

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seloken 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder metoprololtartrat 50 mg

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 17,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert: Hvite til gråhvite, runde med diameter på 8 mm, med delestrek og merket A/BB på den ene siden. Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris. Akutt hjerteinfarkt. Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt. Arytmier, spesielt ved supraventrikulær takykardi, for reduksjon av ventrikkelfrekvensen ved atrieflimmer og ved ventrikulære ekstrasystoler. Symptomatisk ved tyreotoksikose. Migreneprofylakse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Individuell dosering og lavest mulig effektiv dose. Tablettene bør tas på tom mage.

Voksne

Hypertensjon

Startdose 100 mg pr. døgn. Lavere initialdose kan forsøkes. Ved behov kan dosen økes etter 1-3 uker og/eller kombinasjon med vasodilator eller diuretikum forsøkes. Effektivt doseområde er 100-200 mg pr. døgn fordelt på en eller to doser. Engangsdose bør gis om morgenen. Dosering en gang pr. døgn vil i likhet med andre betablokkere medføre større svingninger i plasmakonsentrasjonen, hvilket kan medføre forandringer i effekt og bivirkningsmønster.

Angina pectoris

Individuelt. Startdose 50 mg 2 ganger daglig første uke. Dosen kan deretter økes til 100 mg morgen og kveld. Vedlikeholdsdose: 100-200 mg pr. døgn.

Etter akutt hjerteinfarkt

Femten minutter etter siste injeksjon startes peroral behandling med 50 mg hver 6. time i 48 timer. Dersom full intravenøs dose ikke tolereres, innledes den perorale behandling med en lavere dose, f.eks. 25 mg hver 6. time i 48 timer. Vedlikeholdsdose etter akutt fase: Vanligvis 100 mg morgen og kveld.

Sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt

Startdose 50 mg morgen og kveld i 2-3 dager. Vedlikeholdsdose: 100 mg morgen og kveld (se også under akutt hjerteinfarkt).

Arytmier

100-200 mg/dag fordelt på 2-3 doser, ved behov kan dosen økes.

Symptomatisk ved tyreotoksikose

150-200 mg daglig fordelt på 3-4 doser. Ved behov kan dosen økes.

Migreneprofylakse

100-200 mg pr. dag fordelt på 2 doser.

Seponering

Seponering bør foregå langsomt. Ved brå seponering etter langvarig behandling kan kardiell overfølsomhet for adrenerg stimulering blant annet gi økt smerte og mulig infarktutvikling, særlig ved ischemisk hjertesykdom. Hos de fleste pasienter frarådes det å seponere før operasjon. Hjerterfunksjonen må overvåkes nøye og eventuelt vagus dominans korrigeres med 1-2 mg atropin intravenøst. Ønsker man å seponere bør dette om mulig foretas gradvis over 10-14 dager (med doser på 25 mg daglig de siste 6 dagene) og være gjennomført 48 timer før anestesi. Seponering kan medføre økt risiko for kardiale komplikasjoner inkl. plutselig død.

4.3 Kontraindikasjoner

- Sinusknutedysfunksjon (med mindre en permanent pacemaker er satt inn) eller AV-blokk grad II og III uten pacemaker.
- Ikke-kompenserbar hjertesvikt.
- Kardiogent sjokk.
- Ubehandlet feokromocytom.
- Alvorlig bradykardi.
- Alvorlig hypotensjon.
- Alvorlig perifer arteriell insuffisiens.
- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av betablokkere innebærer fare for å utløse eller forverre hjertesvikt og obstruktiv lungesykdom. Ved hjertesvikt må myokardiets kontraktilitet opprettholdes og svikten kompenseres. Pasienter med nedsatt kontraksjonskraft, særlig eldre, må undersøkes regelmessig med hensyn på utvikling av hjertesvikt. Betablokkere kan brukes med forsiktighet ved kompensert hjertesvikt. Betablokkere har negativ inotrop effekt, men påvirker ikke den positive inotrope effekten av digitalis. Ved hjerteblokk, grad I må betablokkere brukes med forsiktighet på grunn av sin negative effekt på overledningstid. Dosejustering må finne sted ved symptomgivende bradykardi.

Hos pasienter med Prinzmetals angina kan betablokkerbetinget demaskering av alfamediert koronar vasokonstriksjon føre til økt antall og hyppighet av anfall. Beta1-selektive blokkere kan brukes hos slike pasienter, men med størst mulig forsiktighet, da beta1-selektiviteten ikke er absolutt.

Beta1-selektive blokkere kan brukes med forsiktighet hos pasienter med obstruktiv lungesykdom. Økt luftveismotstand hos astmatikere kan ikke utelukkes. Hos pasienter som bruker beta2-agonister kan dosejustering være nødvendig. Ved økt luftveismotstand bør betablokkeren seponeres. Bronkospasme forårsaket av betablokkere kan vanligvis reverseres med en beta2-agonist (f.eks. terbutalin).

Forsiktighet må utvises ved ukontrollert eller vanskelig innstillbar diabetes mellitus. Betablokkere kan maskere tegn på hypoglykemi (takykardi og tremor). Beta1-selektive blokkere påvirker karbohydratmetabolismen i mindre grad enn ikke-selektive blokkere og det er derfor mindre sannsynlighet for forsinket normalisering av blodsukker etter hypoglykemi.

Betablokkere kan maskere tegn på tyreotoksikose, men tyreoidfunksjonsprøver endres ikke. Hos betablokkerte pasienter med anafylaktisk reaksjon på ulike allergener, kan den anafylaktiske reaksjonen forsterkes. Adrenalin i vanlige doser vil i slike tilfeller ikke alltid gi den ventede effekt.

Betablokkere kan forverre arteriell insuffisiens (sentral, perifer, Raynauds syndrom og claudicatio intermittens), psoriasis og Myasthenia gravis.

Forsiktighet bør utvises med metabolsk acidose.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med inhalasjonsanestetika eller kalsiumantagonister (se pkt. 4.5).

Seloken inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

Begrenset erfaring med bruk av metoprolol til barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Økt risiko for myokarddepresjon ved kombinasjon med klasse I antiarytmika (f.eks. disopyramid og kinidin) og amiodaron (klasse III antiarytmika).

Fare for uttalt bradykardi og hypotensjon ved kombinasjon med kalsiumantagonister med negativ inotrop effekt (f.eks. verapamil, diltiazem). Dette gjelder særlig hos pasienter med nedsatt ventrikkelfunksjon og/eller ledningsforstyrrelser. Ved overføring fra en kalsiumantagonist til en betablokker eller omvendt, må ny intravenøs terapi ikke startes før det er gått minst 48 timer etter seponering av tidligere behandling.

Samtidig behandling med kalsiumantagonister som er dihydropyridinderivater (f.eks. nifedipin) kan gi økt risiko for hypotensjon og kan føre til hjertesvikt hos pasienter med latent kardial insuffisiens.

Digitalisglykosider i kombinasjon med betablokkere kan øke atrioventrikular overledningstid og gi bradykardi.

Betablokkere kan gi økt risiko for hypoglykemi hos diabetikere og maskere symptomer på hypoglykemi som takykardi og tremor samt forsinke normaliseringen av blodsukker etter insulinindusert hypoglykemi, gjelder særlig ikke-selektive betablokkere. Dosejustering av perorale antidiabetika og insulin kan være nødvendig.

Forsiktighet må utvises ved generell anestesi av pasienter som bruker betablokkere. Betablokkere reduserer risikoen for arytmier ved anestesi, men kan føre til nedsettelse av den reflektoriske takykardi og øke risikoen for hypotensjon ved anestesi. Ved valg av anestetikum bør det velges et middel med minst mulig grad av negativ inotrop effekt. Hjerterfunksjonen må overvåkes nøye og eventuell bradykardi på grunn av vagusdominans korrigeres med intravenøs administrering av atropin, 1-2 mg intravenøst (seponering før kirurgisk inngrep, se pkt. 4.2).

Ved seponering hos pasienter som bruker både betablokkere og klonidin, må betablokkeren seponeres flere dager før klonidin seponeres. Dette for å minske den potensielle "rebound" hypertensive krise som følger av seponering av klonidin. Ved erstatning av klonidin med en betablokker er det tilsvarende viktig å seponere klonidin gradvis og starte med betablokkerbehandling flere dager etter at klonidin er seponert.

Samtidig behandling med kolinesterasehemmere kan gi økt risiko for bradykardi.

Samtidig behandling med alfastimulerende adrenergika kan gi økt risiko for blodtrykkssstigning (f.eks. fenylpropranolamin og adrenalin) mens samtidig behandling med betastimulerende adrenergika gir gjensidig redusert effekt (antidot effekt).

Samtidig bruk av enkelte prostaglandinsyntetasehemmere (NSAID) som f.eks. indometacin og ibuprofen kan redusere den blodtrykkssenkende effekten av betablokkere.

Steroider kan gi nedsatt blodtrykkssenkende effekt av betablokkere.

Samtidig bruk av ergotaminderivater kan gi økt risiko for vasospastiske reaksjoner hos enkelte pasienter.

Forsterket blodtrykksfall kan oppstå ved samtidig behandling med f.eks. alfablokkere, nitrater, antipsykotika (fentiazinderivater som f.eks. klorpromazin) og antidepressiva (trisykliske, og de fleste SSRI).

Metoprolol metaboliseres via CYP2D6, som også metaboliserer en rekke andre legemidler. Gitt samtidig kan disse kompetitivt påvirke hverandres metabolisme. Plasmakonsentrasjonen av metoprolol kan øke ved samtidig administrering av for eksempel antiarytmika, første generasjon antihistaminer, H2-blokkere, antidepressiva, antipsykotika og COX-2-hemmere. Plasmakonsentrasjonen av metoprolol kan reduseres av rifampicin og økes av alkohol og hydralazin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Generelt reduserer β -blokkere perfusjonen av placenta. Dette har vært assosiert med vekstreduksjon, intrauterin død, abort og prematur fødsel. Det anbefales derfor at gravide, som behandles med metoprolol, gjennomgår tilstrekkelig maternoføtal monitorering. Betablokkere har gitt opphav til økt fødselsvarighet og bradykardi hos foster og det nyfødte barnet. Videre er det sett hypoglykemi, hypotensjon, økt bilirubinemi samt hindret respons på anoksi hos den nyfødte. Hjerne og lungekomplikasjoner kan oppstå en tid etter partus. Barnet bør derfor overvåkes 48-72 timer etter fødsel, spesielt hvis betablokkere ikke har vært seponert 2-3 dager før fødsel. Betablokkere har ikke vist teratogene effekter i dyrestudier, men det er sett redusert navlestrom, redusert fostervekst, forsinket forbeining og økt føtal og postnatal dødelighet. Betablokkere skal bare brukes hvis fordelen av bruken oppveier risikoen for fosteret.

Amming

Metoprolol passerer over i morsmelk i konsentrasjoner som er tre ganger morens plasma. Det er mulig at barnet kan bli påvirket. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner. Pasienten bør informeres om at Seloken kan gi bivirkninger som svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, og at dette kan nedsette reaksjonsevnen.

4.8 Bivirkninger

Seloken tolereres godt, og bivirkninger er vanligvis milde og forbigående.

Følgende definisjon på frekvens er benyttet: Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$).

Hjertesykdommer	
Vanlige	Bradykardi, palpitasjoner
Mindre vanlige	Forbigående forverring av hjertesviktsymptomer, kardiogent sjokk hos pasienter med akutt hjerteinfarkt, AV blokk I
Sjeldne	Ledningsforstyrrelser, arytmier
Karsykdommer	
Vanlige	Posturale forstyrrelser (meget sjelden med synkope), kalde hender og føtter
Svært sjeldne	Gangren hos pasienter med kjent alvorlig perifer sirkulatorisk forstyrrelse
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige	Parestesier, muskelkramper, nedsatt konsentrasjon
Sjeldne	Hukommelsestap, hukommelsessvikt, smaksforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet
Mindre vanlige	Ødem, prekordial smerte
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	Depresjon, søvnforstyrrelser, mareritt
Sjeldne	Nervøsitet, engstelse, forvirring, hallusinasjoner
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme, magesmerter, diaré, forstoppelse
Mindre vanlige	Brekninger
Sjeldne	Munntørrehet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné ved anstrengelse
Mindre vanlige	Bronkospasme
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Utslett (som urticaria psoriasisform og dystrofiske hudlesjoner), økt svetting
Sjeldne	Hårtap, fotosensitivitetsreaksjoner, forverret psoriasis
Undersøkelser	
Mindre vanlig	Vektøkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Sjeldne	Trombocytopeni
Sykdommer i lever og galleveier	
Sjeldne	Avvik i leverfunksjonstester

Svært sjeldne	Hepatitt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Sjeldne	Impotens, seksuell dysfunksjon
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Sjeldne	Rhinitt
Øyesykdommer	
Sjeldne	Synsforstyrrelser, tørre og/eller irriterte øyne, konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	
Sjeldne	Øresus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Sjeldne	Artralgi

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer på overdose kan inkludere hypotensjon, hjertesvikt, bradykardi og bradyarytmi, forstyrrelse i hjertets ledningssystem og bronkospasme.

Behandling

Behandling bør utføres på en avdeling som kan utføre nødvendig støttende behandling, monitorering og overvåkning.

Dersom det ansees som nyttig kan ventrikkeltømming og/eller administrering av aktivt kull utføres.

Atropin, legemidler som stimulerer binyrebarken eller pacemaker for å behandle bradykardi og forstyrrelser i ledningssystemet.

Hypotensjon, akutt hjertesvikt og sjokk kan behandles med passende økning av volum, glukagoninjeksjon (etterfulgt av en intravenøs infusjon med glukagon, om nødvendig), injeksjon med legemiddel som stimulerer binyrebarken som f.eks. dobutamin med tillegg av α_1 -reseptoragonist dersom det foreligger vasodilatasjon. Intravenøs bruk av Ca^{2+} kan også vurderes.

Bronkospasme kan vanligvis reverseres med en bronkodilator.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Beta1-selektiv betablokker uten egenstimulerende effekt, ATC-kode: C07A B02

Virkningsmekanisme

Konkurrerende hemming av katekolaminer ved adrenerge betareseptorer i hjerte-kar systemet. Ved reduksjon av hjertefrekvens og kontraktilitet nedsettes hjertes arbeid og derved også oksygenbehovet.

Farmakodynamiske effekter

Metoprolol senker høyt blodtrykk både i stående og liggende stilling. En kortvarig (noen få timer) og klinisk ubetydelig økning i perifer resistens kan observeres etter iverksetting av behandling med metoprolol. Ved langvarig behandling kan total perifer resistens reduseres, på grunn av reversering av hypertrofi i arterielle motstandsårer. Langvarig antihypertensiv behandling med metoprolol har også vist seg å redusere venstre ventrikulære hypertrofi og forbedre venstre ventrikulære diastolisk funksjon og venstre ventrikulære fylling.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rask og fullstendig fra mage-tarmkanalen, maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 1-2 timer. Biologisk tilgjengelighet: ca. 40-50 %, ved gjentatt dosering opptil ca. 70 %, kan øke ved samtidig matinntak. Moderat førstepassasjemetabolisme (50 %).

Distribusjon

Hurtig til vev. Distribusjonsvolum: 5,6 l/kg. Proteinbinding: ca. 5-10 %.

Biotransformasjon

Oksidativ metabolisme i leveren hovedsakelig via CYP2D6. Tre hovedmetabolitter er identifisert, ingen av dem har klinisk betydning.

Eliminasjon

Halveringstid: Ca. 4 timer. Effektivitet betydelig lengre enn hva halveringstiden indikerer særlig ved hypertensjon. Utskillelse: Vesentlig gjennom nyrene, ca. 5 % uomdannet. Total clearancehastighet er ca. 1 liter/minutt.

Pasientfaktorer

Metoprolols farmakokinetiske egenskaper påvirkes ikke av alder. Den systemiske biotilgjengeligheten og eliminasjonen for metoprolol er uendret hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av dens lave proteinbinding, påvirkes metoprolols farmakokinetiske egenskaper lite av nedsatt leverfunksjon og dosereduksjon er normalt ikke nødvendig. Men hos pasienter med alvorlig levercirrhose og en porta-cava-shunt, kan biotilgjengeligheten for metoprolol øke og total clearance reduseres, og en reduksjon av dosen bør vurderes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, povidon, magnesiumstearat, natriumstivelseglykolat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastboks: 20 stk. Tablettene er pakket i hvit plastboks av polyetylen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke relevant.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

6194

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 1977
Dato for siste fornyelse: 11. januar 2002

10. OPPDATERINGSDATO

06.05.2022