

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metoprolol Gemax Pharma 50 mg comprimate filmate
Metoprolol Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Metoprolol Gemax Pharma 50 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 50 mg.

Metoprolol Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conține tartrat de metoprolol 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 50 mg conține lactoză 13,8 mg.
Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține lactoză 27,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Metoprolol Gemax Pharma 50 mg comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz (cu diametru între 7,8 mm și 8,2 mm), cu linie mediană de rupere pe o față și marcate cu „50” pe cealaltă față.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Metoprolol Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate
Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă (cu diametru între 9,8 mm și 10,2 mm), cu linie mediană de rupere pe o față și marcate cu „100” pe cealaltă față.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Hipertensiune arterială
- Angină pectorală cronică stabilă
- Tratamentul fazei acute a infarctului de miocard, precum și pentru prevenție secundară după infarct miocardic
- Tahiaritmii
- Profilaxia migrenei

Metoprolol Gemax Pharma este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se recomandă a fi utilizate următoarele doze:

Hipertensiune arterială

50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol de două ori pe zi sau 100 mg până la 200 mg tartrat de metoprolol o dată pe zi.

Angină pectorală cronică stabilă

50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol de două ori pe zi.

Tratamentul fazei acute a infarctului de miocard, precum și pentru prevenție secundară după infarct miocardic

Tratamentul fazei acute: după tratamentul intravenos anterior cu tartrat de metoprolol, în următoarele 48 ore se administrează 50 mg tartrat de metoprolol de patru ori pe zi, începând cu 15 minute de la ultima injecție intravenoasă.

Tratamentul oral în cazul pacienților cărora li s-a administrat intravenos mai puțin de 15 mg tartrat de metoprolol trebuie inițiat cu prudență, cu 25 mg tartrat de metoprolol.

Prevenție secundară: 100 mg tartrat de metoprolol de două ori pe zi.

Tahiaritmii

50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol de două ori pe zi.

Profilaxia migrenei

50 mg până la 100 mg tartrat de metoprolol de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tartratului de metoprolol la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă (de exemplu, pacienții cu șunt porto-cav) (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (> 65 ani)

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite fără a fi mestecate, cu un pahar cu apă (vezi pct. 5.2).

Comprimatele trebuie administrate dimineața, într-o singură doză sau în două doze, dimineața și seara.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte beta-blocante sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1
- Bloc atrioventricular de gradul II sau III
- Insuficiență cardiacă instabilă (edem pulmonar, tulburări circulatorii sau hipotensiune arterială) și tratament continuu sau intermitent cu medicamente inotrop pozitive (agonist al receptorilor beta)
- Bradicardie sinusală manifestă, clinic semnificativă (frecvență cardiacă < 50 bătăi/minut)
- Sindrom de sinus bolnav (excluzând pacienții cu stimulator cardiac permanent)
- Tulburări severe ale circulației arteriale periferice
- Șoc cardiogen
- Feocromocitom netratat
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolică < 90 mm Hg)
- Astm bronșic sever sau bronhopneumopatie obstructivă cronică
- Acidoză metabolică
- Tratament concomitent cu inhibitori ai MAO (cu excepția inhibitorilor de MAO-B)
- Administrare intravenoasă concomitentă a unor antagoniști ai canalelor de calciu de tip verapamil sau diltiazem sau a altor antiaritmice (de exemplu, disopiramidă) (cu excepția tratamentului administrat în terapie intensivă)
- Infarct miocardic acut, dacă frecvența cardiacă este < 45 bătăi/minut, intervalul PQ este > 0,24 secunde sau tensiunea arterială sistolică este < 100 mmHg.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Beta-blocantele trebuie administrate cu prudență la pacienții cu astm bronșic. Dacă pacientul este tratat cu agoniști ai receptorilor beta-2 (pe cale orală sau inhalatorie), doza acestora trebuie verificată la începutul tratamentului cu metoprolol și dacă este necesar, trebuie crescută.

Metoprololul este contraindicat la pacienții cu forme severe de astm bronșic sau bronhopneumopatie obstructivă cronică (vezi pct. 4.3).

Metoprololul poate influența tratamentul administrat în diabetul zaharat și poate masca simptomele hipoglicemiei (în special, tahicardia și tremorul). Riscul perturbării metabolismului carbohidraților sau mascării simptomelor hipoglicemiei este mai redus când se administrează un beta-blocant cardioselectiv, cum este metoprololul, față de atunci când se administrează beta-blocante neselective. Cu toate acestea, nivelul glicemiei trebuie monitorizat la intervale mai scurte de timp.

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

Ocazional, tulburările de conducere atrioventriculare pot fi agravate ca urmare a tratamentului cu metoprolol (posibil bloc atrioventricular).

Din cauza efectului negativ asupra timpului de conducere, metoprololul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu bloc atrioventricular de gradul I.

Beta-blocantele pot provoca bradicardie. Dacă frecvența cardiacă în repaus scade sub 55 bătăi/minut, iar pacientul devine simptomatic, doza trebuie redusă sau administrarea metoprololului trebuie întreruptă treptat.

Metoprololul poate exacerba simptomele tulburărilor circulatorii arteriale periferice (sindrom Raynaud, claudicație intermitentă) din cauza efectului antihipertensiv. Metoprololul este contraindicat în tulburările severe ale circulației arteriale periferice (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu feocromocitom trebuie administrat un blocant al receptorilor alfa, înainte și în timpul tratamentului cu metoprolol.

Tratamentul cu metoprolol nu trebuie întrerupt brusc fără motive întemeiate. Întreruperea bruscă poate agrava insuficiența cardiacă existentă și poate crește riscul de infarct de miocard și moarte cardiacă subită.

Dacă este necesară întreruperea tratamentului, acesta trebuie realizată treptat pe o perioadă de cel puțin două săptămâni, prin reducerea graduală a dozei până când se ajunge la o doză de 25 mg tartrat de metoprolol. Această ultimă doză trebuie administrată cu cel puțin patru zile înainte de încheierea tratamentului.

Dacă pacientul prezintă simptome, doza trebuie redusă mai lent.

Pacienții trebuie să rămână sub monitorizare strictă a simptomelor de exacerbare ale afecțiunii și trebuie luate măsurile necesare.

Pacienții cu infarct miocardic acut au prezentat un risc crescut de șoc cardiogen pe durata tratamentului cu metoprolol. Deoarece pacienții instabili hemodinamic au fost afectați în mod particular, metoprolol trebuie administrat numai după ce pacientul cu infarct miocardic a fost stabilizat hemodinamic (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.1).

Înainte a unei intervenții chirurgicale, medicul anestezist trebuie informat despre tratamentul cu metoprolol.

În cazul în care se efectuează anestezie generală la pacienți tratați cu beta-blocante, trebuie ales un medicament anestezic cu efect inotrop negativ cât mai mic posibil.

Nu este recomandată întreruperea beta-blocantului pe durata intervenției chirurgicale.

Inițierea bruscă a tratamentului cu doze mari de metoprolol trebuie evitată la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale nelocalizate la nivel cardiac întrucât a fost asociată cu risc de bradicardie, hipotensiune arterială și accident vascular cerebral, inclusiv deces, în cazul pacienților care prezintă factori de risc cardiovasculari.

Atunci când tratamentul cu clonidină, administrat concomitent, se întrerupe, în primă fază trebuie întreruptă administrarea beta-blocantului treptat, iar apoi a clonidinei.

Metoprololul poate crește sensibilitatea la alergeni și severitatea reacțiilor anafilactice. Administrarea adrenalinei împreună cu beta-blocante nu determină întotdeauna efectul terapeutic dorit (vezi pct. 4.5). Prin urmare, este necesară prudență la pacienții cu antecedente de reacții severe de hipersensibilitate, precum și în cazul celor aflați în tratament cu terapii de desensibilizare.

Beta-blocantele pot crește sau prelungi numărul și durata crizelor anginoase la pacienții cu angină Prinzmetal din cauza unei vasoconstricții a arterelor coronariene liber mediată de receptorii alfa. Prin urmare, metoprololul trebuie administrat cu prudență la acești pacienți.

La pacienții cu antecedente personale sau heredocolaterale de psoriazis, prescrierea metoprololului trebuie realizată numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Beta-blocantele pot reduce secreția lacrimală. Acest lucru este deosebit de important pentru persoanele care poartă lentile de contact.

Administrarea tartratului de metoprolol poate determina rezultate pozitive la controalele antidoping.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Blocantele ganglionilor simpatici, alte beta-blocante, inhibitori ai MAO-B

Pacienții care sunt tratați cu blocante ale ganglionilor simpatici, alte beta-blocante (de exemplu, picături oftalmice) sau inhibitori ai MAO-B trebuie să fie strict monitorizați de către un medic.

Clonidina

Dacă tratamentul concomitent cu clonidină trebuie întrerupt, beta-blocantul trebuie oprit cu câteva zile înainte de terminarea tratamentului cu clonidină, deoarece beta-blocantele pot accentua creșterea bruscă a tensiunii arteriale cauzată de întreruperea administrării de clonidină.

Blocantele canalelor de calciu, medicamentele antiaritmice

În cazul administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu de tip verapamil sau diltiazem sau de medicamente antiaritmice, pacientul trebuie monitorizat cu atenție în ceea ce privește efectele inotrope și cronotrope negative.

Administrarea intravenoasă a antagoniștilor canalelor de calciu de tip verapamil sau diltiazem sau a altor antiaritmice (de exemplu, disopiramidă) este contraindicată (cu excepția tratamentului administrat în terapie intensivă) (vezi pct. 4.3).

Antiaritmicele de clasa I și blocantele receptorilor beta au efecte inotrope negative aditive, care pot determina reacții adverse hemodinamice grave, nedorite la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă. Asocierea trebuie evitată la pacienții cu tulburări de conducere atrioventriculară. Această interacțiune a fost descrisă pe larg pentru disopiramidă (vezi pct. 4.3).

Anestezicele

În timpul tratamentului cu beta-blocante, efectul bradicardic al blocantelor receptorilor beta este crescut de anestezicele inhalatorii.

Alte medicamente antihipertensive

Metoprololul poate crește efectele medicamentelor antihipertensive administrate concomitent.

Simpatomimetice

Administrarea concomitentă a metoprololului și a noradrenalinei, a adrenalinei sau a altor simpatomimetice poate determina o creștere semnificativă a tensiunii arteriale.

Atunci când adrenalina este administrată la pacienții cărora li se administrează beta-blocante în anumite condiții, beta-blocantele cardioselective au un impact semnificativ mai mic asupra reglării tensiunii arteriale în comparație cu beta-blocantele neselective.

Efectul adrenalinei în tratamentul reacțiilor anafilactice poate fi redus la pacienții cărora li se administrează beta-blocante (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Administrarea concomitentă cu indometacin sau cu alt inhibitor al sintezei prostaglandinelor poate reduce efectul de scădere a tensiunii arteriale al beta-blocantelor.

Rezerpina, alfa-metildopa, clonidina, guanfacina și glicozidele cardiace

Administrarea concomitentă a metoprololului și a rezerpinei, alfa-metildopei, clonidinei, guanfacinei sau a glicozidelor cardiace poate determina bradicardie severă și poate apărea întârziere în conducerea de la nivel cardiac.

Medicamentele antidiabetice și insulina

Metoprololul poate reduce simptomele hipoglicemiei, în special tahicardia cauzată de hipoglicemie. Beta-blocantele pot inhiba eliberarea insulinei la pacienții cu diabet de tip II. Tratamentul hipoglicemiant (cu insulină sau cu medicamente antidiabetice orale) trebuie ajustat în mod corespunzător și sunt necesare verificări periodice ale glicemiei.

Medicamentele care conțin xantină

Administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin xantină (amino-, teofilină) determină o reducere reciprocă a efectului.

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori și inductori ai CYP2D6

Metoprololul este un substrat pentru CYP2D6, o izoenzimă a citocromului P 450.

Substanțele inductoare enzimatică sau inhibitorie enzimatică pot influența concentrația plasmatică a metoprololului. Rifampicina scade concentrația plasmatică a metoprololului, în timp ce cimetidina, alcoolul și hidralazina pot crește concentrația plasmatică a metoprololului.

Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu exclusiv, de izoenzima hepatică CYP2D6 (vezi și pct. 5.2).

Substanțele cu efect inhibitor asupra CYP2D6, cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), precum paroxetina, fluoxetina și sertralina, difenhidramina, hidroxiclorochina, celecoxib, terbinafina, neurolepticele (de exemplu, clorpromazina, triflupromazina, clorprotixen) și posibil propafenona pot crește concentrația plasmatică a metoprololului.

Un efect inhibitor asupra CYP2D6 a fost de asemenea raportat pentru amiodaronă și chinidină (antiaritmice).

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Întrucât nu există studii controlate cu privire la utilizarea metoprololului în sarcină, metoprololul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile pentru mamă depășesc riscurile pentru embrion/făt.

Beta-blocatele determină reducerea perfuziei placentare și pot cauza moartea fătului și nașterea prematură. Au fost raportate tulburări ale dezvoltării intrauterine în urma utilizării pe termen lung la femeile gravide cu hipertensiune ușoară până la moderată. S-a raportat faptul că beta-blocantele determină prelungirea travaliului și bradicardie la făt și nou-născut. De asemenea, au fost raportate cazuri de hipoglicemie, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinemiei și inhibarea reacției anoxice la nou-născut.

Tratamentul cu metoprolol trebuie întrerupt cu 48-72 ore înainte de data probabilă a nașterii. Dacă acest lucru nu este posibil, nou-născutul trebuie monitorizat timp de 48-72 ore post-partum pentru depistarea simptomelor datorate blocării receptorilor beta (de exemplu, complicații cardiace și pulmonare).

Alăptarea

Metoprololul atinge concentrații de aproximativ trei ori mai mari în laptele matern decât în plasma maternă. Cu toate că riscul apariției reacțiilor adverse la copilul alăptat la sân s-a dovedit a fi scăzut la utilizarea doze terapeutice de metoprolol, copiii alăptați la sân trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor apărute în urma blocării receptorilor beta.

Fertilitatea

Efectele metoprololului asupra fertilității la om nu au fost studiate.

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

Trebuie avut în vedere faptul că, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, poate să apară amețelă sau oboseală, în special la începutul tratamentului, la creșterea dozei, dacă medicamentul este înlocuit sau în cazul consumului simultan de alcool.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu metoprolol au fost raportate reacții adverse cu următoarele frecvențe: 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: trombocitopenie, agranulocitoză

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: creștere în greutate

Rare: diabetul zaharat latent poate deveni manifest sau diabetul zaharat manifest se poate agrava, hipoglicemie indusă de nivelul crescut de insulină, scăderea valorilor HDL colesterol, creșterea valorilor trigliceridelor
Foarte rare: creșterea valorilor VLDL colesterol

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: depresie, dificultăți de concentrare, alterarea stării de conștiență, somnolență sau insomnie, coșmaruri

Rare: nervozitate, anxietate

Foarte rare: amnezie, pierderi de memorie, confuzie, halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: oboseală

Frecvente: amețeală, cefalee

Mai puțin frecvente: parestezie

Tulburări oculare

Rare: tulburări de vedere, ochi uscați, iritație oculară, conjunctivită

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tinitus, tulburări ale auzului, pierderea reversibilă a auzului

Tulburări cardiace

Frecvente: bradicardie, hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică (ocazional asociată cu sincopă), palpitații

Mai puțin frecvente: agravarea temporară a insuficienței cardiace, șoc cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut (vezi pct 5.1), bloc atrioventricular de grad I, edem, dureri în piept

Rare: tulburări de conducere, aritmii

Tulburări vasculare

Frecvente: extremități reci, sindrom Raynaud

Foarte rare: exacerbarea tulburărilor circulatorii periferice până la gangrenă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee de efort

Mai puțin frecvente: bronhospasm

Rare: rinită

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, dureri abdominale, diaree, constipație

Mai puțin frecvente: vărsături

Rare: uscăciunea gurii

Foarte rare: modificări ale gustului

Tulburări hepatobiliare

Rare: valori anormale ale testelor funcționale hepatice

Foarte rare: hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie (sub formă de urticarie psoriaziformă și leziuni cutanate distrofice), hiperhidroză

Rare: alopecie

Foarte rare: reacții de fotosensibilitate, agravarea sau declanșarea psoriazisului sau a exantemului psoriaziform

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: slăbiciune musculară, spasme musculare

Foarte rare: artralгии

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: impotență, disfuncții sexuale

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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate determina hipotensiune arterială severă, bradicardie sinusală, bradiaritmie, tulburări de conducere cardiacă, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen și stop cardiac. În plus, pot să apară dificultăți respiratorii cu bronhospasm, alterarea stării de conștiență, comă, greață, vărsături, cianoză, hipoglicemie și, totodată, convulsii generalizate și hiperkaliemie.

Simptomele pot fi agravate de ingestia concomitentă de alcool, antihipertensive, chinidină sau barbiturice.

Primele semne de supradozaj apar de obicei între 20 minute și 2 ore de la administrarea medicamentului.

Abordare terapeutică

Monitorizarea parametrilor vitali într-o unitate de terapie intensivă.

Măsurile terapeutice includ administrarea de cărbune activat, laxative și, dacă este necesar, lavaj gastric, iar pentru tratamentul bradicardiei și tulburărilor de conducere la nivel cardiac: atropina, simpatomimetice sau stimulator cardiac temporar.

În cazul șocului, insuficienței cardiace acute și hipotensiunii arteriale, se administrează în timpul vasodilatației, plasmă sau substituenți de plasmă, glucagon prin injecție în bolus (dacă este necesar, urmată de o perfuzie cu glucagon), simpatomimetice cum este, de exemplu, dobutamina administrată intravenos și, în plus, se administrează agoniști ai receptorilor α_1 .

Administrarea de ioni de calciu poate fi de asemenea luată în considerare.

Un bronhodilatator (beta-2 simpatomimetic) poate fi administrat pentru bronhospasm.

În convulsiile generalizate este recomandată administrarea intravenoasă lentă de diazepam.

Dozele necesare pentru abordarea terapeutică a supradozajului pot fi mult mai mari decât dozele terapeutice uzuale deoarece receptorii beta sunt blocați de către beta-blocant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: beta-blocante selective, codul ATC: C07AB02

Mecanism de acțiune

Metoprololul este un blocant selectiv al receptorilor beta₁; adică, receptorii beta₁ de la nivel cardiac sunt blocați la concentrații considerabil mai mici decât cele necesare pentru blocarea receptorilor beta₂. Cu toate acestea, trebuie avut în vedere faptul că la creșterea dozei, cardioselectivitatea scade.

Metoprololul are doar un efect de stabilizare a membranei nesemnificativ și nu are efecte agoniste.

Metoprololul reduce sau inhibă efectele catecolaminelor la nivel cardiac (eliberate în special în situații de stres fizic și psihic).

Metoprololul reduce tahicardia, debitul cardiac și contractilitatea cardiacă și scade tensiunea arterială.

Dacă este necesar, metoprololul poate fi administrat la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă în asociere cu un agonist beta₂ (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Efectul în infarctul miocardic acut

Un studiu realizat în China (studiul COMMIT) a inclus 45852 pacienți suspecți de infarct miocardic acut, cu modificări ale ECG (de exemplu, supradenivelarea segmentului ST, subdenivelarea segmentului ST sau bloc de ramură stângă) care au fost internați în spital în decurs de 24 de ore de la apariția simptomelor. În cadrul studiului randomizat, pacienții au primit metoprolol (până la 15 mg intravenos, apoi 200 mg pe cale orală) sau placebo, până la externare sau până la 28 zile de spitalizare. Comparativ cu placebo, metoprololul nu a influențat mortalitatea sau obiectivul principal final care a combinat decesul, reinfarctizarea sau stopul cardiac. Reinfarcturile și fibrilația ventriculară au fost mai rar întâlnite în tratamentul cu metoprolol, dar frecvența apariției șocului cardiogen în primele două zile de la un infarct acut a crescut, în special pentru pacienții instabili hemodinamic.

În cadrul studiului COMMIT, frecvența șocului cardiogen a fost semnificativ mai mare în cazul tratamentului cu metoprolol (5%), comparativ cu placebo (3,9%). Această diferență a fost evidentă în special la următoarele grupe de pacienți:

Frecvența relativă a șocului cardiogen la anumite grupe de pacienți din cadrul studiului COMMIT:

Caracteristicile pacienților	Grup de tratament	
	Metoprolol	Placebo
Vârșnici ≥ 70 ani	8,4%	6,1%
Tensiune arterială <120 mmHg	7,8%	5,4%
Frecvență cardiacă ≥ 110 /min	14,4%	11%
Clasa III Killip	15,6%	9,9%

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare pe cale orală, metoprololul este absorbit complet.

Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 1,5 - 2 ore de la administrare.

Datorită metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic, biodisponibilitatea sistemică a unei singure doze orale de metoprolol este aproximativ 50%. Biodisponibilitatea sistemică a unei doze orale poate crește până la aproximativ 65 - 70% prin ingestie concomitentă de alimente.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a metoprololului este scăzută (aprox. 5 - 10%).

Metabolizare

Metoprololul este metabolizat prin oxidare la nivelul ficatului. Principalii trei metaboliți cunoscuți nu au prezentat niciun efect beta-blocant relevant din punct de vedere clinic.

Metoprololul este metabolizat în principal, dar nu exclusiv, de izoenzima hepatică CYP2D6 a citocromului hepatic. Datorită polimorfismului genetic al CYP2D6, rata de metabolizare poate varia individual, metabolizatorii lenți (aproximativ 7-8%) prezentând concentrații plasmatice mai mari și eliminare mai lentă decât metabolizatorii rapizi. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice individuale sunt constante și reproductibile.

La mai puțin de 10% dintre pacienți, un defect genetic al metabolismului oxidativ (polimorfism genetic) poate duce la niveluri plasmatice anormal de ridicate, raportat la doza administrată, cu o incidență crescută a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.8).

Eliminare

Mai mult de 95% din doza orală este excretată în urină. Aproximativ 5% din doză, în cazuri individuale, până la 30%, este excretată sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului este în medie de 3,5 ore (1 - 9 ore). Clearance-ul total este aproximativ 1 l/min.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica metoprololului nu diferă semnificativ între pacienții tineri și cei vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală

Biodisponibilitatea sistemică și eliminarea metoprololului sunt, de asemenea, nemodificate în cazul pacienților cu insuficiență renală, dar eliminarea metaboliților este mai lentă. O acumulare considerabilă a metaboliților a fost observată la pacienții cu rată de filtrare glomerulară (RFG) mai mică de 5 ml/min. Cu toate acestea, acest fapt nu determină o creștere a efectului beta-blocant al metoprololului.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, biodisponibilitatea metoprololului poate fi crescută, iar clearance-ul total poate fi redus. Cu toate acestea, creșterea biodisponibilității este considerată a fi relevantă din punct de vedere clinic doar la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu șunt porto-cav. În cazul pacienților cu șunt porto-cav, clearance-ul total este aproximativ 0,3 l/minut, iar valorile ASC sunt de aproximativ șase ori mai mari decât la indivizii sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

În studiile efectuate la animale, beta-blocantele nu au prezentat potențial teratogen, dar au determinat scăderea fluxului sanguin prin cordonul ombilical, întârzierea creșterii, reducerea osificării și incidență crescută a mortalității fetale și postnatale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Amidon de porumb pregelatinizat (E 1401)
Stearat de magneziu

Film:

Metoprolol Gemax Pharma 50 mg comprimate filmate:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Macrogol
Oxid roșu de fer (E 172)

Metoprolol Gemax Pharma 100 mg comprimate filmate:
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Macrogol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistier incolor, transparent din PVC/Al, care conține 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 sau 100 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gemax Pharma s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praga 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13900/2021/01-11
13901/2021/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024