

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Bloxazoc 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
Bloxazoc 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
Bloxazoc 100 mg comprimate cu eliberare prelungită
Bloxazoc 200 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține metoprolol succinat 23,75 mg, echivalent cu metoprolol tartrat 25 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține metoprolol succinat 47,5 mg, echivalent cu metoprolol tartrat 50 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține metoprolol succinat 95 mg, echivalent cu metoprolol tartrat 100 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține metoprolol succinat 190 mg, echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

25 mg: comprimate filmate de culoare albă, până la aproape albă, ovale, biconvexe, marcate pe o față cu o linie mediană și, cu „C” de o parte a liniei mediane și cu „1” de cealaltă parte a liniei mediane (dimensiuni: 8,5 mm x 4,5 mm).

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

50 mg: comprimate filmate de culoare albă, până la aproape albă, ovale, ușor biconvexe, marcate pe o față cu o linie mediană și, cu „C” de o parte a liniei mediane și cu „2” de cealaltă parte a liniei mediane (dimensiuni: 10,5 mm x 5,5 mm).

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

100 mg: comprimate filmate de culoare albă, până la aproape albă, ovale, biconvexe, marcate pe o față cu o linie mediană și cu „C” de o parte a liniei mediane și cu „3” de cealaltă parte a liniei mediane (dimensiuni: 13 mm x 8 mm).

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

200 mg: comprimate filmate de culoare albă, până la aproape albă, biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe și, cu „C” de o parte a liniei mediane și cu „4” de cealaltă

parte a liniei mediane pe una din fețe (dimensiuni: 19 mm x 8 mm).
Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

- Hipertensiune arterială.
- Angină pectorală.
- Aritmii cardiace, în special tahicardia supraventriculară, reducerea frecvenței ventriculare în fibrilația atrială și extrasistolele ventriculare.
- Tulburări funcționale cardiace cu palpitații.
- Prevenirea decesului de etiologie cardiacă și a reinfarctizării după faza acută a infarctului miocardic.
- Profilaxia migrenei.
- Insuficiență cardiacă cronică simptomatic stabilă, cu disfuncție sistolică de ventricul stâng.

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 18 ani

- Tratamentul hipertensiunii arteriale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Bloxazoc comprimate cu eliberare prelungită se administrează o dată pe zi, preferabil dimineața. Comprimatele cu eliberare prelungită de 25 mg pot fi divizate în doze egale. Comprimatele cu eliberare prelungită de 50 mg, 100 mg și 200 mg pot fi rupte pentru a fi înghițite ușor, și nu pentru a fi divizate în doze egale.

Comprimatele de Bloxazoc (sau jumătățile de comprimat) nu trebuie mestecate sau zdrobite. Comprimatele trebuie luate cu cel puțin jumătate de pahar de lichid.

Ingestia concomitentă de alimente nu influențează biodisponibilitatea medicamentului.

Dozele trebuie adaptate individual pentru a evita bradicardia. Recomandările privind administrarea medicamentului sunt următoarele:

Hipertensiune arterială:

Metoprolol succinat 47,5-95 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 50-100 mg), o dată pe zi.

La pacienții care nu răspund la 95 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 100 mg), doza poate fi asociată cu alte antihipertensive, de preferat diuretice și blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic, sau poate fi crescută la 190 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg) o dată pe zi.

Angină pectorală:

Metoprolol succinat 95-190 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 100-200 mg), o dată pe zi.

La nevoie, se pot asocia nitrați.

Aritmii cardiace:

Metoprolol succinat 95-190 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 100-200 mg), o dată pe zi.

Tulburări funcționale cardiace cu palpitații:

Metoprolol succinat 95 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 100 mg), o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la 190 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg), o dată pe zi.

Tratament profilactic după infarct miocardic:

Se administrează metoprolol succinat 190 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg), o dată pe zi, ca doză de întreținere.

Profilaxia migrenei:

Metoprolol succinat 95-190 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 100-200 mg), o dată pe zi.

Tratament suplimentar celui cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice și posibil digitalice, în insuficiența cardiacă stabilă:

Pacienții trebuie să prezinte insuficiență cardiacă cronică stabilă, fără decompensare acută în ultimele 6 săptămâni și un tratament de bază fără modificări majore în ultimele 2 săptămâni.

Tratamentul insuficienței cardiace cu beta-blocante poate determina uneori o exacerbare temporară a simptomelor. În anumite cazuri este posibilă continuarea terapiei sau reducerea dozei, iar în alte cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului. Inițierea tratamentului cu Bloxazoc la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (NYHA IV) trebuie făcută doar de medici specializați în tratamentul insuficienței cardiace (vezi pct. 4.4).

Doza la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, clasă funcțională II:

Doza inițială recomandată pentru primele două săptămâni este de metoprolol succinat 23,75 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 25 mg), o dată pe zi.

După două săptămâni, doza poate fi crescută la 47,5 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 50 mg) o dată pe zi, iar după aceea poate fi dublată la fiecare două săptămâni. Doza uzuală pentru tratamentul de lungă durată este de 190 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg), o dată pe zi.

Doza la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, clasele funcționale III-IV:

Doza inițială recomandată este 11,88 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 12,5 mg) (jumătate din comprimatul de metoprolol succinat 23,75 mg/metoprolol tartrat 25 mg), administrată o dată pe zi. Doza trebuie să fie individualizată, iar pacientul monitorizat cu atenție în timpul creșterii dozei, deoarece simptomele insuficienței cardiace se pot agrava la unii pacienți. După 1-2 săptămâni, doza poate fi crescută la 23,75 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 25 mg), o dată pe zi. Apoi, după încă două săptămâni, doza poate fi crescută la 47,5 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 50 mg), o dată pe zi. La pacienții care tolerează o doză mai mare, aceasta poate fi dublată la fiecare două săptămâni, până la o doză maximă de 190 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg) pe zi.

În caz de hipotensiune arterială și/sau bradicardie, poate fi necesară reducerea medicației concomitente sau a dozei de Bloxazoc. Hipotensiunea arterială inițială nu înseamnă neapărat că doza de Bloxazoc nu poate fi tolerată în tratament cronic, dar doza nu trebuie crescută până la stabilizarea situației, putând fi necesar, printre altele, controlul atent al funcției renale.

Insuficiență renală

Eliminarea substanței nu este afectată semnificativ de disfuncțiile renale și prin urmare nu este necesară ajustarea dozei în cazul insuficienței renale.

Insuficiență hepatică

De obicei, Bloxazoc se administrează în aceeași doză, atât pacienților care au ciroză hepatică, cât și celor cu funcție hepatică normală. Numai atunci când există semne de insuficiență hepatică severă (de exemplu pacienții cu operație de șunt), trebuie avută în vedere reducerea dozei.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii și adolescenți pentru alte indicații decât hipertensiunea arterială nu au fost încă determinate. Nu există date disponibile.

La copiii hipertensivi cu vârstă ≥ 6 ani, doza inițială recomandată este de 0,48 mg/kg metoprolol

succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 0,5 mg/kg), o dată pe zi. Doza finală, calculată în miligrame trebuie să fie cât mai apropiată de doza calculată în mg/kg greutate corporală. La pacienții care nu răspund la metoprolol succinat 0,48 mg/kg greutate corporală, doza poate fi crescută până la 0,95 mg/kg greutate corporală metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 1,0 mg/kg), fără a depăși 47,5 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 50 mg). La pacienții care nu răspund la 0,95 mg/kg greutate corporală metoprolol succinat, doza poate fi crescută până la o doză maximă de 1,9 mg/kg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 2,0 mg/kg). Dozele de metoprolol succinat de peste 190 mg (echivalent cu metoprolol tartrat 200 mg), administrate o dată pe zi, nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Eficacitatea și siguranța utilizării la copiii cu vârsta sub 6 ani nu au fost studiate. Prin urmare, metoprololul succinat nu este recomandat la această grupă de vârstă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, alte beta-blocante sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu insuficiență cardiacă instabilă, decompensată (edem pulmonar, hipoperfuzie sau hipotensiune arterială) și pacienți cu tratament inotrop continuu sau intermitent care acționează prin agonism de receptori beta.
- Bradicardie sau hipotensiune arterială simptomatice. Metoprololul nu trebuie administrat pacienților suspecți de infarct miocardic acut dacă frecvența cardiacă este < 45 bătăi/min., intervalul P-Q este > 0,24 secunde sau dacă tensiunea arterială este < 100 mmHg.
- În caz de insuficiență cardiacă, pacienții care au în mod repetat în clinostatism tensiunea arterială sub 100 mmHg, trebuie reevaluați înainte de inițierea tratamentului.
- Șoc cardiogen.
- Bloc AV de grad doi și trei.
- Sindrom de sinus bolnav (fără pacemaker permanent).
- Afectări vasculare periferice grave cu gangrenă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu beta-blocante nu trebuie administrat verapamil pe cale intravenoasă.

Metoprololul poate agrava simptomele provocate de tulburările circulatorii arteriale periferice, precum claudicație intermitentă, simptomele insuficienței renale severe, afecțiuni acute grave cu acidoză metabolică și tratament concomitent cu digitalice.

La pacienții cu angină Prinzmetal, frecvența și durata episoadelor anginoase pot crește din cauza vasoconstricției coronariene mediate de receptorii alfa. Prin urmare, beta-blocantele neselective nu trebuie folosite la acești pacienți. Blocantele selective ale receptorilor beta₁ trebuie folosite cu precauție.

În caz de astm bronșic sau alte afecțiuni pulmonare cronice obstructive, trebuie administrată concomitent și terapie bronhodilatatoare adecvată. Poate fi necesară creșterea dozei de stimulante beta₂.

În cursul tratamentului cu Bloxazoc riscul influențării metabolismului carbohidraților sau de a masca hipoglicemia este mai redus decât în cazul beta-blocantelor neselective.

Foarte rar, preexistența unor tulburări de conducere AV de grad moderat se poate agrava (cu posibilitatea provocării unui bloc AV).

Tratamentul cu beta-blocante poate reduce efectul tratamentului unei reacții anafilactice. Tratamentul cu adrenalina în doză normală nu are întotdeauna efectul terapeutic scontat. Dacă se administrează Bloxazoc unui pacient cu feocromocitom, trebuie luat în considerare tratamentul cu un alfa-blocant.

Datele din studii clinice controlate privind eficiența/siguranța administrării în insuficiența cardiacă

simptomatică, stabilă și severă (clasa IV NYHA) sunt limitate. Prin urmare, tratamentul insuficienței cardiace la acești pacienți trebuie inițiat doar de medici cu specializare și experiență în acest domeniu (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică asociată cu infarct miocardic acut și angină pectorală instabilă au fost excluși din studiul pe care se bazează indicația medicamentului din insuficiența cardiacă. Prin urmare, eficacitatea/siguranța tratamentului pentru infarctul miocardic acut asociat cu aceste afecțiuni nu au fost documentate. Este contraindicată utilizarea în insuficiența cardiacă instabilă, decompensată (vezi pct. 4.3).

Întreruperea bruscă a administrării beta-blocanților este riscantă, mai ales la pacienții cu risc înalt, putând agrava insuficiența cardiacă cronică și crescând riscul de infarct miocardic și moarte subită. Prin urmare, orice întrerupere a administrării Bloxazoc trebuie făcută pe cât posibil treptat, pe parcursul a minimum două săptămâni, reducând doza la jumătate pentru fiecare treaptă, până la doza finală, când un comprimat de 23,75 mg metoprolol succinat (echivalent cu metoprolol tartrat 25 mg) se reduce la jumătate. Doza finală trebuie administrată timp de cel puțin patru zile înainte de oprire. Dacă apar simptome supărătoare, se recomandă o întrerupere mai lentă.

Înainte de intervențiile chirurgicale anestezistul trebuie informat cu privire la tratamentul cu Bloxazoc administrat pacientului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu beta-blocant la pacienții cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală. La pacienții cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală non-cardiacă trebuie evitată inițierea bruscă a unui tratament cu doze mari de metoprolol, întrucât a fost asociată cu bradicardie, hipotensiune arterială și accident vascular cerebral, inclusiv cu evoluție letală la pacienții cu factori de risc cardiovascular.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metoprololul este un substrat al CYP2D6. Medicamentele care inhibă CYP2D6 pot avea un efect asupra concentrației plasmatice a metoprololului. Exemple de medicamente care inhibă CYP2D6 sunt: quinidina, terbinafina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, celecoxib, propafenona și difenhidramina. La inițierea tratamentului cu aceste medicamente, trebuie redusă doza de Bloxazoc.

Trebuie evitată asocierea următoarelor medicamente cu Bloxazoc:

Derivate de acid barbituric: Barbituricele (date obținute pentru pentobarbital) induc metabolizarea metoprololului prin inducție enzimatică.

Propafenonă: Atunci când s-a administrat propafenonă la patru pacienți sub tratament cu metoprolol, s-a constatat creșterea de 2-5 ori a concentrației plasmatice de metoprolol, iar doi pacienți au avut reacții adverse tipice metoprololului. Interacțiunea a fost confirmată la opt voluntari sănătoși. Această interacțiune se explică probabil prin faptul că propafenona, într-un mod asemănător chinidinei, inhibă metabolizarea metoprololului de către citocromul P450 2D6. Asocierea este probabil dificil de realizat, ținând cont că propafenona are și proprietăți beta-blocante.

Verapamil: În asociere cu medicamente beta-blocante (descrise pentru atenolol, propranolol și pindolol), verapamilul poate determina bradicardie și scăderea tensiunii arteriale. Verapamilul și beta-blocantele au efecte inhibitorii aditive asupra conducerii AV și a funcției nodului sinusal.

Următoarele asocieri cu Bloxazoc pot necesita modificarea dozelor de medicament:

Amiodaronă: O raportare de caz sugerează că pacienții tratați cu amiodaronă concomitent cu metoprolol pot dezvolta bradicardie sinusală pronunțată. Amiodarona are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare extrem de lung (în jur de 50 zile), ceea ce înseamnă că interacțiunile se pot

produce mult timp după întreruperea administrării medicamentului.

Antiaritmice, clasa I: Antiaritmicele din clasa I și beta-blocantele au efecte aditive inotrop negative, care pot duce la reacții adverse hemodinamice grave la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Asocierea trebuie evitată și în sindromul de sinus bolnav și în conducerea AV patologică. Interacțiunea este cel mai bine documentată pentru disopiramidă.

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene/antireumatice: S-a demonstrat că AINS contracarează efectul antihipertensiv al medicamentelor beta-blocante. Inițial s-a studiat indometacinul. Această interacțiune probabil nu are loc în cazul sulindacului. S-a făcut un studiu privind interacțiunea negativă cu diclofenac.

Glicozidele digitale: în asociere cu β -blocantele, acestea pot crește timpul de conducere atrioventriculară și pot induce bradicardie.

Difenhidramina: Difenhidramina reduce (de 2,5 ori) transformarea metoprololului în alfa-hidroximetoprolol pe calea CYP 2D6 la persoanele cu hidroxilare rapidă. Efectul metoprololului este crescut.

Diltiazem: Diltiazemul și beta-blocantele au efecte inhibitorii aditive asupra conducerii AV și funcției nodului sinusal. În timpul tratamentului asociat cu diltiazem s-a observat (raportări de cazuri) apariția unei bradicardii pronunțate.

Epinefrină: Există aproximativ 10 raportări privind pacienți tratați cu beta-blocante neselective (incluzând pindolol și propranolol) care au dezvoltat hipertensiune arterială pronunțată și bradicardie după administrarea de epinefrină (adrenalină). Aceste observații clinice au fost confirmate de studii pe voluntari sănătoși. S-a sugerat de asemenea, că adrenalina din anestezicele locale poate determina aceste reacții când se administrează intravascular. Se presupune că riscul este mai mic în cazul beta-blocanților cardioselectivi.

Fenilpropanolamină: Fenilpropanolamina (norefedrina) administrată în doze unice de 50 mg la voluntari sănătoși, poate crește tensiunea arterială diastolică până la valori patologice. Propranololul contracarează în general, creșterea tensiunii arteriale induse de fenilpropanolamină. Cu toate acestea, beta-blocantele pot determina reacții de hipertensiune arterială paradoxală la pacienții care iau doze mari de fenilpropanolamină. Au fost descrise în două cazuri crize hipertensive în timpul tratamentului cu fenilpropanolamină în monoterapie.

Chinidină: Chinidina inhibă metabolizarea metoprololului la așa-numiții hidroxilatori rapizi (peste 90% în Suedia), având ca rezultat concentrații plasmatiche mult crescute și beta-blocare marcată. O interacțiune corespunzătoare se poate petrece și cu alte beta-blocante metabolizate de aceeași enzimă (citocromul P450 2D6).

Clonidină: Hipertensiunea arterială de rebound la întreruperea bruscă a clonidinei poate fi potențată de beta-blocante. În cazul în care tratamentul concomitent cu clonidină trebuie întrerupt, medicația beta-blocantă trebuie oprită cu câteva zile înainte de clonidină.

Rifampicină: Rifampicina poate induce metabolizarea metoprololului, ceea ce duce la reducerea concentrațiilor plasmatiche de metoprolol.

Este necesară instituirea unei supravegheri atente în cazul administrării concomitente cu alte beta-blocante (de exemplu picături oftalmice), sau inhibitori de aminooxidază (IMAO). La pacienții tratați cu beta-blocante, anestezicele inhalatorii produc creșterea efectului cardiodepresiv. Este posibil să fie necesară modificarea dozelor de antidiabetice orale la pacienții care primesc tratament cu beta-blocante. Concentrația plasmatică de metoprolol poate crește atunci când se administrează simultan cimetidină sau hidralazină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Bloxazoc nu trebuie administrat în cursul sarcinii și al alăptării decât dacă se consideră că este absolut necesar. În general, beta-blocantele reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu întârziere a creșterii, deces intrauterin, avort și naștere prematură. Prin urmare, se recomandă monitorizarea materno-fetală corespunzătoare la femeile gravide tratate cu metoprolol. Beta-blocantele pot determina bradicardie la fetus, nou-născut și sugarul alăptat. Trebuie ținut cont de acest lucru în situațiile în care aceste medicamente se prescriu în ultimul trimestru de sarcină și în cursul nașterii.

Tratamentul cu Bloxazoc trebuie redus treptat cu 48-72 ore înaintea nașterii. Dacă acest lucru nu este posibil, nou-născutul ar trebui monitorizat 48-72 de ore postpartum pentru semne și simptome specifice beta-blocantelor (complicații cardiace și pulmonare).

Alăptarea

Metoprololul este concentrat în laptele matern într-o cantitate de aproximativ trei ori mai mare decât cantitatea din plasma mamei. La doze terapeutice, riscul de a exercita efecte asupra sugarului pare puțin probabil. Cu toate acestea, sugarul ar trebui monitorizat privind semnele specifice efectelor beta-blocantelor.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere că în timpul tratamentului cu Bloxazoc pot să apară amețeli și stare de oboseală, aceste manifestări trebuie avute în vedere când este necesară o atenție sporită, de exemplu în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apar la aproximativ 10% din pacienți și de obicei sunt în funcție de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de Clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând convenția MedDRA.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				trombocitopenie		
Tulburări psihice			depresie, coșmaruri, tulburări de somn	tulburări de memorie, confuzie, halucinații, nervozitate, anxietate		afectarea capacității de concentrare
Tulburări ale sistemului nervos	fatigabilitate	amețeli, cefalee	parestezii	modificări ale gustului		crampe musculare

Tulburări oculare				tulburări de vedere, uscăciune și/sau iritații la nivelul ochilor		simptome asemănătoare conjunctivitei
Tulburări acustice și vestibulare				tinitus		
Tulburări cardiace		scăderea temperaturii periferice a extremităților, bradicardie, palpitații	agravarea tranzitorie a insuficienței cardiace, șoc cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut	prelungirea perioadei de conducere AV, aritmii cardiace		gangrenă la pacienții cu tulburări vasculare periferice grave
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		dispnee de efort	bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau bronșită astmatiformă			rinită
Tulburări gastro-intestinale		greață, dureri abdominale, vărsături, diaree, constipație				xerostomie
Tulburări hepatobiliare				creșterea concentrațiilor transaminazelor plasmatiche		hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			reații cutanate de hipersensibilitate	agravarea psoriazisului, reacții de fotosensibilitate, hiperhidroză, căderea părului		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv						artralgie
Tulburări ale				afectarea		

aparaturii genital și sânului				reversibilă a libidoului		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			durere toracică, edeme, creștere în greutate			

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Toxicitate

7,5 g la un adult au determinat intoxicație letală. 100 mg la un copil de 5 ani nu au determinat nici un simptom după lavaj gastric. 450 mg la un copil de 12 ani și 1,4 g la un adult au determinat intoxicație moderată. 2,5 g la un adult au determinat intoxicație severă și 7,5 g la un alt adult au determinat intoxicație foarte gravă.

Simptome

Simptomele cardiovasculare sunt cele mai importante, dar în anumite cazuri, mai ales la copii și adulți tineri, pot predomina simptomele SNC și depresia respiratorie. Pot să apară: bradicardie, bloc AV gradul I-III, prelungirea intervalului QT (în cazuri excepționale), asistolie, scăderea tensiunii arteriale, insuficiență circulatorie periferică, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, depresie respiratorie, apnee. Alte simptome sunt: oboseală, stare de confuzie, pierderea conștienței, tremor fin, crampe, transpirație, parestezii, bronhospasm, greață, vărsături, posibil spasm esofagian, hipoglicemie (mai ales la copii) sau hiperglicemie, hiperkaliemie, efecte asupra funcției renale, sindrom miastenic tranzitor. Ingestia concomitentă de alcool, antihipertensive, chinidină sau barbiturice poate agrava starea pacientului. Primele semne de supradozaj pot să apară în 20 minute până la 2 ore de la ingestia medicamentului.

Abordare terapeutică

Îngrijirea trebuie realizată într-un departament care poate furniza măsuri adecvate de suport, monitorizare și control.

Dacă este necesar, se va efectua lavaj gastric și/sau se poate administra cărbune activat.

Pentru tratamentul bradicardiei și tulburărilor de conducere se pot folosi atropina, medicamentele adrenostimulante sau pacemaker.

Hipotensiunea arterială, insuficiența cardiacă acută și șocul vor fi tratate cu terapie de substituție volemică adecvată, glucagon administrat intravenos (urmat, dacă este nevoie, de o perfuzie cu glucagon), administrarea intravenoasă de medicamente adrenostimulante cum este dobutamina și cu agoniști alfa-1 adrenergici, dacă pacientul prezintă vasodilatație. Poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă de Ca ionic.

Se pot efectua intubare și ventilație mecanică, în funcție de indicație. Instalarea unui pacemaker este opțională. În stopul circulator determinat de supradozaj, pot fi necesare manevre de resuscitare timp de mai multe ore.

Bronhospasmul poate fi, de obicei, ameliorat de bronhodilatatoare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Betablocante selective, codul ATC: C07AB02

Metoprolol este un blocant selectiv al receptorilor beta₁. Metoprololul blochează receptorii beta₁ de la nivelul cordului la doze inferioare celor necesare pentru a afecta receptorii beta₂ din vasele periferice și din bronhii. Selectivitatea Bloxazoc este dependentă de doză, dar întrucât concentrația plasmatică maximă pentru această formă farmaceutică este semnificativ mai mică în comparație cu aceeași doză sub formă de comprimate obișnuite, se obține un grad mai mare de beta₁ selectivitate cu forma farmaceutică cu eliberare prelungită.

Metoprolol nu are niciun efect beta-stimulant și are un efect redus de stimulare membranară. Beta-blocantele au efect inotrop și cronotrop negativ.

Tratamentul cu metoprolol reduce efectul catecolaminelor asociat cu stresul fizic și psihic, micșorând frecvența cardiacă, debitul cardiac și tensiunea arterială. În situații de stres, atunci când se secretă cantități crescute de adrenalină din glandele suprarenale, metoprololul nu împiedică vasodilatația fiziologică normală. În doze terapeutice, metoprololul are asupra musculaturii bronșice efect contractil mai mic decât beta-blocantele neselective. Această proprietate permite tratarea pacienților cu astm bronșic sau alte boli pulmonare obstructive avansate, cu metoprolol în asociere cu stimulante de receptori beta₂. Metoprololul influențează eliberarea de insulină și metabolismul carbohidraților într-o măsură mai mică decât beta-blocantele neselective și, prin urmare, poate fi administrat și pacienților cu diabet zaharat. Reacția cardiovasculară din hipoglicemie, ca de exemplu tahicardia, este mai puțin influențată de metoprolol, iar revenirea la normal a glicemiei se produce mai rapid decât în cazul beta-blocantelor neselective.

În hipertensiune arterială, metoprololul scade semnificativ tensiunea arterială pentru mai mult de 24 ore, atât în clino- și ortostatism, cât și în timpul efortului. În tratamentul cu metoprolol se observă inițial o creștere a rezistenței vasculare periferice. Cu toate acestea, în tratamentul de lungă durată, obținerea reducerii tensiunii arteriale se poate datora rezistenței vasculare periferice scăzute și debitului cardiac nemodificat.

Copii și adolescenți

Într-un studiu cu durată de 4 săptămâni la 144 copii și adolescenți (cu vârstă cuprinsă între 6 și 16 ani) cu hipertensiune arterială esențială, s-a observat că metoprololul a redus tensiunea arterială cu 5,2 mm Hg la doză de 0,2 mg/kg greutate corporală (p=0,145), 7,7 mm Hg la doză de 1,0 mg/kg greutate corporală (p=0,027) și 6,3 mm Hg la doză de 2,0 mg/kg greutate corporală (p=0,049) cu o doză maximă de 200 mg/zi, comparativ cu 1,9 mm Hg în grupul placebo. Pentru tensiunea diastolică, această reducere a fost de 3,1 mm Hg (p=0,655), 4,9 mm Hg (p=0,280), 7,5 mm Hg (p=0,017) și, respectiv, 2,1 mmHg. Nu s-au demonstrat diferențe în funcție de vârstă, stadiul Tanner sau rasă.

La bărbații cu hipertensiune arterială moderată/severă, metoprolol reduce riscul morții de cauză cardiovasculară. Nu apare niciun dezechilibru electrolitic.

Efect în insuficiență cardiacă cronică

În MERIT-HF, un studiu de supraviețuire cu 3991 pacienți având insuficiență cardiacă (NYHA II-IV) și fracție de ejeție scăzută ($\leq 0,40$), s-a demonstrat că metoprolol crește supraviețuirea și reduce numărul de spitalizări. În tratamentul de lungă durată, pacienții au manifestat o ameliorare generală a simptomelor (clasa New York Heart Association și scorul de evaluare generală a tratamentului – Overall Treatment Evaluation score).

În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu metoprolol crește fracția de ejeție și reduce volumele

telesistolic și telediastolic ale ventriculului stâng.

În tahiaritmii, efectul activității simpatolitice crescute este blocat, ceea ce duce la o frecvență cardiacă scăzută, în primul rând prin reducerea automatismului în celulele pacemaker, dar și prin creșterea timpului de conducere supraventriculară. Metoprolol reduce riscul reinfarctizării și al stopului cardiac, în special al morții subite după infarctul de miocard.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatul cu eliberare prelungită Bloxazoc este constituit din microgranule încapsulate conținând metoprolol succinat, fiecare granulă fiind o unitate depozit separată. Fiecare granulă este învelită într-o membrană polimerică, responsabilă de controlul ritmului de eliberare a medicamentului. Comprimatul se dezintegrează rapid în contact cu lichidele, granulele fiind astfel dispersate pe o suprafață mare în tractul gastrointestinal. Eliberarea este independentă de pH-ul mediului înconjurător și continuă în ritm aproape constant timp de aproximativ 20 ore. Această formă farmaceutică conferă o concentrație plasmatică constantă și o durată a efectului de peste 24 ore.

Absorbția este completă după administrare orală și substanța este absorbită de-a lungul întregului tract gastrointestinal, inclusiv în colon. Biodisponibilitatea Bloxazoc este de 30-40%. Metoprololul este metabolizat în principal în ficat de CYP2D6. Au fost identificați trei metaboliți principali, cu toate că niciunul nu are un efect beta-blocant important clinic. Metoprololul este excretat până la aproximativ 5% sub formă nemetabolizată prin rinichi, iar restul sub formă de metaboliți.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al metoprololului la pacienții copii și adolescenți cu hipertensiune, cu vârste cuprinse între 6 –17 ani, este similar cu farmacocinetica descrisă anterior la adulți. Clearance-ul oral aparent pentru metoprolol (CL/F) crește liniar cu greutatea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Metoprolol a fost testat clinic pe scară foarte largă. Informații relevante pentru medicii care prescriu sunt prezentate în alte secțiuni ale Rezumatului Caracteristicilor Produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Laurilsulfat de sodiu

Polisorbat 80

Glicerol

Hidroxipropilceluloză

Etilceluloză

Stearilfumarat de sodiu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PE-PVdC/Al: cutii cu 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 și 100 comprimate cu eliberare prelungită.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 68501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13446/2020/01-11
13447/2020/01-11
13448/2020/01-11
13449/2020/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2020