metoprololi jakautuu nopeasti 5-10 minuutissa.

Pitoisuudet plasmassa nousevat lineaarisesti suhteessa annettuun annokseen välillä 5-20 mg.

Metoprololista sitoutuu plasmaproteiineihin vain pieni osa: noin 5-10 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien kautta. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu kliinisesti merkitsevää beetasalpaavaa vaikutusta.

Yli 95 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana, yksittäisissä tapauksissa jopa 30 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 3,5 tuntia (ääriarvot 1 ja 9 tuntia). Kokonaispuhdistumanopeus on noin 1 litra/min.

Metoprololin farmakokinetiikka vanhusten elimistössä ei poikkea merkitsevästi siitä, mitä on havaittu tutkittaessa nuorempia potilaita. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä metoprololin systeeminen hyötyosuus ja eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien erittyminen sen sijaan on tavallista vähäisempää. Merkittäviä metaboliittikertymiä on todettu, kun on tutkittu potilaita, joiden glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittikertymä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpaavaa vaikutusta.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska vain pieni osa metoprololista sitoutuu proteiineihin. Jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen oikovirtaus, metoprololin hyötyosuus saattaa kuitenkin lisääntyä ja kokonaispuhdistuma vähentyä. Portokavaalianastomoosipotilaiden elimistössä metoprololin kokonaispuhdistuma on noin 0,3 litraa/min ja AUC-arvot noin kuusi kertaa suuremmat kuin terveillä henkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkitseviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Metoprololitartraatti injektioneste 1 mg/ml ei sovi sekoitettavaksi Macrodexin kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

Laimennettu injektioneste tulee käyttää 12 tunnin sisällä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

5 x 5 ml:n väritön borosilikaattilasiampulli (vastaa Ph. Eur. tyyppin I lasia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Seloken injektioneste on tarkoitettu käytettäväksi laimentamattomana. 40 ml injektionestettä (8 ampullia), joka vastaa 40 mg metoprololitartraattia, voidaan kuitenkin sekoittaa 1 000 ml:aan seuraavia infuusioliuoksia: natriumkloridi 0,9 %, mannitoli 150 mg/ml, glukoosi 100 mg/ml, glukoosi 50 mg/ml, fruktoosi 200 mg/ml, inverttoosi 100 mg/ml, Ringer, Ringer-glukoosi, Ringer-asetatti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co.
Cork
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9889

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.2.1989/6.2.1995/29.4.2004/29.7.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Seloken® 1 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 1 mg metoprololtartrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös injektionsvätska i ampuller av klart, färglöst borosilikatglas (uppfyller Ph.Eur.- och USP type 1-krav).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rytmrubbningar, speciellt supraventrikulära takyarytmier.
Säkerställd eller misstänkt hjärtinfarkt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Intravenös användning (i.v.)

Rytmrubbningar

Initialt ges upp till 5 mg intravenöst med en hastighet om 1–2 mg/min. Denna dos kan upprepas med 5 minuters intervall tills tillfredsställande respons uppnåts. Vanligtvis är en total dos på 10–15 mg (10–15 ml) tillräcklig. Doser på över 20 mg ökar sannolikt inte den terapeutiska nyttan.

Hjärtinfarkt

Behandling av akut infarkt:

Metoprolol ska ges intravenöst så snart som möjligt efter att symtomen på akut hjärtinfarkt observerats.

Behandlingen ska ges vid hjärtenhet eller motsvarande genast när patientens hemodynamiska tillstånd har stabiliserats. Initialt ges tre bolusinjektioner på 5 mg (3 ampuller) med 2 minuters intervall med beaktande av patientens hemodynamiska status (se avsnitten 4.3 och 4.4).

För de patienter som tolererar hela den intravenösa dosen (15 mg) inleds behandling med metoprolol-tabletter 50 mg 4 gånger per dag eller motsvarande dos av långverkande metoprolol (Seloken ZOC) 15 minuter efter den sista intravenösa injektionen. Denna behandling fortsätter i 2 dagar.

Dosen vid underhållsbehandling är 100 mg metoprololtartrat 2 gånger per dag (morgon och kväll) eller 190 mg långverkande metoprolol (Seloken ZOC) en gång per dag.

För de patienter som inte tolererar hela den intravenösa dosen (15 mg) ska behandlingen med oralt metoprolol inledas försiktigt med en lägre dos.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering på grund av levercirros är vanligtvis inte nödvändigt, eftersom metoprolol binds till proteiner endast i liten grad (5–10 %). Vid allvarlig leverinsufficiens ska en dosminskning övervägas.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändigt.

Pediatrisk population

Det finns begränsad erfarenhet av användning av metoprolol hos barn.

4.3 Kontraindikationer

Atrioventrikulärt block (AV-block) av grad II och III; patienter med obehandlad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni) och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop behandling (betareceptoragonism); uttalad, kliniskt signifikant sinusbradykardi, sjuk sinusknuta (såvida inte patienten har en permanent pacemaker), kardiogen chock; svår perifer cirkulationsrubbing.

Metoprolol ska inte ges vid misstänkt akut hjärtinfarkt om pulsen är < 45 slag/minut, PQ-intervallet är > 0,24 sekunder eller om det systoliska blodtrycket är < 100 mmHg.

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra betablockerare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte administreras intravenöst (i.v.) till patienter som får betablockerare. Metoprolol ska inte administreras intravenöst (i.v.) till patienter som använder verapamil eller diltiazem.

Betablockerare ska ges till astmatiker med försiktighet. Om en astmatiker använder en beta₂-agonist (i form av tabletter eller inhalation) och samtidigt inleder behandling med metoprolol ska dosen av beta₂-agonisten kontrolleras och vid behov ökas.

Metoprolol kan försämra glukoskontrollen vid diabetes och dölja symtom på hypoglykemi, men dessa effekter är mindre sannolika med metoprolol än vid behandling med icke-selektiva betablockerare.

Hjärtsvikt ska behandlas före och under behandling med metoprolol.

I mycket sällsynta fall kan en befintlig störning i den atrioventrikulära överledningstiden förvärras (eventuellt med AV-block som resultat).

Om bradykardin förvärras ska metoprololdosen minskas eller behandlingen sättas ut stegvis.

Den antihypertensiva effekten av metoprolol kan leda till att symtomen på perifera cirkulationsrubbingar ökar.

När metoprolol ordinerats till patienter med feokromocytom ska patienterna samtidigt använda en alfablockerare.

Behandling med betablockerare kan dölja symtom på tyreotoxikos.

Betablockerare kan förvärra eller utlösa psoriasis.

Inför en operation ska narkosläkaren informeras om att patienten får behandling med en betablockerare. Det rekommenderas inte att betablockerarbehandlingen sätts ut inför det kirurgiska

ingreppet. Med undantag av patienter som ska genomgå hjärtoperation ska akut insättning av metoprolol i höga doser undvikas, eftersom det är förknippat med bradykardi, hypotoni och stroke. Dessa kan leda till dödsfall om patienten har stora kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter som använder betablockerare kan uppvisa en kraftigare anafylaktisk chock än normalt. Behandling med adrenalin ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt hos patienter som använder betablockerare.

I fall där patientens systoliska blodtryck ligger under 100 mmHg kan metoprolol ges intravenöst endast med särskild försiktighet på grund av risken för ytterligare blodtryckssänkning (t.ex. hos patienter med rytmrubbningar).

Vid behandling av patienter med misstänkt eller säkerställd hjärtinfarkt ska patientens hemodynamiska status kontrolleras noggrant efter var och en av de tre intravenösa doserna om 5 mg.

Den andra eller tredje dosen ska inte ges om pulsen är < 40 slag/minut, det systoliska blodtrycket är < 90 mmHg och PQ-intervallet är > 0,26 sekunder, eller om patientens dyspné eller kallsvettning förvärras.

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

Farmakokinetiska interaktioner:

Metoprolol är ett metabolt substrat till isoenzymet CYP2D6. Läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 eller hämmar detta isoenzym kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol. Exempel på sådana läkemedel är vissa antiarytmika (t.ex. flekainid, amiodaron, kinidin, propafenon), difenhydramin (antihistamin), cimetidin (H₂-receptorantagonist), vissa serotoninåterupptagshämmare (t.ex. paroxetin, fluoxetin, sertralín), många tricykliska antidepressiva, många neuroleptika, COX-2-hämmaren celecoxib samt terbinafin.

Rifampicin kan minska metoprololkoncentrationen i plasma, medan alkohol och hydralazin kan öka den.

Farmakodynamiska interaktioner:

Patienter som samtidigt får behandling med läkemedel som blockerar det sympatiska nervsystemet, andra betablockerare (t.ex. ögondroppar) eller MAO-hämmare ska hållas under noggrann övervakning.

Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska betablockeraren sättas ut flera dagar före klonidin.

Om metoprolol ges i kombination med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp eller med antiarytmika ska patienten övervakas noga för eventuella negativa inotropa och kronotropa effekter. Kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte administreras intravenöst till patienter som använder betablockerare.

Betablockerare kan öka de negativa inotropa och dromotropa effekterna av antiarytmika (t.ex. kinidin och amiodaron).

Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten av betablockerare hos patienter som får

behandling med sådana.

Samtidig användning av indometacin eller någon annan prostaglandinsynteshämmare kan minska den antihypertensiva effekten av betablockerare.

Behandling med adrenalin ger inte alltid förväntad effekt hos patienter som använder betablockerare. När adrenalin under vissa omständigheter ges till en patient som använder betablockerare kommer kardioselektiva betablockerare att påverka regleringen av blodtrycket avsevärt mindre än icke-selektiva betablockerare.

Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som använder betablockerare.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

I likhet med de flesta läkemedel skall också metoprolol användas under graviditet och amning endast då det är absolut nödvändigt. Liksom alla antihypertensiva läkemedel kan också betablockerare orsaka biverkningar (t.ex. bradykardi) hos foster, nyfödda och ammade barn. Betablockerare minskar generellt placentaperfusionen, vilket är associerat med tillväxthämning, intrauterin död, missfall och förtidig födsel. Därför rekommenderas lämplig övervakning av gravida kvinnor som får behandling med metoprolol samt av deras foster.

Metoprolol utsöndras i bröstmjolk men vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna bör vara medvetna om vilken inverkan metoprolol har på dem innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och trötthet kan uppkomma under metoprololbehandlingen.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna har vanligtvis varit lindriga och övergående. Nedan listade biverkningar har förekommit i kliniska studier eller i klinisk användning. I många fall har ett orsakssamband med metoprolol inte fastställts.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: 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 ($< 1/10\ 000$ inklusive enstaka rapporter).

Hjärtat	
Vanliga	bradykardi, palpitationer
Mindre vanliga	tillfälligt förvärrade symtom på hjärtsvikt, kardiogen chock hos patienter med akut hjärtinfarkt*, AV-block av grad I, ödem, prekordiala smärtor
Sällsynta	störningar i hjärtfunktionen, rytmrubbningar
Blodkärl	
Vanliga	balansrubbningar (i vissa enskilda fall förenade med synkope), kalla händer och fötter
Mycket sällsynta	nekros hos patienter som före behandlingen haft allvarliga perifera cirkulationsrubbningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	yrsel, huvudvärk
Mindre vanliga	parestesier, muskelkramper
Mycket sällsynta	dysgeusi
Magtarmkanalen	
Vanliga	illamående, buksmärtor, diarré, förstoppning
Mindre vanliga	kräkningar

Sällsynta	muntorrhet
Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	trombocytopeni
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket sällsynta	artralgi
Lever och gallvägar	
Sällsynta	avvikande resultat i leverfunktionstester
Mycket sällsynta	hepatit
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	viktökning
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	depression, försämrad koncentrationsförmåga, somnolens eller insomni, mardrömmar
Sällsynta	nervositet, oro, impotens och andra sexuella störningar
Mycket sällsynta	amnesi eller försämrat minne, förvirring, hallucinationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	dyspné vid ansträngning
Mindre vanliga	bronkospasm
Sällsynta	rinit
Ögon	
Sällsynta	synrubbningar, torra eller irriterade ögon, konjunktivit
Öron och balansorgan	
Mycket sällsynta	tinnitus
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning
Sällsynta	alopeci
Mycket sällsynta	fotosensitivitet, förvärrad psoriasis

*0,4 % vanligare jämfört med placebo i en studie med 46 000 patienter med akut hjärtinfarkt. Frekvensen av kardiogen chock var 2,3 % i metoprololgruppen och 1,9 % i placebogruppen hos patienter i studiens subgrupp, vilka hade ett lågt riskindex för chock. Riskindexet baserades på den absoluta risken för chock hos varje enskild patient, härlett från ålder, kön, tidfördröjning, Killip-klass, blodtryck, hjärtfrekvens, EKG-avvikelser och tidigare konstaterad hypertoni. Patientgruppen med låg risk för chock motsvarar patienterna som rekommenderas metoprolol för behandling av akut hjärtinfarkt.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering kan vara hypotoni, hjärtsvikt, bradykardi, bradyarytmi, retledningsstörningar i hjärtat och bronkospasm.

Behandling

Patienten ska vårdas på en enhet som kan erbjuda lämplig understödande behandling, övervakning och tillsyn.

Atropin, läkemedel som stimulerar binjurarna eller pacemaker ska användas för behandling av bradykardi och reledningsstörningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös glukagoninfusion), intravenös administrering av läkemedel som stimulerar binjurarna, såsom dobutamin, med tillägg av en alfa-1-receptoragonist i händelse av vasodilatation. Intravenös administrering av Ca^{2+} kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Metoprolol är en beta₁-sektiv betablockerare, vilket innebär att metoprolol blockerar beta₁-receptorer i betydligt lägre doser än de som behövs för att blockera beta₂-receptorer.

Metoprolol har en obetydlig membranstabiliserande effekt och saknar partiell agonisteffekt.

Metoprolol minskar eller blockerar den agonistiska effekt som katekolaminer (frigörs särskilt i samband med fysisk och psykisk ansträngning) har på hjärtat. Metoprolol minskar den pulsökning och ökning av hjärtats minutvolym och kontraktioner som en plötslig ökning av mängden katekolaminer vanligtvis orsakar. Dessutom sänker det ett förhöjt blodtryck.

Om de endogena adrenalinhalterna är höga kommer metoprolol att inverka mindre på regleringen av blodtrycket än icke-selektiva betablockerare.

Vid behov kan metoprolol administreras samtidigt med en beta₂-agonist till patienter som uppvisar symptom på obstruktiv lungsjukdom. När metoprolol ges i terapeutiska doser samtidigt med en beta₂-agonist kommer metoprolol att påverka den beta₂-medierade bronkdilatationen i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Metoprolols effekt på insulinfrisättning och kolhydratmetabolism är mindre än den som icke-selektiva betablockerare utövar.

Metoprolol påverkar de kardiovaskulära reaktionerna vid hypoglykemi i mindre utsträckning än icke-selektiva betablockerare.

Korttidsstudier har visat att metoprolol i viss mån kan öka triglyceridhalten och minska halten av fria fettsyror i blodet. I vissa fall har en lätt minskning av HDL observerats, även om denna varit mindre markant än vid användning av icke-selektiva betablockerare. I en långtidsstudie som pågick flera år minskade total kolesterol betydligt efter behandling med metoprolol.

Under behandling med metoprolol förbättras livskvaliteten eller förblir på samma nivå som förut. Livskvaliteten har visat sig förbättras då patienter fått behandling med metoprolol efter hjärtinfarkt.

Metoprolol har konstaterats minska risken för död till följd av hjärtsjukdom hos patienter med lindrig eller måttlig hypertoni. Detta beror huvudsakligen på en minskad risk för kardiovaskulär död, fatala och icke-fatala hjärtinfarkter samt stroke.

Inverkan på hjärtrytmen

Metoprolol kan användas för reglering av pulsen hos patienter som utvecklat supraventrikulär takykardi eller förmaksflimmer samt ventrikulära extrasystolier.

Inverkan på hjärtinfarkt

Vid misstänkt eller konstaterad hjärtinfarkt minskar metoprolol dödligheten främst genom en minskad risk för plötslig död. Denna effekt antas bero på metoprolols förmåga att förhindra ventrikulära arytmier. Den förebyggande effekten mot ventrikelflimmer antas basera sig på två olika mekanismer. Metoprolol inverkar på vagusnerven på hjärnnivå och därigenom på hjärtats elektriska stabilitet. Dessutom minskar metoprolol den ischemiska effekten hos sympatikus, vilket leder till en positiv förändring i kontraktilitet, hjärtfrekvens och blodtryck. Behandlingen minskar dödligheten hos riskpatienter med någon befintlig hjärtsjukdom och hos patienter med diabetes mellitus, såväl vid tidig som vid sen intervention.

Metoprolol har också konstaterats minska risken för recidiv av icke-fatala infarkter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter en intravenös injektion distribueras metoprolol snabbt, på 5–10 minuter.

Koncentrationerna i plasma ökar linjärt i förhållande till den administrerade dosen i intervallet 5–20 mg.

Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidation i levern, huvudsakligen av isoenzymet CYP2D6. De tre kända huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt.

Över 95 % av en peroral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen, i enstaka fall upp till 30 %, utsöndras i oförändrad form. Eliminationshalveringstiden för metoprolol i plasma är i genomsnitt 3,5 timmar (extremvärdena är 1 respektive 9 timmar). Totalclearance är cirka 1 liter/min.

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre skiljer sig inte signifikant från den som observerats hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol är normala hos patienter med nedsatt njurfunktion. Metaboliterna elimineras däremot långsammare än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliterna har observerats hos patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 5 ml/min. En sådan ackumulering av metaboliterna förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt.

Eftersom endast en liten del av metoprolol binds till plasmaproteiner har nedsatt leverfunktion ingen betydande inverkan på metoprolols farmakokinetik. Hos patienter med gravt levercirros och portokaval shunt kan biotillgängligheten för metoprolol dock öka och totalclearance minska. Totalclearance hos patienter med porta-cava-anastomos är cirka 0,3 liter/min och AUC-värdena cirka 6 gånger högre än hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga signifikanta fynd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Metoprololtartrat injektionsvätska 1 mg/ml är inte lämplig att blanda med Macrodex.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Utspädd injektionsvätska ska användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 x 5 ml ampull av färglöst borosilikatglas (motsvarar Ph.Eur. typ 1-glas).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Seloken injektionsvätska är avsedd att användas utspädd. 40 ml injektionsvätska (8 ampuller), motsvarande 40 mg metoprololtartrat, kan dock blandas i 1 000 ml av följande infusionslösningar: natriumklorid 0,9 %, 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.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co.
Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9889

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.2.1989/6.2.1995/29.4.2004/29.7.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.03.2022