

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

METOPROLOL AL 50 mg comprimate

METOPROLOL AL 100 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metoprolol AL 50 mg comprimate

Un comprimat conține tartrat de metoprolol 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 107,375 mg.

Metoprolol AL 100 mg comprimate

Un comprimat conține tartrat de metoprolol 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 214,750 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Metoprolol AL 50 mg comprimate

Comprimate albe, rotunde, biconvexe, cu șanț median pe ambele fețe.

Metoprolol AL 100, comprimate

Comprimate albe, rotunde, biconvexe, cu șanțuri de rupere, în formă de cruce pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- hipertensiune arterială
- boală arterială coronariană
- sindrom hiperkinetic cardiac (tulburări cardiace funcționale)
- tahiaritmii
- tratamentul infarctului miocardic în fază acută și prevenirea secundară a infarctului
- profilaxia migrenei;

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie ajustată individual, în special în funcție de răspunsul terapeutic al pacientului.

Se recomandă următoarele doze:

Hipertensiune arterială

50 mg o dată sau de două ori pe zi sau 50-100 mg o dată pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 50-100 mg/zi).

Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 200 mg/zi).

Boală arterială coronariană

Sindrom hiperkinetic cardiac (tulburări cardiace functionale)

50 mg o dată sau de două ori pe zi sau 50-100 mg o dată pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 50-100 mg/zi).

Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută - însoțită de monitorizarea tensiunii arteriale - la 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 200 mg/zi).

Tahiaritmii

100 mg o dată sau de două ori pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 100-200 mg/zi).

Tratamentul infarctului miocardic în fază acută și prevenirea secundară a infarctului

Metoprolol AL trebuie administrat doar la pacienții stabili hemodinamic (tensiune arterială sistolică ≥ 100 mmHg, ritm cardiac ≥ 60 bătăi/min, simptome de insuficiență cardiacă absente) pentru care nu există contraindicații la utilizarea medicamentelor beta-blocante (vezi pct. 4.3).

Tratamentul fazei acute

În infarctul miocardic acut, tratamentul trebuie inițiat cât mai precoce după internarea pacientului în spital, cu o doză intravenoasă de 5 mg tartrat de metoprolol, sub monitorizare continuă a EKG și a tensiunii arteriale. În funcție de cât de bine tolerată este prima doză intravenoasă, pacienților li se pot administra încă două doze intravenoase de 5 mg tartrat de metoprolol la intervale de 2 minute, până la o doză totală maximă de 15 mg tartrat de metoprolol.

Dacă pacienții au tolerat întreaga doză intravenoasă de 15 mg, începând cu 15 minute după ultima injecție intravenoasă, trebuie administrată o doză unică de 50 mg tartrat de metoprolol. În următoarele 48 de ore, trebuie administrate doze de 50 mg la fiecare 6 ore.

În cazul pacienților care au tolerat o doză mai mică de 15 mg tartrat de metoprolol i.v., tratamentul oral trebuie început cu prudență cu o doză unică de 25 mg tartrat de metoprolol.

Doza de întreținere

După tratamentul fazei acute, pacienților le trebuie administrată o doză de întreținere de 100 mg de două ori pe zi (echivalent cu 200 mg tartrat de metoprolol pe zi).

Administrarea de metoprolol trebuie oprită imediat în cazul unei scăderi a frecvenței cardiace și / sau a tensiunii arteriale care necesită intervenții terapeutice sau în cazul apariției altor complicații.

Profilaxia migrenei

100 mg o dată sau de două ori pe zi (echivalent cu tartrat de metoprolol 100-200 mg/zi).

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, eliminarea metoprololului este redusă, ceea ce poate necesita o reducere a dozei.

Notă:

La acest medicament, substanța activă este incorporată într-o matrice, un tip de structură din care este eliberată treptat. Matricea goală poate fi excretată parțial aparent nemodificată. Aceasta nu are nicio influență asupra eficacității medicamentului deoarece substanța activă a fost eliberată complet la trecerea prin intestin.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite nemestecate, cu o cantitate suficientă de lichid, după masă.

Pentru regimul cu doză zilnică unică, comprimatele trebuie luate dimineața iar dacă sunt necesare 2 prize zilnice, se administrează una dimineața și una seara.

Durata tratamentului

Durata tratamentului nu este limitată.

Dacă un tratament îndelungat cu Metoprolol AL trebuie întrerupt definitiv sau pentru o perioadă, acest lucru se va face în principiu treptat, deoarece oprirea bruscă poate duce la ischemie miocardică cu agravarea anginei pectorale, infarct miocardic sau accentuarea hipertensiunii arteriale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte medicamente beta-blocante sau la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Insuficiență cardiacă decompensată sau simptomatică,
- Soc cardiogen,
- Bloc AV de grad II și III,
- Sindrom de sinus bolnav,
- Bloc sinoatrial,
- Bradicardie (alura ventriculară înainte de începerea tratamentului sub 50 bătăi/min)
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mmHg).
- Acidoză,
- Hiperreactivitate bronșică (de exemplu în astmul bronșic)
- Tulburări circulatorii arteriale periferice severe,
- Astm bronșic sever sau antecedente de bronhospasme,
- Feocromocitom netratat,
- Administrare simultană de inhibitori MAO (cu excepția inhibitorilor MAO-B),

Utilizarea metoprololului este contraindicată la pacienții cu infarct miocardic acut, dacă ritmul cardiac este mai mic de 45 bătăi/minut, intervalul PQ este mai mare de 0,24 secunde, tensiune arterială sistolică <100 mmHg și/sau dacă există insuficiență cardiacă severă.

Este contraindicată administrarea intravenoasă concomitentă de blocante ale canalelor de calciu de tipul verapamilului sau diltiazemului sau a altor aritmice (cum este disopiramida) la pacienții tratați cu Metoprolol AL (cu excepția administrării în terapia intensivă).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară monitorizarea medicală atentă în mod deosebit în cazul administrării acestui medicament:

- în caz de bloc AV de grad I
- la pacienți diabetici cu glicemie foarte instabilă (datorită riscului de episoade hipoglicemice severe)
- după perioadele de post prelungit și strict sau de exerciții fizice intense (datorită riscului de episoade hipoglicemice severe)
- la pacienți cu feocromocitom (metoprololul poate fi utilizat doar după tratament anterior cu alfa-blocante)
- la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

În cazul în care ritmul cardiac coboară sub 45 de bătăi pe minut, tratamentul cu metoprolol trebuie întrerupt gradat.

Medicamentele beta-blocante trebuie administrate la pacienții cu antecedente personale sau heredo-colaterale de psoriasis doar după evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor.

Beta-blocantele pot crește atât sensibilitatea la alergeni cât și severitatea reacțiilor anafilactice. Din această cauză, medicamentele beta-blocante trebuie administrate doar dacă este absolut necesar la pacienții cu antecedente de reacții severe de hipersensibilitate și la cei care urmează un tratament de desensibilizare (datorită riscului de reacții anafilactice exagerate).

Recomandarea întreruperii tratamentului de lungă durată cu beta-blocante înaintea unei intervenții chirurgicale trebuie făcută de un medic cardiolog cu experiență, în funcție de afecțiunea pre-existentă. Afectarea capacității cordului de a răspunde la stimuli adrenergici poate crește riscurile anesteziei sau ale intervenției chirurgicale. Beneficiile continuării tratamentului cu un beta-blocant trebuie evaluat în fiecare caz individual în raport cu riscurile întreruperii tratamentului. Înaintea anestezierii, medicul anesteziat trebuie informat despre tratamentul cu Metoprolol AL. Trebuie ales un anesteziac cu efect cardiodepresiv posibil redus. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante înaintea unei intervenții chirurgicale, aceasta trebuie făcută treptat și încheiată cu aproximativ 48 de ore înaintea anestezierii.

Pacienți vârstnici

Se recomandă precauție în cazul pacienților vârstnici. În cazul reducerii excesive a tensiunii arteriale sau a ritmului cardiac, irigarea cu sânge a organelor vitale poate deveni insuficientă.

Teste anti-doping

Utilizarea Metoprolol AL poate produce rezultate pozitive la testele anti-doping.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Metoprolol AL.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele interacțiuni dintre metoprolol și alte medicamente trebuie avute în vedere:

Administrarea concomitentă de metoprolol și insulină sau antidiabetice orale poate accentua sau prelunge efectele acestora, mascând sau atenuând semnele reducerii glicemiei (hipoglicemiei), în special tahicardia și tremorul. Din această cauză, este necesară monitorizarea regulată a glicemiei.

Administrarea concomitentă de metoprolol și antidepresive triciclice, barbiturice, fenotiazine, trinitrat de gliceril ca și de diuretice, vasodilatatoare sau alte medicamente antihipertensive poate produce o scădere marcantă a tensiunii arteriale.

Administrarea concomitentă de metoprolol și antagoniști ai calciului de tipul nifedipinei poate produce o scădere marcantă a tensiunii arteriale și, în cazuri izolate, apariția insuficienței cardiace.

Efectele cardio-depresive ale metoprololului și ale medicamentelor antiaritmice pot fi aditive.

Pacienții tratați concomitent cu metoprolol și antagoniști ai calciului de tipul verapamilului sau diltiazemului sau cu alte antiaritmice (cum este disopiramida) trebuie monitorizați cu atenție, deoarece există riscul de hipotensiune arterială, bradicardie sau alte aritmii cardiace. Antagoniștii calciului de tipul verapamilului sau diltiazemului administrați intravenos și alte antiaritmice (cum este disopiramida) administrate intravenos sunt contraindicate la pacienții tratați cu metoprolol (cu excepția administrării în terapia intensivă).

Administrarea concomitentă de metoprolol și glicozide cardiace, reserpină, alfa-metildopa, guanfacină sau clonidină poate produce o reducere mai mare a ritmului cardiac sau întâzieri în conducerea impulsului cardiac.

Întreruperea bruscă a administrării clonidinei în timpul tratamentului concomitent cu metoprolol poate produce o creștere exagerată a tensiunii arteriale. În concluzie, în cazul asocierii clonidinei cu metoprolol, administrarea clonidinei nu trebuie făcută fără întreruperea cu câteva zile mai înainte a

administrării metoprololului. De abia după aceasta, administrarea clonidinei poate fi întreruptă treptat (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Clonidină).

Administrarea concomitentă de metoprolol și noradrenalină, adrenalină sau alte substanțe cu acțiune simpatomimetică (care pot fi conținute, de exemplu, în medicamente de tuse sau în picături nazale sau oftalmice) poate produce o creștere semnificativă a tensiunii arteriale.

Pacienții tratați cu metoprolol pot prezenta un răspuns redus la dozele de adrenalină utilizate uzual pentru controlarea reacțiilor alergice.

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO) nu trebuie administrați în asocieri cu metoprolol datorită riscului de hipertensiune arterială exagerată.

Administrarea inițială concomitentă de blocante beta-adrenergice și prazosin necesită grijă specială.

AINS, cum este indometacinul, sau inductorii enzimatici, cum este rifampicina, pot reduce efectul antihipertensiv al metoprololului.

Cimetidina poate crește efectul metoprololului.

Metoprololul poate reduce excrețarea altor medicamente (de ex. lidocaină).

Administrarea concomitentă de metoprolol și narcotice poate produce o reducere accentuată a tensiunii arteriale. Efectele inotrope negative ale acestor medicamente pot fi aditive.

Blocada neuromusculară produsă de relaxantele musculare (de ex. suxametoniu, tubocurarină) poate mări inhibarea receptorilor beta-adrenergici produsă de metoprolol.

Dacă administrarea metoprololului nu poate fi întreruptă înaintea intervențiilor chirurgicale care necesită anestezie sau înaintea administrării relaxantelor musculare periferice, medicul anestezist trebuie informat asupra tratamentului cu metoprolol.

Administrarea concomitentă de metoprolol și alcool etilic poate altera efectele alcoolului etilic.

Inhibitori ai izoenzimei 2D6 a citocromului P450

Metoprololul este un substrat al izoenzimei CYP2D6 al citocromului P450. Concentrațiile plasmatice ale metoprololului pot fi crescute de administrarea concomitentă de substraturi inhibitoare ale CYP2D6 și pot fi reduse prin administrarea de substanțe active inductoare ale CYP2D6.

Substanțele care duc la o creștere a concentrațiilor plasmatice de metoprolol sunt, printre altele:

- medicamente antiaritmice (de exemplu amiodaronă)
- antihistaminice (de exemplu difenhidramină)
- antagoniști ai receptorilor H₂ (de exemplu cimetidină)
- antidepressive (de exemplu fluoxetină, paroxetină, bupropion)
- antipsihotice (de exemplu tioridazină)
- inhibitori ai COX2 (de exemplu celecoxib)
- medicamente anti-malarice (de exemplu hidroxiclorochină)
- medicamente antivirale (de exemplu ritonavir)
- medicamente antimicotice (de exemplu terbinafină)

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Metoprololul trebuie utilizat în timpul sarcinii doar după evaluarea atentă a riscurilor și beneficiilor, deoarece până în prezent nu sunt disponibile studii corespunzătoare privind utilizarea la femei gravide.

Metoprololul nu a demonstrat potențial teratogen în studiile la animale (vezi pct. 5.3).

Metoprololul traversează -placenta și poate cauza bradicardie, hipotensiune arterială și hipoglicemie la făt. Beta-blocantele reduc perfuzia placentară, ceea ce poate duce la naștere prematură sau moarte intrauterină. În perioada post-partum, riscul de complicații cardiace sau pulmonare este crescut la nou-născuții expuși prenatal la metoprolol.

Tratamentul cu metoprolol trebuie întrerupt cu 48-72 de ore înainte de data așteptată pentru naștere. Dacă acest lucru nu este posibil, nou-născutul trebuie monitorizat cu atenție în primele 48-72 de ore de la naștere pentru apariția semnelor blocadei beta-adrenergice.

Alăptarea

Metoprololul se excretă în laptele matern. Concentrația de metoprolol în laptele matern este de aproximativ trei ori mai mare decât concentrația plasmatică la mamă. Sugarii trebuie monitorizați pentru semne ale blocadei beta-adrenergice, deși este improbabil ca reacțiile adverse să apară în urma administrării de doze terapeutice (cu excepția pacienților cu metabolism lent).

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

Pacienții care utilizează acest medicament trebuie monitorizați medical în mod regulat.

Diferitele reacții individuale pot altera vigilența într-o asemenea măsură încât să afecteze capacitatea de a participa activ la trafic, de a folosi utilaje sau de a lucra fără a avea un punct solid de sprijin. Aceasta se aplică mai ales la începutul tratamentului, la creșterea dozelor sau la schimbarea tratamentului sau în cazul consumului concomitent de alcool etilic.

4.8 Reacții adverse

La acest punct, frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează: 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 (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: Trombocitopenie sau leucopenie.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută: Metoprololul poate masca simptomele hipertiroidismului.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Diabetul zaharat latent poate deveni manifest sau diabetul zaharat manifest se poate agrava.

După perioadele de post prelungit și strict sau de exerciții fizice intense, pacienții pot resimți episoade hipoglicemice după utilizarea metoprololului. Semnele de avertizare ale hipoglicemiei (în special tahicardia și tremorul) pot fi mascate.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Stări depresive, confuzie, coșmaruri sau accentuare a viselor, tulburări ale somnului și halucinații

Rare: Reducerea vigilenței

Foarte rare: Modificări de personalitate (de exemplu labilitate emoțională, pierderi de scurtă durată ale memoriei).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Oboseală, amețeli, cefalee, fatigabilitate

Mai puțin frecvente: Parestezie, senzație de leșin.

Tulburări oculare

Rare: conjunctivite sau lacrimație redusă (trebuie ținut cont de aceasta la pacienții care poartă lentile de contact)

Foarte rare: Tulburări oculare, xeroftalmie și inflamații oculare.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: Afectarea auzului, respectiv defecte auditive, tinitus

Tulburări cardiace

Frecvente: Bradicardie

Rare: Palpitații, aritmie (de exemplu tulburări de conducere atrio-ventriculară), exacerbare a insuficienței cardiace însoțită de edeme periferice și/sau dispnee de efort.

Foarte rare: Dureri toracice, agravarea atacurilor de angină la pacienții cu angină pectorală nu poate fi exclusă, șoc cardiogen.

Tulburări vasculare

Frecvente: Scădere a tensiunii arteriale, hipotensiune arterială ortostatică, mai puțin frecvent însoțită de sincope.

Mai puțin frecvente: Senzație de răcire a extremităților

Rare: Edeme, accentuare a tulburărilor la pacienții cu tulburări ale circulației periferice (inclusiv pacienți cu sindrom Raynaud respectiv, claudicație intermitentă)

Foarte rare: Cangrene (la pacienții cu tulburări severe ale circulației periferice)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Dispnee de efort

Rare: Reacții bronhospastice, dispnee (în special la pacienții cu antecedente de boli pulmonare obstructive)

Foarte rare: Rinite alergice

Tulburări gastrointestinale:

Frecvente: Greață, vărsături, dureri abdominale,

Mai puțin frecvente: Constipație, diaree

Rare: Xerostomie.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Hiperhidroză, reacții alergice cutanate (eritem, prurit, exantem, fotosensibilitate).

Rare: Erupții cutanate tranzitorii (sub formă de urticarie sau leziuni cutanate distrofice respectiv psoriazice),

Foarte rare: Alopecie, precipitare sau agravare a simptomelor psoriazisului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Slăbiciune musculară, crampe musculare

Foarte rare: Artropatii (mono sau poliartrite), fibroză retroperitoneală.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: Perturbări ale libidoului și impotență, indurație peniană plastică (boală Peyronie)

Investigații diagnostice

Foarte rare: Creșteri ale valorilor transaminazelor serice (ALT, AST), creștere în greutate

Cu frecvență necunoscută: Tratamentul cu metoprolol poate fi asociat cu tulburări ale metabolismului lipidelor. Deși valorile colesterolului total au fost de obicei normale, valorile colesterolului HDL au scăzut iar cele ale trigliceridelor plasmatiche au crescut.

Avertismente speciale

Blocantele receptorilor beta-adrenergici pot crește susceptibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor alergice. Drept urmare, pacienții cu antecedente de reacții severe de hipesensibilitate și cei care urmează un tratament de desensibilizare pot experimenta reacții anafilactice exagerate.

Dat fiind că pacienții cu insuficiență renală severă pre-existentă au resimțit o deteriorare a funcției renale în timpul tratamentului cu beta-blocante, în aceste cazuri, tratamentul cu metoprolol trebuie însoțit de monitorizarea corespunzătoare a funcției renale.

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 <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Tabloul clinic depinde de mărimea intoxicației și este caracterizat în principal prin simptome cardiovasculare și la nivelul SNC.

Supradozajul poate produce hipotensiune arterială severă, bradicardie sinusală, bloc AV, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, stop cardiac, bronhospasm, pierderea conștienței mergând chiar până la comă, greață, vărsături, cianoză și ocazional convulsii generalizate.

Simptomele se pot exacerba dacă se utilizează concomitent alcool etilic, antihipertensive, chinidină sau barbiturice. Primele semne de supradozaj apar între 2-4 ore de la ingerare.

Tratamentul supradozajului

Tratamentul cu Metoprolol AL trebuie întrerupt în caz de supradozaj sau de scădere a ritmului cardiac și/sau a tensiunii arteriale care pun viața în pericol.

În afara măsurilor generale care urmăresc eliminarea primară a medicamentului, trebuie monitorizate funcțiile vitale și, dacă este necesar, acestea trebuie corectate sub terapie intensivă.

Pot fi administrate următoarele antidoturi:

- Atropină: 0,5-2 mg, pe cale intravenoasă
- Glucagon: doza inițială 1-10 mg i.v. apoi 2-2,5 mg/h sub formă de perfuzie continuă
- Simpatomimetice, în funcție de greutatea corporală și de răspunsul terapeutic: dopamină, dobutamină, isoprenalină, orciprenalină sau adrenalină

Bradycardia persistentă necesită utilizarea temporară a unui stimulator cardiac.

Bronhospasmul poate fi controlat prin inhalarea (sau prin administrarea intravenoasă, dacă răspunsul este inadecvat) de beta₂-simpatomimetice sau prin administrarea intravenoasă de aminofilină.

Administrarea intravenoasă lentă de diazepam este recomandată pentru controlarea convulsiilor generalizate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agoniști selectivi ai receptorilor beta-adrenergici, codul ATC: CO7AB02.

Metoprolol este un blocant ușor lipofilic al receptorilor beta-adrenergici cu selectivitate relativă pentru receptorii beta₁ localizați în principal la nivelul miocardului ("cardioselectivitate"). Metoprololul nu are acțiune simpatomimetică intrinsecă și are doar o acțiune redusă de stabilizare a membranelor.

Ca funcție a tonusului simpatic, metoprololul reduce ritmul cardiac, contractilitatea cardiacă, viteza de conducere AV și acțiunea plasmatică a reninei. Metoprololul poate crește tonusul musculaturii netede prin inhibarea receptorilor beta₂-adrenergici.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, metoprololul se absoarbe complet (aproximativ 95%) la nivelul tractului gastrointestinal. Deoarece metoprololul este supus metabolizării extensive la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea sistemică este doar de aprox. 50%. Concentrația plasmatică maximă se obține în 1,5-2 ore.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de aproximativ 12%, iar volumul aparent de distribuție este de 5,6 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Metoprololul este metabolizat aproape complet la nivel hepatic prin intermediul enzimelor sistemului enzimatic P450 (în special CYP2D6). Doi dintre cei trei metaboliți principali au slabă acțiune beta-blocantă, dar aceasta este ne semnificativă clinic.

Există diferențe etnice substanțiale în ce privește prevalența persoanelor cu un metabolism lent. La persoanele de tip caucazian, prevalența persoanelor cu un metabolism lent este de aproximativ 7% iar la persoanele de origine asiatică mai mică de 1%.

La pacienții cu un metabolism mediat de CYP2D6 lent, concentrațiile plasmatică de metoprolol pot fi mai mari de câteva ori decât la pacienții cu un metabolism mediat de CYP2D6 normal. Cu toate acestea, metabolismul dependent de CYP2D6 al metoprololului, pare a avea un efect marginal sau inexistent asupra siguranței și eficacității medicamentului.

Dat fiind că la pacienții cu ciroză hepatică rata de metabolizare este redusă, este probabil ca concentrațiile plasmatică de metoprolol nemedificat să fie mai ridicate la acești pacienți.

Aproximativ 95% din doza de metoprolol și din metaboliții săi este eliminată pe cale renală iar aproximativ 10% din această cantitate este recuperată în urină sub formă nemedificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3-5 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Vezi pct. 4.9.

Toxicitate cronică

Studii asupra toxicității cronice realizate la animale nu au arătat efecte toxice determinate de acest medicament.

Potențial genotoxic și carcinogen

Datele preclinice obținute din studiile convenționale privind mutagenitatea și carcinogenitate nu au demonstrat riscuri speciale pentru om. Studiile realizate la două specii de animale (șobolan și iepure) nu au demonstrat un potențial teratogen al metoprololului.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studii realizate la două specii de animale (șobolan și iepure) nu au demonstrat un potențial teratogen al metoprololului. Nu sunt disponibile suficiente date privind siguranța utilizării în primul sau al doilea trimestru de sarcină la om. Nu au fost raportate defecte congenitale datorate metoprololului.

Studiile realizate la om au arătat alterări ale perfuziei placentare datorate metoprololului. Concentrațiile plasmatică de metoprolol la mamă și copil, în momentul nașterii, au fost similare.

Concentrația metoprololului în laptele matern este de aproximativ 3 ori mai mare decât concentrația plasmatică. O cantitate de aproximativ 225 µg de metoprolol/l lapte este excretată de o mamă careia i se administrează 200 mg metoprolol/zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Croscarmeloză sodică, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, povidonă K25, dioxid de siliciu coloidal anhidru, talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al-PVC/PVDC.

Cutii cu 30, 50 și 100 de comprimate.

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

ALIUD-PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19, D-89150 Laichingen,
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Metoprolol AL 50
12067/2019/01-02-03

Metoprolol AL 100
12068/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019