

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Mecorlong tablete s podaljšanim sproščanjem

1. IME ZDRAVILA

Mecorlong 23,75 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Mecorlong 47,5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Mecorlong 95 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Mecorlong 190 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje:

23,75 mg metoprololijevega sukcinata, kar ustreza 25 mg metoprololijevega tartrata.

47,5 mg metoprololijevega sukcinata, kar ustreza 50 mg metoprololijevega tartrata.

95 mg metoprololijevega sukcinata, kar ustreza 100 mg metoprololijevega tartrata.

190 mg metoprololijevega sukcinata, kar ustreza 200 mg metoprololijevega tartrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete s podaljšanim sproščanjem

23,75 mg: Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velike približno 9 x 5 mm, z zarezo na obeh straneh

47,5 mg: Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velike približno 11 x 6 mm, z zarezo na obeh straneh

95 mg: Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velike približno 16 x 8 mm, z zarezo na obeh straneh

190 mg: Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velike približno 19 x 10 mm, z zarezo na obeh straneh

Tableto je mogoče razdeliti na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Hipertenzija
- Angina pectoris
- Motnje srčnega ritma, predvsem supraventrikularna tahikardija
- Profilaksa za preprečevanje srčne smrti in ponovnega infarkta po akutni fazi miokardnega infarkta
- Palpitacije v odsotnosti organske bolezni srca

- Profilaksa migrene
- Stabilno simptomatsko srčno popuščanje (NYHA II–IV, iztisni delež levega prekata < 40 %) v kombinaciji z drugimi terapijami za srčno popuščanje (glejte poglavje 5.1)

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

- Zdravljenje hipertenzije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete metoprololijevega sukcinata je treba vzeti enkrat na dan; priporočljivo jih je vzeti zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele ali prelomljene. Ne sme se jih žvečiti ali drobiti. Vzeti jih je treba z vodo (vsaj pol kozarca).

Odmerek je mogoče prilagoditi po naslednjih smernicah:

Hipertenzija:

47,5 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 50 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan za bolnike z blago do zmerno hipertenzijo. Če je treba, je mogoče odmerek zvečati na 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza od 100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) na dan, ali pa terapevtskemu režimu dodati drugo antihipertenzivno zdravilo.

Angina pectoris:

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza od 100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Če je treba, je mogoče terapevtskemu režimu dodati druga zdravila za zdravljenje arterioskleroze.

Motnje srčnega ritma:

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza od 100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Profilaksa po miokardnem infarktu:

190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Palpitacije zaradi funkcionalnih bolezni srca

95 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 100 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Če je potrebno, se odmerek lahko poveča na 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 200 mg metoprololijevega tartrata).

Profilaksa migrene:

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza od 100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Stabilno simptomatsko srčno popuščanje:

Bolnikom s stabilnim simptomatskim srčnim popuščanjem, ki dobivajo druga zdravila proti srčnemu popuščanju, je treba odmerek metoprololijevega sukcinata določiti individualno. Prvi teden zdravljenja je priporočljivi začetni odmerek za bolnike z NYHA III–IV 11,88 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 12,5 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Odmerek je mogoče drugi teden zvečati na 23,75 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 25 mg metoprololijevega tartrata) na dan. Prva dva tedna zdravljenja je priporočeni začetni odmerek za bolnike z NYHA II 23,75 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 25 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Odmerek je priporočljivo podvojiti po prvih dveh tednih. Odmerek je treba zvečevati vsak drugi teden do 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 200 mg metoprololijevega tartrata) na dan, ali dokler ni dosežen največji odmerek, ki ga bolnik prenese. Za dolgotrajno zdravljenje mora biti ciljni odmerek 190 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 200 mg metoprololijevega tartrata) na dan, ali dokler ni dosežen največji odmerek, ki ga bolnik prenese. Priporočljivo je, da ima lečeči zdravnik izkušnje z

zdravljenjem stabilnega simptomatskega srčnega popuščanja. Po vsakem zvečanju odmerka morate natančno kontrolirati bolnikovo stanje. Če krvni tlak pade, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka ali drugih sočasno uporabljenih zdravil. Padeč krvnega tlaka ni nujno ovira za dolgotrajno uporabo metoprolola, vendar morate odmerek zmanjšati, dokler se bolnikovo stanje ne stabilizira.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Odmerka ni treba prilagoditi.

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih s hudo insuficienco jeter, npr. pri zdravljenju bolnikov s portokavalnim spojem (shuntom), je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 5.2).

Starejši:

O uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 80 let, ni ustreznih podatkov. Pri zvečevanju odmerka je treba upoštevati posebne previdnostne ukrepe.

Otroci in mladostniki:

Priporočen začetni odmerek pri otrocih starejših od 6 let je 0,5 mg/kg zdravila Mecorlong (0,48 mg/kg metoprolol sukcinata) enkrat na dan. Končni uporabljeni odmerek v miligramih mora biti najbližji približek izračunanega odmerka v mg/kg. Pri bolnikih, ki se na zdravljenje z odmerkom 0,5 mg/kg ne odzovejo, se lahko odmerek poveča na 1 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol sukcinata), vendar ne smemo preseči 50 mg (47,5 mg metoprolol sukcinata). Pri bolnikih, ki se na zdravljenje z odmerkom 1 mg/kg ne odzovejo, se lahko odmerek poveča do maksimalnega dnevnega odmerka 2 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolol sukcinata). Odmerki nad 200 mg (190 mg metoprolol sukcinata) enkrat na dan pri otrocih in mladostnikih niso bili proučevani.

Učinkovitost in varnost uporabe pri otrocih mlajših od 6 let nista bili proučevani, zato uporaba zdravila Mecorlong v tej starostni skupini ni priporočena.

4.3 Kontraindikacije

Metoprolol je kontraindiciran v primeru:

- preobčutljivosti na metoprololijev sukcinat, druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali na katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- atriioventrikularnega bloka II. ali III. stopnje.
- nezdravljenega srčnega popuščanja (pljučni edem, zmanjšan pretok krvi ali hipotenzija) in stalnega ali obdobjnega zdravljenja, ki zvečuje krčljivost srca (agonizem adrenergičnih receptorjev beta).
- manifestne in klinično pomembne sinusne bradikardije (srčna frekvenca < 50/min).
- bolezn sinusnega vozla.
- kardiogenega šoka.
- hude bolezni perifernih arterij.
- hipotenzije (sistolčni tlak < 90 mmHg).
- metabolične acidoze.
- hude bronhialne astme ali kronične obstruktivne pljučne bolezni.
- sočasne uporabe zaviralcev MAO (razen zaviralcev MAO-B).

Metoprolola ne smete dajati bolnikom, pri katerih obstaja sum na akuten miokardni infarkt in imajo srčno frekvenco < 45 utripov na minuto, interval PQ > 0,24 sekund ali sistolični krvni tlak < 100 mmHg.

Poleg tega je metoprolol kontraindiciran pri bolnikih s srčnim popuščanjem in sistoličnim krvnim tlakom, ki se ponavljajoče znižuje pod 100 mmHg (to morate preveriti pred uvedbo zdravljenja).

Sočasno intravensko dajanje zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa ali drugih antiaritmikov (npr. dizopiramida) je kontraindicirano (izjema je enota za intenzivno nego).

Nezdravljen feokromocitom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z astmo morate zaviralce adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno. Če bolnik z astmo v času uvedbe metoprolola uporablja kakšen agonist adrenergičnih receptorjev beta₂ (v tabletah ali inhalaciji), morate odmerek agonista beta₂ preveriti in ga zvečati, če je treba. Tablete metoprolola s podaljšanim sproščanjem vplivajo na receptorje beta₂ v manjši meri kot navadne oblike tablet selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta₁.

Metoprolol lahko zmanjša učinek zdravljenja sladkorne bolezni in prikrije simptome hipoglikemije. Tveganje za motnje v presnovi ogljikovih hidratov ali prikritje simptomov hipoglikemije je med uporabo tablet metoprolola s podaljšanim sproščanjem manjše kot med uporabo navadnih oblik tablet selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta₁ ter bistveno manjše kot med uporabo neselektivnih zaviralcev.

V redkih primerih se lahko med zdravljenjem z metoprololom poslabšajo atrioventrikularne prevodne motnje (razvije se lahko atrioventrikularni blok).

Zaradi svojega antihipertenzivnega učinka lahko metoprolol poslabša simptome bolezni perifernih žil.

Če metoprolol predpišete bolniku s feokromocitomom, morate pred uvedbo terapije z metoprololom uporabiti zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa in ga nato uporabljati med zdravljenjem z metoprololom.

Pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pektoris morate selektivne antagoniste β₁ uporabljati previdno.

Zdravljenje z metoprololom lahko prikrije simptome tirotoksikozе.

Pred operacijo mora biti anesteziolog seznanjen s tem, da bolnik jemlje zaviralce adrenergičnih receptorjev beta. Med kirurškim posegom ni priporočljivo prekiniti zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta.

Zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta ne smete prekiniti nenadoma. Če je zdravljenje treba prekiniti, ga morate – če je to mogoče – postopoma zmanjšati v obdobju vsaj dveh tednov. Med tem obdobjem je treba odmerek postopoma prepolavljati, dokler ni dosežen najmanjši odmerek, pol tablete s podaljšanim sproščanjem najmanjše jakosti, tj. 11,875 mg metoprololijevega sukcinata (kar ustreza 12,5 mg metoprololijevega tartrata). Končni odmerek je treba uporabljati vsaj še štiri dni pred popolno prekinitvijo zdravljenja. Če se bolniku pojavijo kakšni simptomi, je treba odmerek zmanjševati počasneje. Nenadna prekinitve zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabša srčno popuščanje in zveča tveganje za miokardni infarkt in nenadno smrt.

Tako kot drugi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi metoprolol zveča občutljivost za alergene in izrazitost anafilaktičnih reakcij. Pri osebah, ki dobivajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zdravljenje z adrenalinom nima vedno želenega terapevtskega učinka (glejte tudi poglavje 4.5).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko izzovejo ali poslabšajo psoriazо.

Za zdaj ni dovolj podatkov o uporabi metoprolola pri bolnikih s srčnim popuščanjem in naslednjimi spremljajočimi dejavniki:

- nestabilnim srčnim popuščanjem (NYHA IV).
- akutnim miokardnim infarktom ali nestabilno angino pektoris v zadnjih 28 dneh.

- okvarjenim delovanjem ledvic.
- okvarjenim delovanjem jeter.
- bolnikih, starejših od 80 let.
- bolnikih, mlajših od 40 let.
- hemodinamsko pomembno boleznijo srčnih zaklopk.
- hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo.
- med operacijo srca ali po takšni operaciji v zadnjih štirih mesecih pred zdravljenjem z metoprololijevim sukcinatom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamično medsebojno delovanje:

Če hkrati z drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta uporabite blokatorje simpatičnih ganglijev (npr. kapljice za oko) ali zaviralce MAO, morate bolnikovo stanje natančno kontrolirati.

Če nameravate sočasno zdravljenje s klonidinom končati, morate zaviralec adrenergičnih receptorjev beta ukiniti že več dni prej.

Če metoprolol uporabljate sočasno z zaviralci kalcijevih kanalčkov verapamilskega ali diltiazemskega tipa ali z antiaritmiki, morate bolnika nadzirati glede vseh negativnih inotropnih in kronotropnih učinkov. Bolniki, ki dobivajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, ne smejo intravensko dobiti zaviralcev kalcijevih kanalčkov verapamilskega tipa.

Antiaritmiki I. skupine: Antiaritmiki I. skupine in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo dodatne negativne inotropne učinke, ki lahko bolnikom z oslabljenim delovanjem levega prekata povzročijo resne neželene hemodinamske učinke. Tej kombinaciji se je treba izogniti tudi v primeru bolezni sinusnega vozla in patoloških atrioventrikularnih prevodnih motenj. Medsebojno delovanje je najbolje dokumentirano za dizopiramid.

Bolnikom, ki dobivajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, lahko inhaliranje anestetikov zveča bradikardni učinek zaviralcev beta.

Metoprolol lahko zveča učinek sočasno uporabljenih zdravil, ki znižujejo krvni tlak.

Med sočasno uporabo metoprolola in noradrenalina, adrenalina ali drugih simpatikomimetikov se lahko krvni tlak močno zviša.

Med sočasno uporabo metoprolola in reserpina, alfa-metildope, klonidina, gvanfacina ali srčnih glikozidov se lahko srčna frekvenca in prevodnost v srcu izrazito upočasnita.

Bolniki, ki sočasno dobivajo druge antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljice za oči s timololom), potrebujejo natančen zdravniški nadzor.

Metoprololijev sukcinat lahko zmanjša simptome hipoglikemije, zlasti tahikardijo. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 zavrejo sproščanje insulina. Potrebno je redno merjenje krvnega sladkorja, antidiabetična zdravila (insulin in peroralne antidiabetike) pa je treba ustrezno prilagoditi.

Sočasna uporaba indometacina ali drugega zaviralca sinteze prostaglandinov lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Če bolnik med zdravljenjem z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta v določenih okoliščinah dobi adrenalin, vplivajo kardioselektivni zaviralci na regulacijo krvnega tlaka bistveno manj kot neselektivni.

Pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je lahko učinek adrenalina pri zdravljenju anafilaktičnih reakcij oslavljen (glejte tudi poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije:

Zdravila, ki inducirajo ali zavirajo encime, lahko vplivajo na koncentracijo metoprolola v plazmi. Rifampicin zmanjša plazemsko koncentracijo metoprolola, cimetidin, alkohol in hidralazin pa lahko plazemsko koncentracijo metoprolola zvečajo. Metoprolol se presnovi predvsem, ne pa samo, z jetrnim encimom citokromom (CYP) 2D6 (glejte tudi poglavje 5.2). Snovi, ki zavirajo CYP 2D6, npr. selektivni zaviralci prevzema serotonina, kot so paroksetin, fluoksetin in sertralin, difenhidramin, hidrosiklorokin, celekoksib, terbinafin, nevroleptična zdravila (npr. klorpromazin, triflupromazin, klorprotiksen) in morda tudi propafenon, lahko zvečajo koncentracijo metoprolola v plazmi.

O zaviralnem učinku na CYP 2D6 so poročali tudi za amiodaron in kinidin (antiaritmika).

Metoprolol lahko zmanjša očistek drugih zdravil (npr. lidokaina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Dobro kontroliranih študij o uporabi metoprolola pri nosečnicah ni, zato naj bi metoprolol med nosečnostjo uporabili le, če koristi za mater odtehtajo tveganja za zarodek oz. plod.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo prekrvljenost placente ter lahko povzročijo smrt ploda ali prezgodnji porod. Po dolgotrajnem zdravljenju nosečnic z blago do zmerno hipertenzijo so opazili intrauterino upočasnitev rasti. Opisano je, da zaviralci adrenergičnih receptorjev beta podaljšajo porod in povzročijo bradikardijo pri plodu in novorojenčku. Pri novorojenčkih so bili opisani tudi hipoglikemija, hipotenzija, zvišanje bilirubinemije in zavrt odziv na anoksijo. Zdravljenje z metoprololom je treba prekiniti od 48 do 72 ur pred izračunanim datumom poroda. Če to ni mogoče, morate novorojenčka od 48 do 72 ur po porodu spremljati glede znakov in simptomom blokade adrenergičnih receptorjev beta (npr. srčnih in pljučnih zapletov).

Z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri živalih niso ugotovili potencialno teratogenega delovanja, odkrili pa so zmanjšan pretok krvi v popkovnici, upočasnitev rasti, zmanjšano osifikacijo in številnejše smrti plodov in postnatalne smrti.

Dojenje:

Koncentracija metoprolola v materinem mleku je približno trikrat višja kot v materini plazmi. Čeprav je tveganje neželenih učinkov pri dojenem otroku po uporabi terapevtskih odmerkov zdravila predvidoma majhno (razen pri posameznikih s slabo presovno sposobnostjo), je dojene otroke treba spremljati glede blokade adrenergičnih receptorjev beta.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Mecorlong ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Preden bolnik vozi ali upravlja s stroji, mora ugotoviti, kako metoprolol nanj vpliva, kajti med zdravljenjem se lahko pojavita omotica in utrujenost. Ta učinka sta lahko še močnejša v primeru sočasnega pitja alkoholnih pijač ali po prehodu na drugo zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so bili po navadi blagi in prehodni. Spodaj navedeni neželeni učinki so se pojavili med kliničnimi preskušnji ali klinično uporabo, zlasti v primeru uporabe tablet metoprololijevega tartarata. V številnih primerih vzročne povezanosti z metoprololom ni bilo mogoče potrditi.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
--	--------------	---------	---------	-------	------------

	($\geq 1/10$)	($\geq 1/100$ in < 1/10)	($\geq 1/1.000$ in < 1/100)	($\geq 1/10.000$ in < 1/1.000)	(< 1/10.000), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					trombocitopenija, levkopenija
Bolezni endokrinega sistema				poslabšanje latentne sladkorne bolezni	
Presnovne in prehranske motnje			zvečanje telesne mase		
Psihiatrične motnje			depresija, težave s koncentracijo, zaspanost ali nespečnost, nočne more	živčnost, anksioznost	pozabljivost ali okvara spomina, zmedenost, halucinacije, osebne spremembe (npr. spremembe razpoloženja)
Bolezni živčevja		omotica, glavobol	parestezije		
Očesne bolezni				motnje vida, suhe ali razdražene oči, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					tinitus, težave s sluhom
Srčne bolezni		bradikardija, motnje ravnotežja (zelo redko v povezavi s sinkopo), palpitacije	prehodno poslabšanje simptomov srčnega popuščanja, atrioventrikularni blok prve stopnje, prekordialne bolečine	funkcionalni srčni simptomi, motnje srčnega ritma, prevodne motnje	
Žilne bolezni	izrazit padec krvnega tlaka in ortostatska hipotenzija, zelo redko s sinkopo	hladne dlani in stopala			nekroza pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem hudo bolezen perifernih žil; poslabšanje intermitentne klavdikacije ali Raynaudovega

					sindroma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		funkcionalna dispneja	bronhospazem	rinitis	
Bolezni prebavil		navzea, bolečine v trebuhu, driska, zaprtje	bruhanje	suhost ust	motnje okušanja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	hepatitis
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj (psoriazi podobna urtikarija in distrofične kožne lezije), močnejše znojenje	izpadanje las	preobčutljivostne reakcije na svetlobo, poslabšanje psoriaze, novonastala psoriaza, psoriazi podobne dermatološke spremembe
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični spazmi		artralgiya, mišična šibkost
Motnje reprodukcije in dojka				impotenca in druge motnje spolne funkcije, <i>induratio penis plastica</i> (Peyroniejev sindrom)	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost		edemi		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

Preveliko odmerjanje metoprolola lahko povzroči hudo hipotenzijo, sinusno bradikardijo, atrioventrikularni blok, srčno popuščanje, kardiogeni šok, zastoj srca, bronhospazem, izgubo zavesti (celo komo), navzeo, bruhanje ali cianozo.

Simptome lahko poslabša sočasno zaužitje alkohola, antihipertenzivnih zdravil, kinidina ali barbituratov.

Prvi znaki prevelikega odmerjanja se pojavijo od 20 minut do 2 uri po zaužitju zdravila.

Ukrepanje:

Aktivno oglje; če je treba, izpraznitev želodca. V primeru hude hipotenzije, bradikardije ali tveganja za srčno popuščanje je treba bolniku intravensko dajati agonist adrenergičnih receptorjev beta₁ (npr. prenalterol) v presledkih od 2 do 5 minut ali v stalni infuziji, dokler ni dosežen želeni učinek. Če ni na voljo selektivnega agonista beta₁, lahko uporabite dopamin. Uporabiti je mogoče tudi atropinijev sulfat (0,5–2,0 mg intravensko) za blokado živca vagusa.

Če želeni učinek ni dosežen, je mogoče uporabiti nek drug simpatikomimetik, npr. dobutamin ali noradrenalin.

Bolnik lahko dobi tudi od 1 do 10 mg glukagona. Potrebna utegne biti uporaba srčnega spodbujevalnika. Bolniku je mogoče intravensko dati agonist beta₂ za preprečitev bronhospazma.

Opozorilo: Odmerki za obvladovanje prevelikega odmerjanja so veliko večji od običajnih terapevtskih odmerkov, ker zaviralec blokira adrenergične receptorje beta.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.
Oznaka ATC: C07AB02.

Metoprolol je selektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev beta₁, kar pomeni, da zavira receptorje beta₁ v srcu v bistveno manjših odmerkih, kot so potrebni za zavrtje adrenergičnih receptorjev beta₂.

Metoprolol le nepomembno stabilizira membrano in nima agonističnega učinka.

Metoprolol zmanjša ali prepreči stimulacijski učinek kateholaminov (ki se sprostijo zlasti med telesnimi ali duševnimi obremenitvami) na srce. Zmanjša tahikardijo, zniža minutni volumen srca, zmanjša krčljivost srca in zniža krvni tlak.

Plazemska koncentracija in učinek (zavrtje adrenergičnih receptorjev beta₁) sta med uporabo tablet metoprololijevega sukcinata s podaljšanim sproščanjem v določenem obdobju dneva porazdeljena enakomerneje kot med uporabo navadnih tablet selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta₁. Ker so koncentracije v plazmi stabilne, je klinična selektivnost za receptorje beta₁ boljše kot med uporabo navadnih tablet selektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta₁. Minimalno je tudi tveganje neželenih učinkov (npr. bradikardije ali šibkosti udov), povezanih z največjo koncentracijo.

Če je treba, je pri bolnikih s simptomi obstruktivne pljučne bolezni metoprolol mogoče uporabiti sočasno z agonistom beta₂.

Vpliv na srčno popuščanje:

Študija MERIT-HF (zajela je 3.991 bolnikov v razredih NYHA II–IV in z iztisnim deležem ≤ 40 %), v kateri so metoprolol kombinirali s standardno terapijo srčnega popuščanja, je npr. pokazala zmanjšanje

celotne umrljivosti. Umrljivost (ne glede na vzrok) je bila v skupini z metoprololom 145 (7,2 % na bolnik-leto med spremljanjem) in v skupini s placebom 217 (11,0 %), relativno tveganje 0,66 [95 % IZ: 0,53–0,81].

Opravljena je bila 4-tedenska študija metoprololijevega sukcinata pri 144 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 16 let) s primarno esencialno hipertenzijo. Pokazala je, da je zdravilo znižalo sistolični krvni tlak za 5,2 mmHg z 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg z 1 mg/kg ($p = 0,027$) in 6,3 mmHg z 2,0 mg/kg ($p = 0,049$) z največ 200 mg/dan v primerjavi z 1,9 mmHg s placebom. Za znižanje diastoličnega krvnega tlaka so bili ti rezultati 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) in 2,1 mmHg pri placebo. Razlik v znižanju krvnega tlaka glede na starost, stopnje Tannerja ali raso niso opazili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Metoprolol se po peroralni uporabi popolnoma absorbira. Zaradi izrazite presnove prvega prehoda je biološka uporabnost posamičnega odmerka metoprolola približno 50 %. Biološka uporabnost tablet s podaljšanim sproščanjem je približno 20–30 % manjša kot biološka uporabnost navadnih tablet. Le majhen delež metoprolola (približno 5–10 %) se veže na beljakovine v plazmi.

Porazdelitev

Vsaka tableta metoprololijevega sukcinata s podaljšanim sproščanjem vsebuje veliko število zrn, v katerih je metoprololijev sukcinat z nadzorovanim sproščanjem. Vsako zrnce je obloženo s polimerno oblogo, ki uravnava hitrost sproščanja metoprolola.

Tableta s podaljšanim sproščanjem se hitro razgradi, granulati z nadzorovanim sproščanjem pa se razširi v prebavilih, kjer v 20-urnem obdobju stalno sprošča metoprolol. Po enem dnevnem odmerku doseže največja koncentracija metoprolola v plazmi približno dvakratno najnižjo raven.

Biotransformacija

Metoprolol se presnovi z oksidacijo v jetrih. Ugotovljeno je, da trije glavni presnovki nimajo klinično pomembnega zaviralnega učinka na adrenergične receptorje beta.

Metoprolol se presnovi predvsem, ne pa samo, z jetrnim encimom citokromom (CYP) 2D6. Zaradi polimorfnosti gena CYP 2D6 se hitrost presnove med posamezniki razlikuje. Pri posameznikih s počasno presnovo (približno 7 do 8 %) je koncentracija zdravila v plazmi višja, odstranjevanje pa počasnejše kot pri posameznikih s hitro presnovo. Intraindividualno pa je koncentracija v plazmi stabilna in ponovljiva.

Izločanje

Več kot 95 % peroralnega odmerka se izloči v urinu. Približno 5 % (v posameznih primerih pa tudi do 30 %) odmerka se izloči v nespremenjeni obliki. Povprečni eliminacijski razpolovni čas metoprolola v plazmi je 3,5 ure (razpon: od 1 do 9 ur). Celotni očistek je približno 1 l/min.

Farmakokinetika metoprolola se pri starejših bolnikih ne razlikuje pomembno od farmakokinetike pri mlajši populaciji. Sistemska biološka uporabnost in odstranjevanje metoprolola sta pri bolnikih z odpovedjo ledvic normalna, odstranjevanje presnovkov pa je počasnejše kot normalno. Pomembno kopičenje presnovkov so opazili pri bolnikih s hitrostjo glomerularne filtracije, manjšo od 5 ml/min. Kopičenje presnovkov ne stopnjuje zaviralnega delovanja metoprolola na adrenergične receptorje beta.

Pri bolnikih s cirozo jeter se lahko biološka uporabnost metoprolola zveča, celotni očistek pa se zmanjša. Toda zvečanje izpostavljenosti je klinično pomembno le pri bolnikih z zelo okvarjenim delovanjem jeter ali portokavalnim spojem. Pri bolnikih s portokavalnim spojem je celotni očistek približno 0,3 l/min, vrednosti AUC pa so približno šestkrat večje kot pri zdravih osebah.

Farmakokinetične značilnosti metoprolola pri pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, so podobne farmakokinetiki, ki je bila predhodno opisana pri odraslih. Navidezni peroralni očistek (CL/F) narašča linearno s telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg podatkov, navedenih v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, drugih pomembnih predkliničnih podatkov ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
mikrokristalna celuloza
metilceluloza
koruzni škrob
glicerol
etilceluloza
magnezijev stearat

Obloga tablete:
hipromeloza
mikrokristalna celuloza
stearinska kislina
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC-PE-PVDC/Al):
Velikosti pakiranja: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 98 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1674/13 (23,75 mg)
5363-I-1675/13 (47,5 mg)
5363-I-1676/13 (95 mg)
5363-I-1677/13 (190 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.05.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 11.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.02.2014