

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg comprimate cu eliberare modificată

MetoSuccinat Sandoz 95 mg comprimate cu eliberare modificată

MetoSuccinat Sandoz 190 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg

Un comprimat cu eliberare modificată conține succinat de metoprolol 47,5 mg, echivalent cu tartrat de metoprolol 50 mg.

MetoSuccinat Sandoz 95 mg

Un comprimat cu eliberare modificată conține succinat de metoprolol 95 mg, echivalent cu tartrat de metoprolol 100 mg.

MetoSuccinat Sandoz 190 mg

Un comprimat cu eliberare modificată conține succinat de metoprolol 190 mg, echivalent cu tartrat de metoprolol 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr, lactoză, glucoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată.

MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg

Comprimate oblongi, de culoare albă, cu un șanț de divizare pe ambele fețe.

MetoSuccinat Sandoz 95 mg

Comprimate oblongi, de culoare galben deschis, cu un șanț de divizare pe ambele fețe.

MetoSuccinat Sandoz 190 mg

Comprimate oblongi, de culoare albă, cu un șanț de divizare pe ambele fețe

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Hipertensiune arterială.
- Angină pectorală.
- Tahicardie, în special tahicardie supraventriculară.
- Tratament de întreținere după infarct miocardic.

- Sindrom cardiac hiperkinetic.
- Profilaxia migrenei.
- Insuficiență cardiacă cronică stabilă ușoară până la moderată, cu funcție redusă a ventriculului stâng (fracția de ejeecție $\leq 40\%$) ca adjuvant la tratamentul standard cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și diuretice și, dacă este necesar, cu glicozizi digitalici (pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-18 ani

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozarea se realizează în conformitate cu următoarele recomandări:

Hipertensiune arterială

La pacienții cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, doza recomandată este de 47,5 mg succinat de metoprolol o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 95-190 mg succinat de metoprolol zilnic sau se poate asocia un alt antihipertensiv.

Angină pectorală

Doza recomandată este de 47,5 mg-190 mg succinat de metoprolol o dată pe zi. Dacă este necesar, se poate asocia un alt medicament pentru tratamentul bolii coronariene.

Tahicardie

Doza recomandată este de 47,5-190 mg succinat de metoprolol o dată pe zi.

Tratament de întreținere după infarct miocardic

Doza recomandată este de 95-190 mg succinat de metoprolol o dată pe zi.

Sindrom cardiac hiperkinetic

Doza recomandată este de 47,5-190 mg succinat de metoprolol o dată pe zi.

Profilaxia migrenei

Doza recomandată este de 95-190 mg succinat de metoprolol o dată pe zi. De obicei, o doză de 95 mg succinat de metoprolol pe zi este eficace. În funcție de sensibilitatea individuală, doza poate varia în intervalul menționat mai sus.

Insuficiență cardiacă cronică stabilă ușoară până la moderată cu funcție redusă a ventriculului stâng

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică stabilă controlată cu alte tratamente pentru insuficiență cardiacă, doza de succinat de metoprolol variază individual. La pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV doza inițială recomandată este de 11,88 mg succinat de metoprolol o dată pe zi în prima săptămână. Doza poate fi crescută până la 23,75 mg succinat de metoprolol pe zi în a doua săptămână. La pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II doza inițială recomandată este de 23,75 mg succinat de metoprolol o dată pe zi, în primele două săptămâni. După primele două săptămâni de tratament se recomandă dublarea dozei. Doza se crește în fiecare săptămână până la valoarea de 190 mg succinat de metoprolol pe zi sau până la doza maximă tolerată. În cazul tratamentului pe termen lung, doza țintă trebuie stabilită la 190 mg succinat de metoprolol pe zi sau la doza maximă tolerată. Se recomandă ca medicul curant să fie familiarizat cu tratamentul insuficienței cardiace stabile. După fiecare creștere a dozei, starea clinică a pacientului trebuie supravegheată cu atenție. Dacă apare o scădere a tensiunii arteriale, poate fi necesară reducerea dozei celorlalte medicamente administrate concomitent. O scădere a tensiunii arteriale nu reprezintă neapărat un impediment pentru utilizarea de metoprolol pe termen lung, însă doza trebuie redusă până când starea pacientului se stabilizează.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, de exemplu în tratamentul pacienților cu șunt porto-cav, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu sunt disponibile date suficiente privind utilizarea succinatului de metoprolol la pacienții cu vârsta peste 80 ani. Doza trebuie crescută cu prudență.

Copii și adolescenți

Doza inițială recomandată la pacienții hipertensivi cu vârsta ≥ 6 ani este de 0,5 mg/kg MetoSuccinat Sandoz (0,48 mg/kg metoprolol succinat) o dată pe zi. Doza finală administrată în miligrame trebuie să fie cât mai apropiată de doza calculată în mg/kg. La pacienții care nu răspund la 0,5 mg/kg, doza poate fi crescută la 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol succinat), fără a depăși 50 mg (47,5 mg metoprolol succinat). La pacienții care nu răspund la 1,0 mg/kg, doza poate fi crescută până la doza zilnică maximă de 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolol succinat). Dozele peste 200 mg (190 mg metoprolol succinat) o dată pe zi nu au fost studiate la copii și adolescenți.

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii cu vârsta < 6 ani nu au fost studiate. Prin urmare, MetoSuccinat Sandoz nu este recomandat la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Comprimatele cu eliberare modificată de succinat de metoprolol se administrează o dată pe zi, de preferat la micul dejun. Comprimatele cu eliberare modificată se înghit întregi sau divizate, fără a fi mestecate sau sfărâmate. Comprimatele cu eliberare modificată se administrează cu apă (cel puțin o jumătate de pahar).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metoprolol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alte beta-blocante (poate apărea hipersensibilitate încrucișată între beta-blocante)
- Bloc atrio-ventricular de gradul II sau III
- Insuficiență cardiacă decompensată
- Bradicardie sinusală manifestă clinic (puls < 45 -50 bătăi/min)
- Sindrom de sinus bolnav
- Arteriopatii periferice severe
- Șoc cardiogen
- Feocromocitom netratat (vezi pct.4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)
- Hipotensiune arterială
- Astm bronșic sever sau bronhospasm sever în antecedente
- Pacienții la care se suspectează un infarct miocardic acut și care prezintă frecvența cardiacă < 45 -50 bătăi/min, un interval PR $> 0,24$ secunde, o tensiune arterială sistolică < 100 mmHg și/sau insuficiență cardiacă severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni bronhospastice

În general, beta-blocantele incluzând metoprololul, nu trebuie utilizate la pacienții cu afecțiuni bronhospastice. Oricum, datorită cardioselectivității relative, metoprololul oral poate fi administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni bronhospastice ușoare sau moderate, care nu răspund sau nu pot tolera alte tratamente. Deoarece selectivitatea beta-adrenergică nu este absolută, trebuie administrat concomitent un beta₂ agonist și trebuie utilizată doza cea mai mică de metoprolol.

Pacienții cu diabet zaharat

Metoprololul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu diabet zaharat, în special la cei la care se administrează antidiabetice orale sau insulină (vezi pct.4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune). Pacienții cu diabet zaharat trebuie atenționați referitor la faptul că beta-blocantele, inclusiv

metoprololul pot masca simptomele tahicardiei survenite deodată cu hipoglicemia; oricum, alte manifestări ale hipoglicemiei cum sunt amețelile și transpirațiile pot să nu fie mascate semnificativ, iar transpirațiile se pot accentua.

Sistemul cardio-vascular

Beta-blocantele, inclusiv metoprololul nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă netratată (vezi pct.4.3 Contraindicații). Această situație trebuie mai întâi stabilizată.

Datorită efectelor negative asupra conducerii atrio-ventriculare, beta-blocantele, inclusiv metoprololul trebuie administrate numai cu prudență pacienților cu bloc atrio-ventricular de gradul I (vezi pct.4.3 Contraindicații).

Dacă pacientul prezintă bradicardie accentuată (ritmul inimii mai mic de 50-55 bpm), doza trebuie redusă treptat sau tratamentul trebuie întrerupt treptat (vezi pct.4.3 Contraindicații).

Infarct miocardic

În cazul pacienților cu infarct miocardic, dacă apare hipotensiunea arterială semnificativă, tratamentul cu metoprolol trebuie întrerupt, iar starea hemodinamică a pacientului și gradul de ischemie miocardică trebuie evaluate atent. Poate fi necesară monitorizarea hemodinamică intensivă și trebuie inițiate modalități adecvate de tratament. Dacă hipotensiunea arterială este asociată cu bradicardie semnificativă sau bloc atrioventricular, tratamentul trebuie să țină cont de acestea.

Afecțiuni periferice circulatorii

Metoprololul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni periferice circulatorii arteriale (de exemplu boala Raynaud, fenomenul Raynaud, claudicația intermitentă) deoarece tratamentul cu beta-blocante poate agrava aceste afecțiuni (vezi pct.4.3 Contraindicații).

Feocromocitom

La pacienții cu feocromocitom documentat sau suspectat, metoprololul trebuie întotdeauna administrat în asocieră cu un alfa-blocant și numai după inițierea tratamentului cu alfa-blocant (vezi pct.4.3 Contraindicații).

Anestezie și intervenții chirurgicale

Administrarea cronică a tratamentului cu beta-blocante nu trebuie întrerupt înainte de intervențiile chirurgicale majore. Capacitatea inimii de a răspunde la stimulii adrenergici poate accentua riscul anesteziei generale și a procedurilor chirurgicale. Dacă un pacient aflat în tratament cu metoprolol urmează să fie supus anesteziei generale, medicul anestezist trebuie informat despre faptul că pacientului i se administrează un beta-blocant. La un pacient aflat în tratament cu beta-blocant trebuie utilizat un agent anestezic cu cel mai mic efect antidepresant (vezi pct.4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune), pacientul poate fi protejat împotriva reacțiilor vagale prin administrarea intravenoasă de atropine. Dacă se consideră necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocant înaintea intervenției chirurgicale, acest lucru trebuie realizat treptat și terminat cu aproximativ 48 de ore înainte de efectuarea anesteziei generale.

Întreruperea bruscă a tratamentului

Tratamentul cu metoprolol nu trebuie întrerupt brusc, în special la pacienții cu afecțiune cardiacă ischemică. Pentru a preveni agravarea anginei pectorale, doza trebuie redusă treptat pe parcursul a 1-3 săptămâni și dacă este nevoie terapia de înlocuire trebuie inițiată în același timp.

Reacții anafilactice

Reacțiile anafilactice precipitate de alte medicamente pot fi severe la pacienții care utilizează beta-blocante și pot fi rezistente la dozele normale de adrenalină. Când este posibil, beta-blocantele, inclusiv metoprololul trebuie evitate la pacienții cu risc crescut pentru anafilaxie.

Angină Prinzmetal

Beta-blocantele pot crește numărul și durata crizelor de angină pectorală la pacienții cu angină Prinzmetal (angina pectorală variantă). Beta-blocantele relativ selective beta₁, cum este metoprololul, pot fi utilizate la acești pacienți, dar numai cu mare atenție.

Tireotxicoză

Beta-blocantele pot masca unele dintre semnele clinice ale tireotxicozei. Prin urmare, la administrarea metoprololului la pacienții cu tireotxicoză sau suspecți de a avea tireotxicoză, funcția cardiacă și cea tiroidiană trebuie monitorizate cu atenție.

Sindromul oculo-cutaneo-mucos

Sindromul complet oculo-cutaneo-mucos nu a fost raportat la metoprolol. Oricum, a fost prezentă o parte din acest sindrom (uscăciune oculară cu sau fără erupție cutanată tranzitorie). În majoritatea cazurilor sindromul a dispărut la întreruperea tratamentului cu metoprolol. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția posibilă a efectelor oculare. Dacă apar astfel de efecte, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu metoprolol.

Interacțiuni

Blocantele canalelor de calciu de tip verapamil (fenilalkilamine) nu trebuie administrate intravenos pacienților tratați cu metoprolol deoarece există riscul apariției stopului cardiac (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Grupe speciale de populație

Insuficiența hepatică

Metoprololul este metabolizat în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic și este eliminat, în principal, prin intermediul metabolizării hepatice (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice). Prin urmare, insuficiența hepatică poate crește biodisponibilitatea sistemică a metoprololului și reduce clearance-ul total al creatininei, determinând creșterea concentrațiilor plasmatice.

Pacienți vârstnici

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu precauție. O scădere excesivă a tensiunii arteriale sau a pulsului poate reduce vascularizația organelor vitale la niveluri neadecvate.

Excipienți

Metosuccinat Sandoz conține glucoză. Pacienții cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Metosuccinat Sandoz conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Metosuccinat Sandoz conține 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 acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anestezice

Anestezicele pot atenua tahicardia reflexă și pot crește implicit riscul de hipotensiune. Medicul anestezist trebuie informat înaintea inducerii anesteziei despre tratamentul cu metoprolol. Atunci când este posibil, administrarea metoprololului trebuie oprită cu 48 de ore înaintea inducerii anesteziei. Totuși, în cazuri selectate, este de dorit administrarea unui beta-blocant ca și premedicație. Prin protecția împotriva stresului, metoprololul poate preveni hiperstimularea simpatică care produce tulburări cardiace la intubare și inducție, precum: aritmii sau insuficiență coronariană acută. Anestezicele care produc depresie miocardică precum ciclopropan sau tricloretilenă, trebuie evitate. La pacienții care se află în tratament cu beta-blocante trebuie folosit un anestezic cu acțiune inotropă minimă (ex. halotan sau oxid nitros).

Medicamente hipoglicemiante

Este necesară ajustarea dozei la pacienții cu diabet instabil sau diabet insulino-necesar. Beta-blocantele pot masca semnele de hipoglicemie (tahicardia).

Glicozide digitalice

Glicozidele digitalice și/sau diureticele trebuie folosite la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă sau cunoscuți cu rezervă cardiacă redusă. Asocierea glicozide digitale-beta blocant poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară.

Prazosin

Ca și în cazul celorlalte beta-blocante este necesară precauție la co-administrarea metoprolol cu prazosin, datorită riscului unui efect hipotensor marcat de primă doză.

Blocanții canalelor de calciu

Ca și în cazul celorlalte beta-blocante, co-administrarea metoprolol cu verapamil și diltiazem nu este recomandată deoarece poate produce bradicardie, hipotensiune, insuficiență cardiacă și asistolie și poate crește timpul de conducere atrio-ventriculară. Totuși, în unele cazuri asocierea poate fi necesară pentru controlul hipertensiunii. În aceste cazuri nu este recomandată administrarea blocanților canalelor de calciu intravenos la pacienții aflați în tratament cu beta-blocanți (vezi pct. 4.3).

Blocanții canalelor de calciu de tip dihidropiridină (ex. nifedipină) nu trebuie asociați cu metoprolol datorită riscului crescut de hipotensiune și insuficiență cardiacă.

Asocierea beta-blocant- clonidină are risc crescut de "hipertensiune de rebound". Dacă tratamentul asociat cu clonidina trebuie întrerupt, metoprolol va fi întrerupt cu câteva zile înaintea clonidină.

Efectul metoprolol și a altor medicamente antihipertensive este aditiv și asocierea trebuie atent monitorizată datorită riscului de hipotensiune.

Antiinflamatoriile non-steroidiene (AINS) (mai ales indometacin) pot reduce efectul antihipertensiv al beta-blocanților, posibil prin inhibarea sintezei de prostaglandine la nivel renal și/sau retenție de sodiu și lichide.

Trebuie de asemenea precauție când metoprolol este co-administrat cu blocante ale ganglionilor simpatici, alte beta-blocante (ex. picături oftalmice) sau inhibitori de monoaminooxidază (IMAO). Folosirea concomitentă de antidepressive triciclice, barbiturice și fenotiazine, precum și de alte medicamente antihipertensive, poate crește riscul de hipotensiune.

Antiaritmice clasa I

Acestea (ex. disopiramidă, chinidină, amiodaronă) potențează efectul asupra timpului de conducere atrială și induc efect inotrop negativ. Folosirea concomitentă de propafenonă poate conduce la creșterea semnificativă a concentrației metoprolol precum și a timpului de înjumătățire. Concentrația plasmatică a propafenonei nu este influențată. Uneori este necesară ajustarea dozei de metoprolol.

Alte medicamente

- Administrarea de adrenalină (epinefrină) sau noradrenalină (norepinefrină) la pacienții care primesc tratament cu beta-blocanți poate conduce la creșterea tensiunii arteriale, bradicardie – deși acest efect este mai puțin accentuat pentru beta1-blocanții selectivi. Deoarece beta-blocanții pot afecta circulația periferică, este necesară prudență atunci când medicamente cu acțiune similară (ex. ergotamină) sunt co-administrate cu metoprolol. Administrarea concomitentă cu moxistil poate conduce la hipotensiune ortostatică.

- Eficiența adrenalinei în tratamentul șocului anafilactic poate fi diminuată în cazul pacienților care primesc tratament cu beta-blocante (vezi pct. 4.4).

- Metoprolol antagonizează efectul beta1-blocanțelor dar au efect minim asupra efectului bronhodilatator al beta2-agoniștilor, la doze terapeutice normale.

- Medicamente inductoare enzimatic precum rifampicina pot reduce concentrația plasmatică a metoprolol, în timp ce inhibitorii enzimatici (cimetidină, hidralazină și alcool, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), paroxetina, fluoxetina, sertralina, difenhidramina, celecoxib, terbinafină) pot crește concentrațiile plasmatică ale beta-blocanților cu metabolizare hepatică.

- Inhibitorii sintezei de prostaglandine pot scădea efectul hipotensor al beta-blocanților.

- Folosirea concomitentă a estrogenilor poate scădea efectul antihipertensiv datorită inducerii retenției de fluide și creșterii implicite a tensiunii arteriale.

- Xantinele (aminofilină, teofilină) și metoprolol își inhibă reciproc efectul. Clearance-ul xantinelor poate fi redus, mai ales în cazul teofilinei al cărei clearance este crescut la fumători. Co-administrarea necesită monitorizare atentă.

- Aldesleukina are efect hipotensor aditiv.

- Alprostadil poate crește efectul hipotensor.
- Metoprolol afectează eliminarea lidocaină.
- Administrarea concomitentă meflochină – metoprolol crește riscul de bradicardie.
- Anxioliticele și hipnoticele pot avea efect hipotensor aditiv.
- Corticosteroidii antagonizează efectul hipotensor al metoprolol.
- Fabricantul tropisetron recomandă precauție la co-administrarea cu metoprolol datorită creșterii riscului de aritmii ventriculare.

Consumul de alcool concomitent cu administrarea metoprolol poate conduce la creșterea nivelului maxim al alcoolemiei și la prelungirea duratei de eliminare a alcoolului. De asemenea, co-administrarea poate accentua scăderea tensiunii.

Cocaina poate inhiba efectul terapeutic al beta-blocanților și poate crește riscul de hipotensiune, bradicardie excesivă și chiar bloc cardiac.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

În general, niciun medicament nu trebuie utilizat în primele 3 luni de sarcină, beneficiile și riscurile tratamentului trebuie evaluate cu atenție pe parcursul sarcinii.

Experiența cu metoprolol în primul trimestru de sarcină este limitată, dar nu s-au raportat malformații fetale determinate de metoprolol. Oricum, beta-blocanțele pot reduce perfuzia placentară. Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă și tratamentul trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de naștere pentru a evita contractilitatea uterină crescută și efectele beta-blocanțelor asupra noului-născut (de exemplu bradicardie, hipoglicemie).

Alăptare

Metoprololul se excretă în laptele matern în cantități mici. În doze terapeutice un sugar care consumă 1 litru de lapte matern va primi o doză mai mică de 1 mg metoprolol. Sugarii trebuie monitorizați cu atenție pentru semne beta-blocante.

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

MetoSuccinat Sandoz poate determina amețeli, fatigabilitate și tulburări vizuale (vezi pct.4.8) și prin urmare pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme și prezentate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: Trombocitopenie

Tulburări psihice

Rare: Depresie, coșmaruri

Foarte rare: Tulburări de personalitate, halucinații

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Amețeli, cefalee

Rare: Reducerea nivelului de conștiență, somnolență sau insomnie, paretezii

Tulburări oculare

Foarte rare: Tulburări ale vederii (de exemplu vedere încetoșată), ochi uscați și/sau iritație oculară

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: Tinitus și, în doze mai mari decât cele recomandate, tulburări ale auzului (de exemplu hipoacuzie sau surditate)

Tulburări cardiace

Frecvente: Bradicardie

Rare: Insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, palpitații

Foarte rare: Tulburări ale conducerii, durere precordială

Tulburări vasculare

Frecvente: Hipotensiune arterială ortostatică (ocazional cu sincopă)

Rare: Edem, fenomen Raynaud

Foarte rare: Gangrenă la pacienții cu afecțiune periferică circulatorie severă pre-existentă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Dispnee

Rare: Bronhospasm (care poate apare la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă)

Foarte rare: Rinită

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață și vărsături, durere abdominală

Rare: Diaree sau constipație

Foarte rare: Uscăciune a gurii, fibroză retroperitoneală (nu a fost stabilită cert legătura cu metoprololul)

Tulburări hepato-biliare

Foarte rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Eruptie cutanată tranzitorie (sub formă de urticarie, leziuni cutanate psoriaziforme și distrofice)

Foarte rare: Fotosensibilitate, hiperhidroză, alopecie, agravare a psoriazisului

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Crampe musculare

Foarte rare: Artrită

Tulburări ale aparatului genital și ale sânului

Foarte rare: Tulburări ale libidoului, disfuncție erectilă, afecțiuni Peyronie (nu a fost stabilită cert legătura cu metoprololul)

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate

Investigații diagnostice

Foarte rare: Creștere în greutate, teste funcționale hepatice anormale

Experiența după comercializare

Următoarele reacții adverse au fost raportate după aprobarea metoprololului: stare confuzională, creștere a concentrației plasmatice a trigliceridelor, scădere a concentrației HDL. Deoarece aceste rapoarte sunt furnizate de persoane de diferite vârste nu se poate stabili frecvența acestora.

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

Supradozajul cu metoprolol poate produce hipotensiune arterială severă, bradicardie sinusală, bloc atrio-ventricular, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, stop cardiac, bronhospasm, pierderea conștienței (chiar comă), convulsii, greață, vărsături și cianoză.

Simptomele se pot exacerba dacă se administrează concomitent alcool etilic, antihipertensive, chinidină sau barbiturice.

Primele semne de supradozaj apar între 20 minute și 2 ore de la administrarea medicamentului. Efectele supradozajului masiv pot persista mai multe zile, în ciuda scăderii concentrației plasmatice.

Tratament

Pacienții trebuie internați în spital și de obicei într-o secție de terapie intensivă pentru a se putea monitoriza permanent funcția cardiacă, gazele sanguine și examenele de laborator. Dacă este necesar trebuie instituite măsuri suportive cum sunt ventilația artificială și pacing cardiac. Trebuie supravegheați timp de cel puțin 4 ore și pacienții care au ingerat o cantitate mică.

În cazul unui supradozaj care pune în pericol viața se poate induce emeza sau se poate face lavaj gastric (în decurs de 4 ore de la ingestia metoprololului) sau se poate administra cărbune activ pentru îndepărtarea medicamentului din tractul gastro-intestinal. Hemodializa nu aduce un aport semnificativ în eliminarea metoprololului.

Pentru a controla bradicardia semnificativă se administrează atropină i.v. Pentru tratamentul bradicardiei și al hipotensiunii arteriale se administrează intravenos beta-agoniști cum sunt prenalterol sau isoprenalină. Pot fi necesare doze mari pentru a înfrânge beta-blocada. Dopamina, dobutamina sau noradrenalina se administrează pentru a menține tensiunea arterială. Glucagonul are efect inotrop și cronotrop pozitiv asupra inimii independente de receptorii beta-adrenergici și s-a dovedit a fi eficace în tratamentul hipotensiunii arteriale rezistente și a insuficienței cardiace asociate cu supradozajul de beta-blocante. Diazepamul este medicamentul de elecție pentru controlul convulsiilor. Un beta-agonist sau aminofilina pot fi utilizate pentru bronhospasm. Pacienții trebuie monitorizați pentru aritmiile cardiace din timpul și de după administrarea unui bronhodilatator.

Alte manifestări clinice ale supradozajului trebuie gestionate în funcție de simptome, pe baza metodelor moderne de terapie intensivă.

Fenomenul de întrerupere al beta-blocantelor (vezi pct.4.4) poate apare după supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Metoprololul este un blocant selectiv al receptorilor beta₁-adrenergici, care acționează prin blocarea receptorilor beta₁ de la nivelul cordului la doze considerabil mai mici decât cele necesare pentru blocarea receptorilor beta₂.

Metoprololul nu are efect semnificativ de stabilizare a membranelor și nu prezintă efect agonist.

Metoprololul reduce sau blochează efectul stimulator al catecolaminelor (eliberate în special în asociere cu stresul fizic și mental) asupra cordului. Metoprololul reduce tahicardia, debitul cardiac și contractilitatea crescută a inimii produsă de obicei de creșterea bruscă a catecolaminelor și scade tensiunea arterială.

Concentrația plasmatică și eficacitatea (blocare beta₁-adrenergică) comprimatelor cu eliberare modificată de succinat de metoprolol sunt mult mai uniforme de-a lungul unei perioade de 24 ore comparativ cu comprimatele convenționale de beta-blocante beta₁-adrenergice selective.

Deoarece concentrațiile plasmatice sunt stabile, selectivitatea clinică beta₁-adrenergică este mai bună comparativ cu cea a comprimatelor convenționale cu beta-blocante beta₁-adrenergice selective. În plus, riscul de reacții adverse asociate cu concentrațiile plasmatice maxime (de exemplu, bradicardia și slăbiciunea la nivelul membrelor) este minim.

Dacă este necesar, la pacienții cu simptome de boli pulmonare obstructive metoprololul se poate administra concomitent cu un agonist beta₂-adrenergic.

Într-un studiu cu durata de 4 săptămâni, la 144 pacienți pediatrici (cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani) cu hipertensiune arterială esențială, s-a redus tensiunea arterială sistolică cu 5,2 mmHg pentru doza de 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg pentru 1,0 mg/kg (p=0,027) și 6,3 mmHg pentru 2,0 mg/kg (p=0,049), cu o doză maximă de 200 mg/zi, comparativ cu 1,9 mmHg pentru placebo. Pentru tensiunea arterială diastolică, această reducere a fost de 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) și 2,1 mmHg. Nu s-au demonstrat diferențe în funcție de vârstă, stadiul Tanner sau rasă.

Efecte asupra insuficienței cardiace

Studiul MERIT-HF (3991 pacienți NYHA II-IV, fracție de ejeție ≤ 40%), în care metoprololul s-a asociat cu tratamentul standard al insuficienței cardiace (adică un diuretic, un inhibitor ECA sau hidralazină dacă inhibitorul ECA nu a fost tolerat, nitrat cu acțiune prelungită sau antagonist al receptorului de angiotensină II și, dacă este necesar, un glicozid digitalic) a demonstrat, pe lângă alte rezultate, că mortalitatea globală s-a redus cu 34% (p = 0,0062 (ajustat); p = 0,00009 (nominal)). Mortalitatea indiferent de cauză a fost de 145 în grupul tratat cu metoprolol (7,2% pe pacient-an de urmărire) comparativ cu 217 (11,0%) la grupul tratat cu placebo, risc relativ 0,66 [95% ÎI 0,53-0,81].

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Metoprololul se absoarbe în totalitate după o doză administrată pe cale orală. Din cauza metabolizării extensive a metoprololului la primul pasaj hepatic, biodisponibilitatea unei doze unice orale este de aproximativ 50%. Biodisponibilitatea comprimatelor cu eliberare modificată este cu aproximativ 20-30% mai mică decât cea a comprimatelor convenționale, ceea ce, cu toate acestea, nu are un efect clinic semnificativ, deoarece valorile ASC (puls) rămân aceleași ca și în cazul folosirii comprimatelor convenționale. Numai o proporție mică de metoprolol, aproximativ 5-10%, se leagă de proteinele plasmatice.

Fiecare comprimat cu eliberare modificată de succinat de metoprolol conține un număr mare de granule de succinat de metoprolol cu eliberare controlată. Fiecare granulă este învelită într-un film de polimer, care controlează viteza de eliberare a metoprololului.

Un comprimat cu eliberare modificată se dizolvă rapid, iar granulele cu eliberare modificată se răspândesc în tractul gastro-intestinal, eliberând metoprololul continuu de-a lungul unei perioade de 20 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului este în medie de 3,5 ore (vezi *Metabolizare și eliminare*). După administrarea o dată pe zi, concentrațiile plasmatice maxime de metoprolol ajung la aproximativ de două ori valorile minime.

Metabolizare și eliminare

Metoprololul se metabolizează prin oxidare la nivelul ficatului. Cei trei metaboliți principali cunoscuți nu au prezentat un efect beta-blocant semnificativ din punct de vedere clinic.

Metoprololul este metabolizat predominant, dar nu exclusiv, de către sistemul enzimatic al citocromului hepatic (CYP) 2D6. Din cauza polimorfismului genei CYP 2D6, viteza metabolizării variază individual, metabolizatorii lenți (aproximativ 7-8%) prezentând concentrații plasmatice mai mari și o eliminare mai

lentă comparativ cu metabolizatorii rapizi. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice sunt stabile și reproductibile de la un individ la altul.

Peste 95% din doză orală se excretă în urină. Aproximativ 5% din doză se excretă netransformată, în cazuri izolate până la 30%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului este în medie de 3,5 ore (interval 1-9 ore). Clearance-ul total este de aproximativ 1 litru/min.

Farmacocinetica metoprololului la persoanele vârstnice nu diferă semnificativ de cea observată la populația mai tânără. Biodisponibilitatea sistemică și eliminarea metoprololului sunt normale la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, eliminarea metabolizilor este mai lentă decât în mod normal. S-a observat o acumulare semnificativă de metabolizi la pacienții cu rată de filtrare glomerulară (RFG) sub 5 ml/min. Cu toate acestea, acumularea de metabolizi nu potențează efectul beta-blocant al metoprololului.

La pacienții cu ciroză hepatică, biodisponibilitatea metoprololului poate crește, iar clearance-ul total poate să scadă. Cu toate acestea, creșterea expunerii se consideră relevantă din punct de vedere clinic numai la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu șunt porto-cav. Clearance-ul total la pacienții cu șunt porto-cav este de aproximativ 0,3 litri/min, iar valorile ASC sunt de aproximativ șase ori mai mari decât la subiecții sănătoși.

Profilul farmacocinetic al metoprololului la pacienții pediatrici 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

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr,
Amidon de porumb,
Glucoză lichidă,
Poliacrilat dispersie 30%,
Talc,
Stearat de magneziu,
Celuloză microcristalină,
Crospovidonă,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Lactoză monohidrat,
Hipromeloză,
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni pentru comprimate ambalate în blistere din Aclar-PVC/Al și blistere din PP/Al

24 luni pentru comprimate ambalate în flacoane din PEÎD

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din Aclar-PVC/Al a 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 2 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 4 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 7 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 3 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 5 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 10 blistere din Aclar-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu un blister din PP/Al a 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 2 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 4 blistere din PP/Al a câte 7 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 3 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 5 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu 10 blistere din PP/Al a câte 10 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu un flacon din HDPE a 30 comprimate cu eliberare modificată.
Cutie cu un flacon din HDPE a 100 comprimate cu eliberare modificată.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Hexal AG
Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg
7566/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14

MetoSuccinat Sandoz 95 mg
7567/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14

MetoSuccinat Sandoz 190 mg
7568/2015/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11-12-13-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2006

Reînnoire – Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2016