REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metoprolol LPH 25 mg comprimate
Metoprolol LPH 50 mg comprimate
Metoprolol LPH 100 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Metoprolol LPH 25 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine tartrat de metoprolol 25 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 71,265 mg.

Metoprolol LPH 50 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine tartrat de metoprolol 50 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 142,53 mg

Metoprolol LPH 100 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine tartrat de metoprolol 100 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 285,06 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Metoprolol LPH 25 mg comprimate
Comprimate lenticulare de culoare albă, neacoperite, cu diametrul de 7 mm, având gravat pe una dintre feţe o linie mediană. Linia mediană are numai rolul de a uşura ruperea comprimatului pentru a fi înghiţit uşor şi nu de divizare în doze egale.

Metoprolol LPH 50 mg comprimate
Comprimate lenticulare de culoare albă, neacoperite, cu diametrul de 9 mm, având gravat pe una dintre feţe inscripţiile M şi 50 separate de o linie mediană. Linia mediană are numai rolul de a uşura ruperea comprimatului pentru a fi înghiţit uşor şi nu de divizare în doze egale.

Metoprolol LPH 100 mg comprimate
Comprimate lenticulare de culoare albă, neacoperite, cu diametrul de 11,5 mm, având gravat pe una dintre feţe inscripţiile M şi 100 separate de o linie mediană. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

- hipertensiune arterială;
- profilaxia crizelor de angină de efort;
- infarct miocardic acut: tratament de înlocuire a metoprololului introdus intravenos;
- tratament de lungă durată după infarct miocardic (scăderea mortalităţii);
- manifestări funcţionale cardiace: eretism cardiac;
- profilaxia migrenei;
- adjuvant în terapia hipertiroidismului.
- tratamentul unor diferite tulburări de ritm, cum sunt: aritmii supraventriculare (tahicardie, flutter şi fibrilaţie atrială, tahicardie joncţională) şi aritmii ventriculare (extrasistole ventriculare, tahicardie ventriculară).

Metoprolol LPH este indicat la adulţi.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Dozele de metoprolol trebuie întotdeauna ajustate la necesităţile individuale ale pacientului. Se aplică următorul ghid de dozaj.

Hipertensiune arterială
Doza recomandată este de 50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol administrat de două ori pe zi sau de 100 până la 200 mg tartrat de metropolol, administrat o dată pe zi. Doza va fi adaptată în funcţie de răspunsul terapeutic. Terapia va fi începută cu o doză iniţială recomandată de 100 mg tartrat de metoprolol, urmând dacă este cazul, să fie scăzută (la 50 mg tartrat de metoprolol pe zi) sau crescută la interval de o săptămână, cu încă 100 mg tartrat de metoprolol.

Metoprololul se poate administra singur sau în asociere cu diuretice sau altă medicaţie antihipertensivă.

Profilaxia crizelor de angină de efort
Doza recomandată este de 50 mg până la 100 mg metoprolol tartrat de două ori pe zi. Tratamentul se începe cu 50 mg tartrat de metoprolol pe zi, în 1-2 prize. În funcţie de răspunsul clinic doza poate fi, eventual, crescută săptămânal.

Prevenţia şi tratamentul infarctului miocardic acut
Tratament acut
Doza iniţială recomandată este de 50 mg tartrat de metoprolol după 15 minute de la ultima injectare intravenoasă, în cazul în care aceasta a fost bine tolerată. Această doză se repetă la intervale de 6 ore (de 4 ori pe zi) timp de 48 ore. Ca tratament de întreţinere se administrează 200 mg tartrat de metoprolol pe zi în două prize, dimineaţa şi seara sau în priză unică.

În cazul pacienţilor care nu au tolerat întreaga doză de metoprolol administrată intravenos şi care au primit mai puţin de 15 mg de metoprolol pe cale intravenoasă, va fi iniţiată terapia cu tartrat de metoprolol administrat pe cale orală cu doza de 25 mg tartrat de metoprolol, la fiecare 6 ore (doza variind în funcţie de gradul de intoleranţă), la 15 minute după administrarea ultimei doze intravenoase sau în momentul în care condiţiile (statusul) hemodinamice permit.
Ca tratament de întreţinere, se administrează 100 mg tartrat de metoprolol de 2 ori pe zi.

În caz de intoleranţă gravă la injectare, tratamentul cu metoprolol trebuie întrerupt.

Prevenţie

Doza recomandată în tratamentul de lungă durată al infarctului miocardic este de 100 mg tartrat de metoprolol pe zi divizat în 2 prize.

Aritmie cardiacă
Doza recomandată este de 50 mg până la 100 tartrat de metoprolol de 2 ori pe zi; dacă se impune, doza zilnică poate fi crescută până la 300 mg tartrat de metoprolol administrate fracţionat.

Eretism cardiac
Doza recomandată este de 50 mg până la100 mg tartrat de metoprolol pe zi.

Adjuvant în tratamentul hipertiroidismului
Doza recomandată este de 50 mg tartrat de metoprolol de 4 ori pe zi. Doza va fi scăzută când se va constata funcţionarea normală a glandei tiroide.

Profilaxia migrenei
Doza recomandată este de 50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol zilnic, administrat de 2 ori pe zi.

Categorii speciale de pacienţi

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică
Poate fi necesară reducerea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (de exemplu, la pacienţii cu şunt porto-cav) (vezi pct. 5.2).

Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea metoprololului la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea tartratului de metoprolol la această grupă de pacienţi.

Mod de administrare
Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu lichid suficient (vezi pct. 5.2). Comprimatele trebuie administrate în timpul sau imediat după masă, deoarece alimentele cresc biodisponibilitatea metoprololului.
Acest medicament trebuie administrat o dată pe zi dimineaţa, sau dimineaţa şi seara în cazul modului de administrare de 2 ori pe zi.

4.3 Contraindicaţii

- hipersensibilitate la substanţa activă, la alte beta-blocante, sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1;
- pacienţi cu insuficienţă cardiacă decompensată (edem pulmonar, hipoperfuzie sau hipotensiune) şi cu medicamente inotrop pozitive administrate continuu sau periodic (terapie cu agonişti ai receptorilor β);
- forme severe de astm bronşic şi bronhopneumopatie cronică obstructivă;
- insuficienţă cardiacă care nu răspunde la tratament;
- şoc cardiogen;
- bloc atrioventricular de gradul II sau III;
- angor Prinzmetal (neasociat cu alte afecţiuni cardiovasculare şi în cazul administrării metoprololului în monoterapie);
- boala nodului sinusal (excepţie: pacienţii cu pacemaker cardiac permanent);
- bloc sinoatrial;
- bradicardie sinusală manifestă şi semnificativă clinic (frecvenţa cardiacă <50 bătăi/min);
- forme severe de sindrom Raynaud şi afecţiuni arteriale periferice;

- feocromocitom netratat;
- hipotensiune arterială (tensiunea sistolică < 90 mmHg);
- acidoză metabolică;
- antecedente de reacţii anafilactice;
- copii cu vârsta sub 6 ani (datorită formei farmaceutice);
- tratament concomitent cu inihibitori de monoaminooxidază (cu excepţia inhibitorilor MAO-B);
- tratament concomitent cu antagonişti ai canalelor de calciu administraţi intravenos de tipul verapamilului sau al diltiazemului, sau al altor medicamente antiaritmice (precum disopiramida) (excepţie în unitatea de terapie intensivă) (vezi pct. 4.5).

Metoprololul nu trebuie administrat la pacienţii cu infarct miocardic acut suspectat şi cu frecvenţa cardiacă < 45 bătăi/min, cu interval PQ >0,24 sec sau cu tensiunea sistolică < 100 mmHg.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Beta-blocantele trebuiesc administrate cu precauţie la astmatici. Dacă un astmatic utilizează un agonist β2 (sub formă de comprimate sau pe cale inhalatorie), atunci când se iniţiază tratamentul cu metoprolol, doza agonistului β2 trebuie controlată şi dacă este necesar, trebuie crescută. Metoprololul este contraindicat la pacienţii cu astm bronşic sever sau cu boală pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.3).

La pacienţii cu infarct miocardic acut, tratamentul cu metoprolol a demonstrat un risc crescut de şoc cardiogen. Deoarece au fost afectaţi în special pacienţii instabili hemodinamic, metoprololul poate fi administrat numai după stabilizarea hemodinamică a pacientului cu infarct (vezi pct. 4.2, 4.3 şi 5.1).

În caz de cardiopatie ischemică tratamentul trebuie întrerupt gradat, pe o perioadă de 1-2 săptămâni, începând în acelaşi timp, dacă este necesar, tratamentul de înlocuire, pentru a evita agravarea anginei pectorale.

Tratamentul la bolnavii anginoşi nu trebuie întrerupt brusc, deoarece pot să apară tulburări grave de ritm, infarct miocardic sau moarte subită.

La bolnavii cu insuficienţă cardiacă ce răspunde la tratament, dacă este indicat, metoprololul trebuie administrat în doze foarte mici, care se cresc progresiv şi sub supraveghere medicală atentă.

Beta-blocantele pot duce la bradicardie. În cazul în care în timpul tratamentului se înregistrează bradicardie simptomatică marcată (sub 50-55 bătăi/minut), doza de tartrat de metoprolol tebuie scăzută sau întreruptă treptat.

Tulburările de conducere AV pot fi agravate de tratamentul cu metoprolol (este posibil un bloc atrioventricular). Datorită efectului lor dromotrop negativ blocantele beta-adrenergice trebuie administrate cu prudenţă la bolnavii cu bloc atrioventricular de gradul I.

În caz de angină Prinzmetal, blocantele beta-adrenergice ar putea să crească numărul şi durata crizelor datorită necompensării vasoconstricției coronarelor mediată de receptorul alfa, vasodilatarea coronarelor rezultînd din efectele alfa-blocante ale medicamentului. Prin urmare, metoprololul trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.Utilizarea unui blocant beta$_1$-adrenergic (cardioselectiv) este posibilă în formele minore şi asociate cu alte afecţiuni cardiovasculare, cu condiţia administrării concomitente a unui vasodilatator.

La bolnavii cu afecţiuni arteriale periferice (sindrom Raynaud, arterită sau arteriopatie obliterantă cronică a membrelor inferioare) administrarea blocantelor beta-adrenergice poate agrava simptomele acestor afecţiuni. Metoprololul este contraindicat în cazul tulburărilor arteriale periferice severe (vezi pct. 4.3).

Când se prescrie metoprolol la pacienți cu feocromocitom, trebuie utilizat un alfa-blocant înainte de începerea sau în timpul tratamentului cu metoprolol. Utilizarea blocantelor beta-adrenergice în

tratamentul hipertensiunii arteriale secundare din feocromocitom necesită monitorizarea tensiunii arteriale.

La vârstnici tratamentul trebuie început cu doze mici şi efectuat sub supraveghere medicală.

În caz de insuficienţă hepatică este necesară măsurarea periodică a frecvenţei cardiace; producerea unei bradicardii marcate (sub 50-55 bătăi/minut) în repaus, impune scăderea dozei.
În ciroza hepatică biodisponibilitatea metoprololului poate să crească datorită scăderii clearance-ului plasmatic.

La pacienţii cu diabet zaharat, încă de la începutul administrării metoprololului trebuie supravegheată atent glicemia. Metoprololul poate masca simptomele hipoglicemiei (în special tahicardia și tremor). Riscul unei perturbări a metabolismului carbohidraților sau al mascării simptomelor hipoglicemice este mai mic atunci când se utilizează un beta-blocant cardioselectiv, cum ar fi metoprololul, decât în cazul beta-blocantelor neselective. Cu toate acestea, nivelul de glucoză din sânge trebuie monitorizat la intervale mai scurte.

În caz de psoriazis s-a raportat agravarea afecţiunii. Metoprololul trebuie administrat pacienților cu istoric personal sau familial de psoriazis numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

La pacienţii predispuşi la reacţii anafilactice severe, indiferent de origine, îndeosebi după administrarea produselor de contrast cu iod sau în timpul tratamentelor de desensibilizare, utilizarea blocantelor beta-adrenergice poate determina agravarea reacţiilor alergice şi lipsa de răspuns la tratamentul cu adrenalină la doze uzuale (vezi pct 4.5). Metoprololul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu reacții severe de hipersensibilitate în timpul tratamentului de desensibilizare.

În cazul practicării anesteziei generale, blocantele beta-adrenergice determină reducerea tahicardiei reflexe şi creşterea riscului de hipotensiune arterială. Continuarea tratamentului cu blocante beta-adrenergice scade riscul aritmiei, ischemiei miocardice şi puseelor de hipertensiune arterială. Medicul anestezist trebuie prevenit în cazul în care pacientul este tratat cu un blocant beta-adrenergic. Dacă se efectuează o anestezie generală la pacienții aflați sub tratament cu beta-blocante, trebuie selectat un anestezic cu cel mai mic efect inotropic negativ posibil. În condiţiile în care oprirea tratamentului este considerată necesară, este suficientă o întrerupere de 48 ore pentru reapariţia sensibilităţii la catecolamine. Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu beta-blocante în timpul unei proceduri chirurgicale.

Tratamentul cu beta-blocante nu trebuie întrerupt brusc. Întreruperea bruscă a beta-blocantelor poate agrava insuficiența cardiacă și poate crește riscul de infarct miocardic și moarte subită. În cazul întreruperii tratamentului, acesta trebuie, dacă este posibil, să fie redus gradual pe o perioadă de cel puțin două săptămâni, timp în care doza este scăzută treptat, până la 25 mg în ultimele 4 zile înainte de întreruperea tratamentului. Dacă pacientul prezintă simptome, doza trebuie redusă cu o viteză mai mică.
Pacienții trebuiesc atent monitorizați în ceea ce privește simptomele agravării bolii și trebuiesc luate măsurile necesare.

În anumite cazuri tratamentul cu blocante beta-adrenergice nu trebuie întrerupt:
- la pacienţii cu insuficienţă coronariană este preferabilă continuarea tratamentului până la intervenţia chirurgicală, datorită riscului legat de oprirea administrării blocantelor beta-adrenergice;
- în situaţii de urgenţă sau în cazul în care nu este posibilă oprirea tratamentului, pacientul trebuie protejat de predominanţa vagală prin administrarea în prealabil, a unei cantităţi suficiente de atropină în funcţie de necesităţi. Trebuie utilizate anestezice generale cu efect deprimant cardiac cât mai mic posibil, iar pierderile sanguine trebuie compensate.

Trebuie avut în vedere de asemenea, riscul anafilactic.

În caz de tireotoxicoză blocantele beta-adrenergice pot să mascheze semnele cardiovasculare.

Metoprololul poate masca simptomele hipertiroidismului sau le poate exacerba atunci când tratamentul cu metoprolol este întrerupt brusc.

Dacă se administrează concomitent clonidină, administrarea clonidinei trebuie continuată pentru o perioadă de timp după întreruperea tratamentului cu beta-blocante.

Tratamentul cu beta-blocante poate duce la reducerea producției de lacrimi. Acest lucru trebuie luat în considerare în special la pacienții care utilizează lentile de contact.

Metoprololul poate să determine o reacţie pozitivă în cadrul testelor pentru controlul antidoping.

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacțiuni farmacodinamice

Asocieri nerecomandate

Administrarea concomitentă cu amiodarona poate să provoace tulburări ale contractilităţii, automatismului şi conducerii prin supresia mecanismelor simpatice compensatoare.

Asocieri care necesită precauţii la utilizare

În timpul tratamentului cu beta-blocante, efectul bradicardic poate fi crescut prin administrarea concomitentă de anestezice inhalatorii. Asocierea cu anestezicele generale inhalatorii halogenate reduce reacţiile cardiovasculare compensatorii ale blocantelor beta-adrenergice (inhibiţia beta-adrenergică poate fi înlăturată în timpul intervenţiei chirurgicale de către stimulantele beta-adrenergice). Tratamentul cu blocante beta-adrenergice nu trebuie oprit dintr-o dată, iar medicul anestezist trebuie informat despre acest tratament.

Administrarea concomitentă intravenoasă a antagoniștilor de calciu de tip verapamil sau diltiazem, sau a altor medicamente antiaritmice (cum ar fi disopiramida) este contraindicată (excepție: în unitatea de terapie intensivă) (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a unor blocante ale canalelor de calciu (bepridilul, diltiazemul şi verapamilul) determină tulburări ale conducerii atrioventriculare şi deprimarea excesivă a contractilităţii miocardice prin efect sinergic. Asocierea nu se face decât sub supraveghere medicală şi monitorizarea electrocardiogramei, în special la vârstnici sau la începutul tratamentului.

În cazul asocierii beta-blocantelor cu antiaritmice aparţinând clasei IA (chinidină, disopiramidă), pot să apară tulburări ale contractilităţii, automatismului şi conducerii prin supresia mecanismelor simpatice compensatoare. Se impune supraveghere clinică şi monitorizarea electrocardiogramei. Această combinație are efecte aditive negativ inotrope, care pot determina reacții adverse hemodinamice grave la pacienții cu funcție a ventriculului stâng afectată. Combinația trebuie evitată la pacienții cu tulburări de conducere AV patologice. Interacțiunea este cel mai bine documentată pentru disopiramidă (vezi pct. 4.3).

Metoprololul poate crește efectul medicamentelor antihipertensive administrate concomitent.

Dacă trebuie întrerupt tratamentul concomitent cu clonidină, terapia cu beta-blocante trebuie întreruptă cu câteva zile înainte de terminarea tratamentului cu clonidină; acest lucru se datorează faptului că beta-blocantele pot agrava hipertensiunea indusă de retragerea clonidinei.

Poate să apară o scădere pronunțată a frecvenței cardiace și a conductivității inimii în cazul tratamentului concomitent cu metoprolol și rezerpină, alfa-metildopa, clonidină, guanfacină sau glicozide cardiace.

Pacienții care primesc concomitent ganglioplegice adrenomimetice, alte beta-blocante (de ex. picături pentru ochi) sau inhibitori de MAO-B, trebuiesc în continuare monitorizați îndeaproape de către un medic.

Administrarea concomitentă de metoprolol și adrenalină, noradrenalină sau alte simpatomimetice poate duce la o creștere semnificativă a tensiunii arteriale. Dacă, în anumite situații, adrenalina este administrată la pacienții supuși beta-blocadei, medicamentele beta-blocante selective au un efect semnificativ mai scăzut asupra tensiunii arteriale decât beta-blocantele neselective.

Efectul adrenalinei în tratamentul reacțiilor anafilactice poate fi redus la pacienții care primesc beta-blocante (vezi pct. 4.4).

Metoprololul poate masca simptomele hipoglicemiei, în special tahicardia hipoglicemică. Prin urmare, tratamentul antidiabetic (insulină și antidiabetice orale) trebuie ajustat corespunzător, iar glicemia trebuie măsurată în mod regulat.

Administrarea concomitentă de metoprolol cu preparate care conțin xantani (aminofilină, teofilină) conduce la o scădere reciprocă a efectului lor.

Baclofenul creşte efectul antihipertensiv al metoprololului. Sunt necesare supravegherea tensiunii arteriale şi eventual, ajustarea dozei de metoprolol.

Cimetidina creşte concentraţia plasmatică a produsului prin inhibarea metabolizării sale hepatice, cu creşterea acţiunii şi efectelor adverse, de exemplu, bradicardie marcată. Asocierea necesită supraveghere medicală; dacă este necesar, doza de blocant beta-adrenergic se scade în timpul tratamentului cu cimetidină şi se creşte după oprirea tratamentului cu aceasta.

Metoprololul poate să crească concentraţiile plasmatice ale lidocainei cu eventuala creştere a efectelor ei adverse neurologice şi cardiace. Se impune adaptarea dozei de lidocaină, supraveghere clinică, efectuarea electrocardiogramei şi, eventual, determinarea concentraţiilor plasmatice ale lidocainei în timpul tratamentului şi după oprirea acestuia.

Antiacidele (compuşi de aluminiu, de magneziu şi carbonatul de calciu) scad absorbţia metoprololului, de aceea antiacidele trebuie administrate la distanţe de cel puţin 2 ore de metoprolol.

Înainte de efectuarea examenului radiologic cu substanţe de contrast iodate, tratamentul cu blocante beta-adrenergice trebuie întrerupt. În cazul în care utilizarea metoprololului este absolut necesară şi administrarea nu poate fi întreruptă, trebuie instituit tratamentul adecvat.

Asocieri de avut în vedere
Indometacinul sau alte antiinflamatoare nesteroidiene micşorează efectul hipotensor al metoprololului prin inhibarea prostaglandinelor vasodilatatoare şi retenţie hidrosalină.

Asocierea cu blocante ale canalelor calciului de tip dihidropiridinic poate provoca hipotensiune arterială şi eventual deprimarea excesivă a contractilităţii miocardice la bolnavii cu insuficienţă cardiacă latentă sau necontrolată prin tratament.

Utilizarea concomitentă cu antidepresive imipraminice (triciclice) şi neuroleptice determină hipotensiune arterială şi hipotensiune ortostatică severă.

Glucocorticoizii şi tetracosactidul scad efectul antihipertensiv al metoprololului datorită retenţiei hidrosaline pe care o provoacă.

<u>Interacțiuni farmacocinetice</u>
Metoprololul este substrat pentru CYP2D6, o izoenzimă a citocromului P450. Inductorii sau inhibitorii enzimatici pot influența concentrația plasmatică a metoprololului. Fenobarbitalul şi rifampicina scad concentraţiile plasmatice ale metoprololului prin inducţie enzimatică, reducând astfel efectele acestuia,

în timp ce cimetidina, alcoolul și hidralazina pot crește concentrația plasmatică a metoprololului.

Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu numai, de citocromul hepatic (CYP) 2D6 (vezi și pct. 5.2). Inhibitorii CYP 2D6, de ex. inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) cum sunt paroxetina sau fluoxetina și sertralina, difenhidramina, hidroxiclorochină, celecoxib, terbinafină, neurolepticele (de exemplu clorpromazină, triflupromazină, clorprotixen) și, posibil, propafenona pot crește concentrația plasmatică a metoprololului.

Un efect inhibitor asupra CYP 2D6 este de asemenea raportat pentru amiodaronă și chinidină (medicamente antiaritmice).

Clearance-ul altor substanțe active (de exemplu, lidocaina) poate fi redus de metoprolol.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Deoarece nu există studii bine controlate privind utilizarea metoprololului la femeile gravide, metoprololul se administrează la gravide doar dacă beneficiul potenţial pentru mamă depăşeşte riscul potenţial embrio-fetal.

Nu s-a evidenţiat efect teratogen pentru beta-blocante administrate în timpul sarcinii la animale, dar s-a raportat reducerea fluxului sanguin prin cordonul ombilical, retardarea creșterii, osificare redusă și creșterea numărului de decese fetale și postnatale.

Dacă se administrează metoprolol în timpul sarcinii, pot apărea anumite efecte ale beta-blocantelor la nou-născuți, care persistă câteva zile după naștere. Beta-blocantele reduc perfuzia placentară și pot provoca moartea fetală și nașterea prematură. Întârzierea creșterii intrauterine a fost observată după tratamentul pe termen lung al femeilor gravide cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată. Pentru beta-blocante a fost raportată bradicardie prelungită, o reducere a contractilității miocardice care necesită terapie intensivă și bradicardie la făt și nou-născut. S-au raportat și detresă respiratorie, hipotensiune arterială, hipoglicemie, creșterea bilirubinemiei și inhibarea răspunsului la anoxie la nou-născuți. Prin urmare, este necesară supravegherea medicală atentă și specifică (monitorizarea frecvenței cardiace și a glicemiei) la nou-născut în primele 3-5 zile de viață. Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă și tratamentul trebuie întrerupt cu 48-72 ore înainte de data nașterii calculate. Dacă acest lucru nu este posibil, copilul nou-născut trebuie monitorizat timp de 48-72 ore post partum pentru semne și simptome de blocaj beta (de exemplu, complicații cardiace și pulmonare).

Alăptarea
Concentrația de metoprolol din laptele matern este de aproximativ trei ori mai mare decât cea din plasma maternă. Chiar dacă riscul de reacții adverse la sugar pare să fie redus după administrarea dozei terapeutice (cu excepția persoanelor cu capacitate metabolică scăzută), sugarii trebuiesc monitorizați pentru semne de blocare beta.

Fertilitatea
Nu există date clinice privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Metoprolol LPH are influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie informaţi despre posibilitatea de apariţie a ameţelilor şi a oboselii, în special la începutul tratamentului, la creșterea dozei, la schimbarea produsului sau la consumul simultan de alcool.

4.8 Reacţii adverse

Frecvența reacțiilor adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 până la <1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1000 până la <1/100);

rare (≥ 1 / 10,000 până la <1 / 1,000); foarte rare (<1 / 10.000), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice:
Foarte rare: trombocitopenie, agranulocitoză.

Tulburări metabolice și de nutriție
Mai puțin frecvente: creșterea în greutate.
Rare: poate apărea un diabet zaharat latent sau se poate agrava un diabet zaharat cunoscut, creșterea hipoglicemiei induse de insulină, reducerea colesterolului HDL, creșterea trigliceridelor plasmatice.
Foarte rare: creșterea colesterolului VLDL.

Tulburari psihice
Mai puțin frecvente: depresie, probleme de concentrare, scăderea vigilenței, somnolență sau insomnie, coșmaruri.
Rare: nervozitate, anxietate.
Foarte rare: uitarea sau tulburări de memorie, confuzie, halucinații.

Tulburări ale sistemului nervos
Foarte frecvente: oboseală.
Frecvente: amețeli, cefalee.
Mai puțin frecvente: parestezii.

Tulburări oculare
Rare: tulburări vizuale, ochi uscați și / sau iritați, conjunctivită.

Tulburări ale urechii și ale labirintului
Foarte rare: tinitus, probleme de auz, pierderea reversibilă a auzului.

Tulburări cardiace
Frecvente: bradicardie, hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică (uneori asociată cu sincopă), palpitații.
Mai puțin frecvente: deteriorarea temporară a aterosclerozei, insuficiența cardiacă la pacienții cu infarct miocardic acut (vezi pct. 5.1), bloc atrioventricular de gradul I, edem, durere toracică.
Rare: tulburări de conductivitate, aritmie.

Tulburări vasculare
Frecvente: membre reci, sindrom Raynaud.
Foarte rare: exacerbarea claudicației intermitente pre-existente până la gangrenă.

Tulburări respiratorii
Frecvente: dispnee de efort.
Mai puțin frecvente: bronhospasm.
Rare: rinită.

Tulburări gastro-intestinale
Frecvente: diaree, greață, durere abdominală, constipație severă.
Mai puțin frecvente: vărsături.
Rare: uscăciunea gurii.
Foarte rare: tulburări ale gustului.

Tulburări hepatobiliare
Rare: valorile anormale ale testului funcției hepatice.
Foarte rare: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
Mai puțin frecvente: erupție cutanată (urticarie asemănătoare psoriazisului și leziuni cutanate

distrofice), creșterea transpirației.
Rare: căderea părului.
Foarte rare: reacții de hipersensibilitate ușoară, exacerbarea psoriazisului, o nouă manifestare a psoriazisului, modificări dermatologice asemănătoare psoriazisului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
Mai puțin frecvente: spasme musculare, slăbiciune musculară.
Foarte rare: artralgie.

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului
Rare: Impotență, disfuncție sexuală.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
Hipotensiune arterială severă, bradicardie sinusală, bradiaritmie, tulburări de conducere cardiacă, bronhospasm, scăderea semnificativă a presiunii arteriale și insuficiența cardiacă, bloc atrioventricular, soc cardiogen, stop cardiac, comă. În caz de supradozaj, pot apărea depresie respiratorie, bronhospasm, tulburări de anxietate, convulsii generalizate, greață, vărsături, cianoză, hipoglicemie și, ocazional, hiperkaliemie. În asociere cu alcool, antihipertensive, chinidină sau barbiturice, simptomele pot fi intensificate. Primele semne apar, de obicei, în 20 de minute până la 2 ore de la ingestie.

Tratament
Monitorizarea strictă a parametrilor vitali într-o unitate de terapie intensivă.
Măsurile terapeutice includ cărbune activ, laxative și, dacă este necesar, lavaj gastric. Atropina (0,25-0,5 mg i.v. la adulți, 10-20 micrograme / kg la copii) trebuie administrată înainte de lavajul gastric (datorită riscului de stimulare vagală). Se recomandă intubație și ventilație asistată, reechilibrare volemică, glucoză perfuzabil, monitorizarea ECG. Sulfatul de atropină poate fi administrat (0,5 - 2,0 mg intravenos) pentru blocarea nervului vag; administrarea se poate repeta.

În cazul bradicardiei și al hipotensiunii arteriale severe, trebuie administrate:
- atropină 1-2 mg, intravenos;
- glucagon 1 mg; doza poate fi repetată, dacă este necesar.
Dacă este necesar, se administrează izoprenalină 25 µg încet intravenos sau dobutamină 2,5-10 µg / kg / min în perfuzie intravenoasă. Poate fi necesar să se utilizeze un pacemaker temporar în caz de bradicardie sau tulburări de conducere AV.

În caz de decompensare cardiacă la nou-născuți ai mamelor tratate cu beta-blocante, trebuie administrat glucagon 0,3 mg / kg, izoprenalină și dobutamină, în general în doze mari.

În caz de șoc, insuficiență cardiacă acută și hipotensiune arterială se pot administra plasmă sau substituenți plasmatici, o injecție cu glucagon în bolus (dacă este necesar, urmată de o perfuzie intravenoasă de glucagon), simpatomimetice cum ar fi dobutamina administrată intravenos și, în plus, agoniști ai receptorilor α1 pentru vasodilatație. Administrarea ionilor de calciu poate fi, de asemenea, luată în considerare.

În bronhospasm poate fi administrat un bronhodilatator (beta-2-simpatomimetic).

În cazul convulsiilor generalizate, se recomandă administrarea lentă intravenoasă a diazepamului.

Dozele necesare pentru administrarea supradozei sunt mult mai mari decât dozele terapeutice utilizate în mod obișnuit, deoarece beta-blocantul a blocat receptorii beta.

Tratamentul trebuie efectuat într-o unitate de terapie intensivă, cu o monitorizare strictă a parametrilor vitali.
Tartratul de metoprolol nu este eliminat eficient din circulația sistemică prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante selective, codul ATC: CO7AB02.

Mecanism de acţiune
Metoprololul este un blocant selectiv al receptorilor $beta_{1-}$ adrenergici (beta – blocant cardioselectiv fără acţiune simpatomimetică intrinsecă, adică blocarea receptorilor beta1 la doze semnificativ mai mici decât cele necesare pentru blocarea receptorilor beta2). Cu toate acestea, se consideră că selectivitatea cardiacă scade odată cu creșterea dozei.

Efecte farmacodinamice
Metoprololul prezintă un efect de stabilizare a membranei nesemnificativ și nu are efect agonist. În general, deprimă inima, având efecte antihipertensive, antianginoase și antiaritmice.

Metoprololul reduce sau blochează efectul stimulator al catecolaminelor (eliberate în special în cazul stresului fizic sau mental) asupra inimii. Metoprololul reduce tahicardia, scade debitul cardiac și contractilitatea și scade tensiunea arterială.
Metoprololul reduce mortalitatea în cazul infarctului miocardic acut.
Reduce, de asemenea, riscul de recidivă a infarctului miocardic și a mortalității, în special a morții subite.

Dacă este necesar, metoprololul poate fi administrat concomitent cu un agonist beta-2 la pacienții cu simptome de boală pulmonară obstructivă (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Eficacitate și siguranță clinică
Studiul chinezesc (studiul COMMIT) a inclus 45852 de pacienți internați în decurs de 24 de ore de la apariția simptomelor de infarct miocardic acut suspectat, cu anomalii ECG (adică supradenivelare ST, depresie ST sau bloc de ramură stângă). Pacienții au fost alocați aleatoriu pe metoprolol (până la 15 mg intravenos, apoi 200 mg pe cale orală) sau pe placebo și tratați până la externare sau până la 28 de zile în spital.
În comparație cu placebo, metoprololul nu a afectat mortalitatea sau obiectivul primar combinat al morții, reinfarctării sau stopului cardiac. Reinfarctele și fibrilația ventriculară au fost mai puțin frecvente în cazul terapiei cu metoprolol, dar rata șocului cardiogen în primele două zile după infarctul acut a fost crescută, în special pentru pacienții instabili hemodinamic.

În studiul COMMIT, șocul cardiogen a apărut semnificativ mai frecvent sub tratament cu metoprolol (5,0%) decât placebo (3,9%). Această diferență a fost deosebit de evidentă în următoarele grupuri de pacienți:

Frecvența relativă a unui șoc cardiogen în anumite grupuri de pacienți din studiul COMMIT:

Caracteristici pacienţi	Grup de tratament	
	Metoprolol	Placebo
Vârsta ≥70 ani	8,4 %	6,1 %
Tensiunea arterială <120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Frecvenţa cardiacă ≥110/min	14,4 %	11,0 %
Clasa III Killip	15,6 %	9,9 %

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbție și distribuție
După administrare orală, metoprololul este absorbit rapid şi complet din tractul gastro-intestinal dar este metabolizat în proporţie mare la primul pasaj hepatic, prin urmare biodisponibilitatea unei doze orale unice este de aprox. 50%. Concentraţia plasmatică maximă se atinge în aproximativ 1,5-2 ore. Are o liposolubilitate moderată.
Biodisponibilitatea creşte în cazul administrării concomitente cu alimentele la aprox. 65-70%. Metoprololul străbate bariera hemato-encefalică şi feto-placentară. Se leagă de proteinele plasmatice în proporţie mică (aprox. 5-10%).

Metabolizare și eliminare
Este metabolizat intens la nivel hepatic prin dezaminare oxidativă, orto-dezalchilare urmată de oxidare şi hidroxilare alifatică.
Cei trei metaboliți principali cunoscuți s-au dovedit a nu avea un efect clinic semnificativ beta-blocant. Aproximativ 10% din doza administrată este biotransformată în ficat la alfa-hidroximetoprolol. Acesta este de 10 ori mai puțin activ decât substanța nemodificată.

Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu numai, prin enzimele hepatice citocrom (CYP) 2D6. Datorită polimorfismului genei CYP 2D6, ratele de metabolizare diferă în funcție de individ. Persoanele cu capacitate metabolică scăzută (aproximativ 7-8%) prezintă concentrații plasmatice mai mari și o eliminare mai lentă decât persoanele cu o capacitate metabolică bună. Concentrațiile plasmatice sunt stabile și repetabile individual.

La mai puțin de 10% dintre pacienți, poate apărea un nivel anormal de mare al concentrației plasmatice, cu o creștere concomitentă a incidenței efectelor secundare (vezi pct. 4.8), datorită unei tulburări genetice a metabolismului oxidativ (polimorfism genetic).

Metaboliții sunt excretați în urină mai mult de 95% din doza orală. O mică parte (aproximativ 5%) din doză este excretată în formă neschimbată, în unele cazuri până la 30%.

Timpul de înjumătățire prin eliminare al metoprololului în plasmă este în medie de 3,5 ore (în intervalul 1-9 ore). Clearance-ul total este de aprox. 1 litru / min. Rata de hidroxilare la alfa-hidroxi-metoprolol este determinată de polimorfismul genetic, timpul de înjumătățire al hidroxilatorilor rapizi fiind de aproximativ 3-4 ore, în timp ce pentru hidroxilatorii lenți timpul de înjumătățire este de aproximativ 7 ore.

Farmacocinetica la populații speciale de pacienți
Farmacocinetica metoprololului la vârstnici nu este semnificativ diferită de cea a populațiilor mai tinere.

Biodisponibilitatea sistemică și eliminarea metoprololului sunt normale la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea metaboliților este mai lentă decât cea normală. Se observă o acumulare semnificativă de metaboliți la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară (GFR) mai mică de 5 ml / min. Acumularea metabolitului nu potențează acțiunea beta-blocantă a metoprololului. În caz de insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei.

Pacienții cu ciroză hepatică pot prezenta o creștere a biodisponibilității metoprololului și o scădere a

clearance-ului total. Cu toate acestea, creșterea expunerii are numai relevanță clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu șunt porto-cav. La pacienții cu șunt porto-cav, clearance-ul total este de aprox. 0,3 L / min, iar valorile ASC sunt de aprox. de șase ori mai mari decât la persoanele sănătoase. În caz de insuficiență hepatică, poate fi necesară ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra reproducerii, genotoxicitatea și potențialul carcinogen, datele preclinice nu indică nici un risc special pentru om.

În experimentele pe animale, beta-blocantele nu au prezentat niciun potențial teratogen, dar au condus la scăderea fluxului sanguin prin cordonul ombilical, la întârzierea creșterii, la osificare redusă și la creșterea numărului de decese fetale și postnatale.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K 30 (E1201)
Amidon glicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Ulei hidrogenat vegetal
Talc (E553)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Metoprolol LPH 25 mg comprimate
Cutie cu un blister din PVC/Al cu 20 comprimate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 20 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 20 comprimate

Metoprolol LPH 50 mg comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Metoprolol LPH 100 mg comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Labormed-Pharma SA
B-dul Theodor Pallady nr. 44B,
Sector 3, Bucureşti, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Metoprolol LPH 25 mg
10167/2017/01-02-03

Metoprolol LPH 50 mg
10168/2017/01-02-03

Metoprolol LPH 100 mg
10169/2017/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2023