

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELOKEN 100 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 330 mg contiene: principio attivo: metoprololo tartrato 100 mg.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 35 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La compressa di SELOKEN 100 mg è da bianca a biancastra, circolare, con un diametro di 10 mm, con linea di incisione e con impresso "A/mE" su di un lato. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Trattamento e prevenzione dell'angina pectoris.

Trattamento dell'infarto miocardico acuto.

Trattamento di aritmie cardiache (escluse le bradiaritmie).

Trattamento dell'ipertiroidismo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di Seloken devono essere assunte a stomaco vuoto.

Ipertensione arteriosa

La dose raccomandata è di 1-2 compresse al giorno, somministrate in un'unica dose la mattina, oppure suddivisa in due dosi (mattina e sera).

Angina pectoris

La dose raccomandata è di 1-3 compresse al giorno suddivise in 2-3 somministrazioni.

Infarto miocardico acuto

La dose raccomandata è di 2 compresse al giorno suddivise in 2 somministrazioni.

Aritmie cardiache (escluse le bradiaritmie)

La dose raccomandata è di 1-2 compresse al giorno suddivise in 2-3 somministrazioni.

Ipertiroidismo

La dose raccomandata è di 1,5-2 compresse al giorno suddivise in 3-4 somministrazioni.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Per questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Generalmente, nei pazienti con cirrosi epatica non è necessario un aggiustamento della posologia, in quanto metoprololo ha un basso legame con le proteine plasmatiche (5-10%). Qualora vi fossero segni di compromissione epatica molto grave (pazienti operati di shunt), deve essere presa in considerazione una riduzione della posologia.

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Bambini

L'esperienza del trattamento con Seloken nei bambini è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci β -bloccanti, e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- blocco atrioventricolare di II o III grado;
- insufficienza cardiaca in fase di scompenso instabile (edema polmonare, ipoperfusione o ipotensione);
- pazienti in terapia inotropica continua od intermittente con agonisti dei β -recettori;
- bradicardia sinusale clinicamente rilevante;
- sindrome del nodo del seno (a meno che non sia stato impiantato un pacemaker permanente), blocco seno-atriale;
- shock cardiogeno;
- insufficienza renale grave;
- severi disturbi circolatori arteriosi periferici;
- acidosi metabolica;
- feocromocitoma non trattato.

Metoprololo tartrato non deve essere somministrato in pazienti con sospetto di infarto miocardico acuto con frequenza cardiaca inferiore a 45 battiti al minuto, con intervallo P-Q maggiore di 0,24 secondi o con pressione arteriosa sistolica inferiore a 100 mm Hg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere trattati con calcio-antagonisti tipo verapamil per via endovenosa.

Nei pazienti asmatici, di norma, deve essere somministrata una terapia concomitante a base di β_2 -agonisti (in compresse o inalatori). Quando si inizia il trattamento con metoprololo il dosaggio dei β_2 -agonisti potrebbe richiedere un aggiustamento (generalmente un aumento).

Durante il trattamento con metoprololo, il rischio di interferenza con il metabolismo dei carboidrati o di ipoglicemia mascherata è inferiore rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati per lo scompenso sia prima che durante il trattamento con metoprololo. Molto raramente, un preesistente disturbo di grado moderato della conduzione A-V potrebbe peggiorare (portando ad un possibile blocco A-V).

Nel caso in cui il battito cardiaco del paziente diventasse sempre più lento, metoprololo deve essere somministrato a dosi inferiori oppure sospeso con gradualità.

Metoprololo può aggravare i sintomi legati a malattie della circolazione arteriosa periferica.

Qualora metoprololo venga prescritto a pazienti con feocromocitoma noto, deve essere somministrato contemporaneamente un bloccante dei recettori alfa.

Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Se il trattamento deve essere interrotto, questo dovrà essere fatto, ove possibile, in modo graduale. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere sospeso in 14 giorni. Ciò può essere fatto diminuendo la dose giornaliera in modo graduale fino a raggiungere la dose finale di 25 mg di metoprololo una volta al giorno.

Durante questo periodo, specialmente i pazienti affetti da ischemia cardiaca conclamata devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza. Il rischio di eventi coronarici, tra cui la morte improvvisa, può aumentare durante l'interruzione del trattamento con β -bloccanti.

Prima di un intervento chirurgico, l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con metoprololo. Si raccomanda di non sospendere la terapia con i β -bloccanti prima di un intervento chirurgico.

Si deve evitare di iniziare il trattamento ad alte dosi in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, poiché è stato associato con bradicardia, ipotensione ed infarto con esito fatale in pazienti con rischio cardiovascolare.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti lo shock anafilattico assume una forma più severa.

Il medicinale contiene lattosio; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metoprololo è un substrato metabolico dell'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. I farmaci che agiscono come sostanze induttrici o inibitrici di enzimi possono influenzare i livelli plasmatici del metoprololo. I livelli plasmatici del metoprololo possono aumentare con la somministrazione contemporanea di composti metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antiaritmici, antistaminici, antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina, antidepressivi, antipsicotici e inibitori della COX-2. La concentrazione plasmatica del metoprololo viene ridotta dalla rifampicina e può essere aumentata da alcool e idralazina.

I pazienti in trattamento concomitante con farmaci che bloccano i gangli simpatici, con altri β -bloccanti (ad esempio gocce oculari) e con inibitori delle

monoamminossidasi (IMAO), devono essere tenuti sotto stretto controllo medico.

Qualora il trattamento concomitante con clonidina dovesse essere sospeso, è necessario procedere all'interruzione del trattamento con β -bloccanti alcuni giorni prima della sospensione della clonidina stessa.

Quando metoprololo viene somministrato contemporaneamente a calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, può verificarsi un aumento degli effetti inotropi e cronotropi negativi. Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere somministrati per via endovenosa calcio-antagonisti tipo verapamil.

I β -bloccanti possono aumentare gli effetti inotropi e dromotropi negativi dei farmaci antiaritmici (chinidino simili e amiodarone).

I glicosidi digitalici, in associazione con i β -bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare e possono causare bradicardia.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti gli anestetici per via inalatoria aumentano l'effetto cardiodepressivo.

Il trattamento concomitante con indometacina od altri farmaci inibitori delle prostaglandin-sintetasi può portare ad una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei β -bloccanti.

In determinate condizioni, in cui si somministra adrenalina a pazienti in trattamento con β -bloccanti, i β -bloccanti cardioselettivi interferiscono molto meno sul controllo pressorio di quelli non cardioselettivi.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti potrebbe essere richiesto un aggiustamento del dosaggio degli antidiabetici orali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Come la maggior parte dei farmaci, metoprololo non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento se non strettamente necessario. In genere i β -bloccanti riducono la perfusione placentare. Sono stati osservati casi di ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Pertanto si suggerisce di eseguire un appropriato monitoraggio materno-fetale nelle donne gravide trattate con metoprololo.

Come tutti i farmaci antipertensivi, i β -bloccanti possono causare nel feto, nel neonato e nel lattante effetti collaterali, ad esempio bradicardia.

La quantità di metoprololo che passa nel latte materno sembra essere trascurabile per dare un β -blocco nel neonato se la madre viene trattata alle normali dosi consigliate.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono conoscere la loro reazione al metoprololo prima di guidare o usare macchinari in quanto, occasionalmente, si possono verificare vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Metoprololo è ben tollerato e gli effetti collaterali sono generalmente lievi e reversibili. Di seguito vengono riportati gli eventi avversi occorsi durante le sperimentazioni cliniche o durante l'uso routinario. In molti casi non è stata stabilita una relazione con il trattamento con metoprololo.

Si sono utilizzate le seguenti definizioni di frequenza: molto comune ($\geq 10\%$), comune (1-9,9%), non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e molto raro ($< 0,01\%$).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, ipotensione ortostatica (molto raramente con sincope), mani e piedi freddi, palpitazioni.

Non comune: peggioramento dei sintomi dello scompenso cardiaco, shock cardiogenico in pazienti con infarto miocardico acuto*, blocco A-V di primo grado, dolore precordiale.

Raro: disturbi della conduzione cardiaca, aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Non comune: edemi.

Molto raro: gangrena nei pazienti con preesistenti gravi disturbi circolatori periferici.

*Frequenza in eccesso dello 0,4% rispetto a placebo in uno studio con 46000 pazienti con infarto miocardico acuto dove la frequenza dello shock cardiogenico è stata del 2,3% nel gruppo del metoprololo e dell'1,9% nel gruppo placebo nella sottopopolazione di pazienti con basso indice di rischio di shock. L'indice di rischio di shock si basa sul rischio assoluto di shock in ogni singolo paziente derivante da età, sesso, tempo di ritardo, classe di Killip, pressione sanguigna, frequenza cardiaca, anomalie nell'ECG e da precedente storia di ipertensione. Il gruppo di pazienti con basso indice di rischio di shock corrisponde ai pazienti nei quali l'uso del metoprololo è raccomandato nell'infarto miocardico acuto.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: affaticamento.

Comune: vertigini, cefalea.

Non comune: parestesie, crampi muscolari.

Molto raro: disturbi del gusto.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, dolori addominali, diarrea, stipsi.

Non comune: vomito.

Raro: secchezza della bocca.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia.

Patologie epatobiliari

Raro: anomalità dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento del peso.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza od insonnia, incubi notturni.

Raro: nervosismo, ansia, impotenza/disfunzioni sessuali.

Molto raro: amnesia/peggioramento della memoria, confusione, allucinazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea da sforzo.

Non comune: broncospasmo.

Raro: riniti.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi della visione, occhi asciutti od irritati, congiuntiviti.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: tinnito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash (nella forma di orticaria psoriasiforme e lesioni distrofiche della pelle), aumento della sudorazione.

Raro: perdita di capelli.

Molto raro: reazioni di fotosensibilità, aggravamento della psoriasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio possono comprendere bradicardia e bradiaritmia, ipotensione, insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione cardiaca, blocco A-V, shock cardiogeno, arresto cardiaco, alterazione dello stato di coscienza/coma, nausea, vomito, cianosi e broncospasmo.

Trattamento

Il trattamento deve essere praticato presso una struttura che può fornire adeguate misure di sostegno, stretto monitoraggio e supervisione.

Se giustificato, si può eseguire una lavanda gastrica e/o somministrare carbone attivo.

Trattare la bradicardia e i disturbi della conduzione cardiaca con atropina, farmaci adreno-stimolanti o pacemaker.

Trattare l'ipotensione, l'insufficienza cardiaca acuta e lo shock, con espansione opportuna del volume ematico, iniezione di glucagone (se necessario, seguita da un'infusione endovenosa di glucagone), somministrazione endovenosa di farmaci adreno-stimolanti come dobutamina, con farmaci agonisti dei recettori α_1 , in aggiunta, in presenza di vasodilatazione. Può anche essere considerata la somministrazione endovenosa di Ca^{2+} .

Il broncospasmo può essere invertito solitamente dai broncodilatatori.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: β -bloccanti, selettivi, non associati.

Codice ATC: C07AB02.

Metoprololo è un β -bloccante β_1 -selettivo, in quanto blocca i β_1 -recettori a dosi più basse di quelle necessarie per bloccare i β_2 -recettori.

Metoprololo ha uno scarso effetto stabilizzante di membrana e non mostra attività di agonista parziale.

Metoprololo riduce o inibisce l'effetto di agonista che le catecolamine hanno sul cuore (rilasciate durante condizioni di stress fisico o mentale). Ciò significa che l'usuale aumento della frequenza cardiaca, gittata cardiaca, contrattilità cardiaca e pressione arteriosa dovuti ad un aumento acuto delle catecolamine, viene ridotto dal metoprololo. Nel caso in cui i livelli di adrenalina endogena dovessero essere elevati, metoprololo interferisce in maniera minore nel controllo pressorio rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

Nei pazienti con sintomi di patologie polmonari ostruttive, quando strettamente necessario, metoprololo può essere somministrato in combinazione con un β_2 -agonista. Somministrato alle dosi terapeutiche, in associazione ad un β_2 -agonista, metoprololo interferisce meno rispetto ai β -bloccanti non selettivi con la broncodilatazione β_2 -mediata causata dai β_2 -agonisti.

Rispetto ai β -bloccanti non selettivi, metoprololo interferisce in modo minore con il rilascio di insulina ed il metabolismo dei carboidrati, così come con la risposta cardiovascolare all'ipoglicemia.

Studi a breve termine hanno dimostrato che metoprololo può causare un lieve incremento dei trigliceridi ed una diminuzione degli acidi grassi liberi nel sangue. In alcuni casi, si è osservata una piccola diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), sebbene in modo minore rispetto a quanto accade con la somministrazione di β -bloccanti non selettivi. Tuttavia, in uno studio a lungo termine, dopo trattamento con metoprololo è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli serici del colesterolo totale.

Durante il trattamento con metoprololo la qualità di vita rimane inalterata oppure migliora.

Un miglioramento della qualità di vita è stato osservato dopo trattamento con metoprololo nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico.

Effetti sull'ipertensione

Metoprololo abbassa la pressione arteriosa sia in orto che in clinostatismo. Dopo l'inizio del trattamento con metoprololo è stato osservato un aumento di breve durata (poche ore) e clinicamente non significativo della resistenza periferica. Durante il trattamento a lungo termine la resistenza periferica può essere ridotta per la riduzione dell'ipertrofia nei vasi di resistenza arteriosi. La terapia antipertensiva a lungo termine con metoprololo ha anche dimostrato di ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e di migliorare la funzionalità ventricolare diastolica sinistra ed il riempimento ventricolare sinistro.

Nei pazienti di sesso maschile con ipertensione da lieve a moderata, metoprololo ha dimostrato di ridurre il rischio di mortalità per cause cardiovascolari principalmente grazie ad un ridotto rischio di morte improvvisa cardiovascolare e di ridurre il rischio di infarto miocardico fatale e non fatale e di ictus.

Effetti sull'angina pectoris

Nei pazienti con angina pectoris metoprololo ha dimostrato di ridurre la frequenza, la durata e la gravità sia degli attacchi di angina che degli episodi di ischemia silente ed inoltre di aumentare la capacità di lavoro fisico.

Effetti sul ritmo cardiaco

Nei casi di tachicardia sopraventricolare o di fibrillazione atriale ed in presenza di extrasistoli ventricolari metoprololo rallenta la velocità ventricolare e riduce le extrasistoli ventricolari.

Effetti sull'infarto miocardico

In pazienti con infarto miocardico sospetto o confermato, metoprololo diminuisce la mortalità principalmente riducendo il rischio di morte improvvisa. Si presume che questo effetto sia parzialmente dovuto alla prevenzione della fibrillazione ventricolare. L'effetto antiaritmico si pensa sia dovuto ad un duplice meccanismo: un effetto vagale all'interno della barriera emato-encefalica che influenza positivamente la stabilità elettrica del cuore ed un effetto antiischemico cardiaco di tipo diretto simpatico che influenza positivamente la contrattilità cardiaca, la frequenza e la pressione arteriosa. La riduzione della mortalità è presente, sia dopo trattamento precoce che tardivo, anche nei pazienti ad alto rischio con precedenti disturbi cardiovascolari e nei pazienti con diabete mellito.

Metoprololo ha inoltre dimostrato di ridurre il rischio di re-infarto miocardico non fatale.

Effetti sull'ipertiroidismo

Metoprololo riduce le manifestazioni cliniche nell'ipertiroidismo e, pertanto, può essere somministrato quale terapia supplementare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metoprololo viene completamente assorbito dopo somministrazione orale.

Le concentrazioni plasmatiche, nei limiti del dosaggio terapeutico, aumentano in modo lineare in relazione alla dose. Il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto dopo circa 1,5 – 2 ore. Il profilo plasmatico dimostra una buona riproducibilità in ogni individuo sebbene riveli un'ampia variabilità da soggetto a soggetto.

Distribuzione

Per il suo importante effetto di primo passaggio, la biodisponibilità sistemica di metoprololo, dopo singola dose orale, è di circa il 50%. Con somministrazioni ripetute, la porzione di dose sistemicamente disponibile aumenta a circa 70%. L'ingestione con cibo può aumentare la disponibilità sistemica di una dose orale circa del 30-40%. Il legame di metoprololo alle proteine plasmatiche è basso, circa il 5-10%.

Metabolismo

Metoprololo subisce un metabolismo ossidativo epatico principalmente attraverso l'isoenzima CYP2D6. Sono stati identificati tre metaboliti principali, sebbene nessuno di questi abbia un effetto β -bloccante di rilevanza clinica.

Eliminazione

Solitamente si riscontra nelle urine più del 95% della dose orale. Circa il 5% della dose somministrata viene escreta nelle urine immodificata; in alcuni casi isolati questo valore può aumentare fino al 30%. L'emivita di eliminazione nel plasma ha una media di 3,5 ore (intervallo: 1 e 9 ore). La velocità di clearance totale è di circa 1 litro/minuto.

Le persone anziane non mostrano, rispetto a quelle più giovani, modificazioni significative nella farmacocinetica di metoprololo. La biodisponibilità sistemica e l'eliminazione di metoprololo non sono modificate nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Tuttavia, l'escrezione dei metaboliti diminuisce. Un accumulo significativo di metaboliti è stato osservato nei pazienti con velocità

di filtrazione glomerulare inferiore (GFR) a 5 ml/minuto. Tuttavia, l'accumulo di metaboliti non comporta aumento del beta-blocco.

La farmacocinetica di metoprololo è scarsamente influenzata da una diminuita funzionalità epatica. Tuttavia, nei pazienti con grave cirrosi epatica e shunt della porta-cava, la biodisponibilità di metoprololo può aumentare e la clearance totale può essere ridotta. I pazienti con anastomosi della porta-cava hanno una clearance totale di circa 0,3 litri/minuto ed un valore dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di circa 6 volte maggiore rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità e riproduzione, non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

carbossimetilamido sodico A; lattosio; silice colloidale anidra; povidone; magnesio stearato; cellulosa microcristallina.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister 50 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.

VIA MATTEO CIVITALI, 1, 20148 - MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seloken 100 mg compresse: A.I.C.: 023616028

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Seloken 100 compresse: 23.08.78 / 01.06.05

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELOKEN 200 mg compresse a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa divisibile contiene: principio attivo: metoprololo tartrato 200 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

La compressa a rilascio prolungato di SELOKEN 200 mg è da bianca a biancastra, ovale, di dimensioni di 7 mm x 13 mm, con linea di incisione su entrambi i lati e con impresso "A/mD" su di un lato. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Trattamento e prevenzione dell'angina pectoris.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse di Seloken compresse a rilascio prolungato possono essere assunte indifferentemente prima o dopo i pasti. Seloken compresse a rilascio prolungato (o ciascuna delle due metà) va assunto con un po' di liquido e non deve essere masticato o frantumato.

Ipertensione arteriosa

La dose raccomandata è di 100-200 mg al giorno, in un'unica somministrazione al mattino.

Angina pectoris

La dose raccomandata è di 100-200 mg al giorno in un'unica somministrazione al mattino.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Per questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Generalmente, nei pazienti con cirrosi epatica non è necessario un aggiustamento della posologia, in quanto metoprololo ha un basso legame con le proteine plasmatiche (5-10%). Qualora vi fossero segni di compromissione epatica molto grave (pazienti operati di shunt), deve essere presa in considerazione una riduzione della posologia.

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Bambini

L'esperienza del trattamento con Seloken nei bambini è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci β -bloccanti, e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- blocco atrioventricolare di II o III grado;
- insufficienza cardiaca in fase di scompenso instabile (edema polmonare, ipoperfusione o ipotensione);
- pazienti in terapia inotropica continua od intermittente con agonisti dei β -recettori;
- bradicardia sinusale clinicamente rilevante;
- sindrome del nodo del seno (a meno che non sia stato impiantato un pacemaker permanente), blocco seno-atriale;
- shock cardiogeno;
- insufficienza renale grave;
- severi disturbi circolatori arteriosi periferici;
- acidosi metabolica;
- feocromocitoma non trattato.

Metoprololo tartrato non deve essere somministrato in pazienti con sospetto di infarto miocardico acuto con frequenza cardiaca inferiore a 45 battiti al minuto, con intervallo P-Q maggiore di 0,24 secondi o con pressione arteriosa sistolica inferiore a 100 mm Hg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere trattati con calcio-antagonisti tipo verapamil per via endovenosa.

Nei pazienti asmatici, di norma, deve essere somministrata una terapia concomitante a base di β_2 -agonisti (in compresse o inalatori). Quando si inizia il trattamento con metoprololo il dosaggio dei β_2 -agonisti potrebbe richiedere un aggiustamento (generalmente un aumento).

Durante il trattamento con metoprololo, il rischio di interferenza con il metabolismo dei carboidrati o di ipoglicemia mascherata è inferiore rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati per lo scompenso sia prima che durante il trattamento con metoprololo.

Molto raramente, un preesistente disturbo di grado moderato della conduzione A-V potrebbe peggiorare (portando ad un possibile blocco A-V).

Nel caso in cui il battito cardiaco del paziente diventasse sempre più lento, metoprololo deve essere somministrato a dosi inferiori oppure sospeso con gradualità.

Metoprololo può aggravare i sintomi legati a malattie della circolazione arteriosa periferica.

Qualora metoprololo venga prescritto a pazienti con feocromocitoma noto, deve essere somministrato contemporaneamente un bloccante dei recettori alfa.

Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Se il trattamento deve essere interrotto, questo dovrà essere fatto, ove possibile, in modo graduale. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere sospeso in 14 giorni. Ciò può essere fatto diminuendo la dose giornaliera in modo graduale fino a raggiungere la dose finale di 25 mg di metoprololo una volta al giorno.

Durante questo periodo, specialmente i pazienti affetti da ischemia cardiaca conclamata devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza. Il rischio di eventi coronarici, tra cui la morte improvvisa, può aumentare durante l'interruzione del trattamento con β -bloccanti.

Prima di un intervento chirurgico, l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con metoprololo. Si raccomanda di non sospendere la terapia con i β -bloccanti prima di un intervento chirurgico.

Si deve evitare di iniziare il trattamento ad alte dosi in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, poiché è stato associato con bradicardia, ipotensione ed infarto con esito fatale in pazienti con rischio cardiovascolare.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti lo shock anafilattico assume una forma più severa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metoprololo è un substrato metabolico dell'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. I farmaci che agiscono come sostanze induttrici o inibitrici di enzimi possono influenzare i livelli plasmatici del metoprololo. I livelli plasmatici del metoprololo possono aumentare con la somministrazione contemporanea di composti metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antiaritmici, antistaminici, antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina, antidepressivi, antipsicotici e inibitori della COX-2. La concentrazione plasmatica del metoprololo viene ridotta dalla rifampicina e può essere aumentata da alcool e idralazina.

I pazienti in trattamento concomitante con farmaci che bloccano i gangli simpatici, con altri β -bloccanti (ad esempio gocce oculari) e con inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), devono essere tenuti sotto stretto controllo medico.

Qualora il trattamento concomitante con clonidina dovesse essere sospeso, è necessario procedere all'interruzione del trattamento con β -bloccanti alcuni giorni prima della sospensione della clonidina stessa.

Quando metoprololo viene somministrato contemporaneamente a calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, può verificarsi un aumento degli effetti inotropi e cronotropi negativi. Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere somministrati per via endovenosa calcio-antagonisti tipo verapamil.

I β -bloccanti possono aumentare gli effetti inotropi e dromotropi negativi dei farmaci antiaritmici (chinidina simili e amiodarone).

I glicosidi digitalici, in associazione con i β -bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare e possono causare bradicardia.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti gli anestetici per via inalatoria aumentano l'effetto cardiodepressivo.

Il trattamento concomitante con indometacina od altri farmaci inibitori delle prostaglandin-sintetasi può portare ad una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei β -bloccanti.

In determinate condizioni, in cui si somministra adrenalina a pazienti in trattamento con β -bloccanti, i β -bloccanti cardioselettivi interferiscono molto meno sul controllo pressorio di quelli non cardioselettivi.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti potrebbe essere richiesto un aggiustamento del dosaggio degli antidiabetici orali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Come la maggior parte dei farmaci, metoprololo non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento se non strettamente necessario. In genere i β -bloccanti riducono la perfusione placentare. Sono stati osservati casi di ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Pertanto si suggerisce di eseguire un appropriato monitoraggio materno-fetale nelle donne gravide trattate con metoprololo. Come tutti i farmaci antipertensivi, i β -bloccanti possono causare nel feto, nel neonato e nel lattante effetti collaterali, ad esempio bradicardia.

La quantità di metoprololo che passa nel latte materno sembra essere trascurabile per dare un β -blocco nel neonato se la madre viene trattata alle normali dosi consigliate.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono conoscere la loro reazione al metoprololo prima di guidare o usare macchinari in quanto, occasionalmente, si possono verificare vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Metoprololo è ben tollerato e gli effetti collaterali sono generalmente lievi e reversibili. Di seguito vengono riportati gli eventi avversi occorsi durante le sperimentazioni cliniche o durante l'uso routinario. In molti casi non è stata stabilita una relazione con il trattamento con metoprololo.

Si sono utilizzate le seguenti definizioni di frequenza: molto comune ($\geq 10\%$), comune (1-9,9%), non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e molto raro ($< 0,01\%$).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, ipotensione ortostatica (molto raramente con sincope), mani e piedi freddi, palpitazioni.

Non comune: peggioramento dei sintomi dello scompenso cardiaco, shock cardiogenico in pazienti con infarto miocardico acuto*, blocco A-V di primo grado, dolore precordiale.

Raro: disturbi della conduzione cardiaca, aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Non comune: edemi.

Molto raro: gangrena nei pazienti con preesistenti gravi disturbi circolatori periferici.

*Frequenza in eccesso dello 0,4% rispetto a placebo in uno studio con 46000 pazienti con infarto miocardico acuto dove la frequenza dello shock cardiogenico è stata del 2,3% nel gruppo del metoprololo e dell'1,9% nel gruppo placebo nella sottopopolazione di pazienti con basso indice di rischio di shock. L'indice di rischio di shock si basa sul rischio assoluto di shock in ogni singolo paziente derivante da età, sesso, tempo di ritardo, classe di Killip, pressione sanguigna, frequenza cardiaca, anomalie nell'ECG e da precedente

storia di ipertensione. Il gruppo di pazienti con basso indice di rischio di shock corrisponde ai pazienti nei quali l'uso del metoprololo è raccomandato nell'infarto miocardico acuto.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: affaticamento.

Comune: vertigini, cefalea.

Non comune: parestesie, crampi muscolari.

Molto raro: disturbi del gusto.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, dolori addominali, diarrea, stipsi.

Non comune: vomito.

Raro: secchezza della bocca.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia.

Patologie epatobiliari

Raro: anomalità dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento del peso.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza od insonnia, incubi notturni.

Raro: nervosismo, ansia, impotenza/disfunzioni sessuali.

Molto raro: amnesia/peggioramento della memoria, confusione, allucinazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea da sforzo.

Non comune: broncospasmo.

Raro: riniti.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi della visione, occhi asciutti od irritati, congiuntiviti.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: tinnito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash (nella forma di orticaria psoriasiforme e lesioni distrofiche della pelle), aumento della sudorazione.

Raro: perdita di capelli.

Molto raro: reazioni di fotosensibilità, aggravamento della psoriasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio possono comprendere bradicardia e bradiaritmia, ipotensione, insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione cardiaca, blocco A-V, shock cardiogeno, arresto cardiaco, alterazione dello stato di coscienza/coma, nausea, vomito, cianosi e broncospasmo.

Trattamento

Il trattamento deve essere praticato presso una struttura che può fornire adeguate misure di sostegno, stretto monitoraggio e supervisione.

Se giustificato, si può eseguire una lavanda gastrica e/o somministrare carbone attivo.

Trattare la bradicardia e i disturbi della conduzione cardiaca con atropina, farmaci adreno-stimolanti o pacemaker.

Trattare l'ipotensione, l'insufficienza cardiaca acuta e lo shock, con espansione opportuna del volume ematico, iniezione di glucagone (se necessario, seguita da un'infusione endovenosa di glucagone), somministrazione endovenosa di farmaci adreno-stimolanti come dobutamina, con farmaci agonisti dei recettori α_1 , in aggiunta, in presenza di vasodilatazione.

Può anche essere considerata la somministrazione endovenosa di Ca^{2+} .

Il broncospasmo può essere invertito solitamente dai broncodilatatori.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: β -bloccanti, selettivi, non associati.

Codice ATC: C07AB02.

Metoprololo è un β -bloccante β_1 -selettivo, in quanto blocca i β_1 -recettori a dosi più basse di quelle necessarie per bloccare i β_2 -recettori.

Metoprololo ha uno scarso effetto stabilizzante di membrana e non mostra attività di agonista parziale.

Metoprololo riduce o inibisce l'effetto di agonista che le catecolamine hanno sul cuore (rilasciate durante condizioni di stress fisico o mentale). Ciò significa che l'usuale aumento della frequenza cardiaca, gittata cardiaca, contrattilità cardiaca e pressione arteriosa dovuti ad un aumento acuto delle catecolamine, viene ridotto dal metoprololo. Nel caso in cui i livelli di adrenalina endogena dovessero essere elevati, metoprololo interferisce in maniera minore nel controllo pressorio rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

Nei pazienti con sintomi di patologie polmonari ostruttive, quando strettamente necessario, metoprololo può essere somministrato in combinazione con un β_2 -agonista. Somministrato alle dosi terapeutiche, in associazione ad un β_2 -agonista, metoprololo interferisce meno rispetto ai β -bloccanti non selettivi con la broncodilatazione β_2 -mediata causata dai β_2 -agonisti.

Rispetto ai β -bloccanti non selettivi, metoprololo interferisce in modo minore con il rilascio di insulina ed il metabolismo dei carboidrati, così come con la risposta cardiovascolare all'ipoglicemia.

Studi a breve termine hanno dimostrato che metoprololo può causare un lieve incremento dei trigliceridi ed una diminuzione degli acidi grassi liberi nel sangue. In alcuni casi, si è osservata una piccola diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), sebbene in modo minore rispetto a quanto accade con la somministrazione di β -bloccanti non selettivi. Tuttavia, in uno studio a lungo termine, dopo trattamento con metoprololo è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli serici del colesterolo totale.

Durante il trattamento con metoprololo la qualità di vita rimane inalterata oppure migliora.

Un miglioramento della qualità di vita è stato osservato dopo trattamento con metoprololo nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico.

Effetti sull'ipertensione

Metoprololo abbassa la pressione arteriosa sia in orto che in clinostatismo. Dopo l'inizio del trattamento con metoprololo è stato osservato un aumento di breve durata (poche ore) e clinicamente non significativo della resistenza periferica. Durante il trattamento a lungo termine la resistenza periferica può essere ridotta per la riduzione dell'ipertrofia nei vasi di resistenza arteriosi. La terapia antipertensiva a lungo termine con metoprololo ha anche dimostrato di ridurre l'ipertrofia ventricolare sinistra e di migliorare la funzionalità ventricolare diastolica sinistra ed il riempimento ventricolare sinistro.

Nei pazienti di sesso maschile con ipertensione da lieve a moderata, metoprololo ha dimostrato di ridurre il rischio di mortalità per cause cardiovascolari principalmente grazie ad un ridotto rischio di morte improvvisa cardiovascolare e di ridurre il rischio di infarto miocardico fatale e non fatale e di ictus.

Effetti sull'angina pectoris

Nei pazienti con angina pectoris metoprololo ha dimostrato di ridurre la frequenza, la durata e la gravità sia degli attacchi di angina che degli episodi di ischemia silente ed inoltre di aumentare la capacità di lavoro fisico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Metoprololo viene completamente assorbito dopo somministrazione orale.

Le concentrazioni plasmatiche, nei limiti del dosaggio terapeutico, aumentano in modo lineare in relazione alla dose. Il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto dopo circa 1,5 – 2 ore. Il profilo plasmatico dimostra una buona riproducibilità in ogni individuo sebbene riveli un'ampia variabilità da soggetto a soggetto. La somministrazione di Seloken compresse a rilascio prolungato determina un rilascio di principio attivo controllato nel tempo, ciò significa che il livello del picco plasmatico è ridotto. Confrontata con le compresse a formulazione normale, la fase di assorbimento è prolungata e la durata dell'effetto allungata. Questi fattori possono portare ad un dosaggio più opportuno e ad un miglioramento del grado di β_1 -selettività.

Distribuzione

Per il suo importante effetto di primo passaggio, la biodisponibilità sistemica di metoprololo, dopo singola dose orale, è di circa il 50%. Con somministrazioni ripetute, la porzione di dose sistemamente disponibile aumenta a circa 70%. L'ingestione con cibo può aumentare la disponibilità sistemica di una dose orale circa del 30-40%. Il legame di metoprololo alle proteine plasmatiche è basso, circa il 5-10%.

Metabolismo

Metoprololo subisce un metabolismo ossidativo epatico principalmente attraverso l'isoenzima CYP2D6. Sono stati identificati tre metaboliti principali, sebbene nessuno di questi abbia un effetto β -bloccante di rilevanza clinica.

Eliminazione

Solitamente si riscontra nelle urine più del 95% della dose orale. Circa il 5% della dose somministrata viene escreta nelle urine immodificata; in alcuni casi isolati questo valore può aumentare fino al 30%. L'emivita di eliminazione nel plasma ha una media di 3,5 ore (intervallo: 1 e 9 ore). La velocità di clearance totale è di circa 1 litro/minuto.

Le persone anziane non mostrano, rispetto a quelle più giovani, modificazioni significative nella farmacocinetica di metoprololo. La biodisponibilità sistemica e l'eliminazione di metoprololo non sono modificate nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Tuttavia, l'escrezione dei metaboliti diminuisce. Un accumulo significativo di metaboliti è stato osservato nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare inferiore (GFR) a 5 ml/minuto. Tuttavia, l'accumulo di metaboliti non comporta aumento del beta-blocco.

La farmacocinetica di metoprololo è scarsamente influenzata da una diminuita funzionalità epatica. Tuttavia, nei pazienti con grave cirrosi epatica e shunt della porta-cava, la biodisponibilità di metoprololo può aumentare e la clearance totale può essere ridotta. I pazienti con anastomosi della porta-cava hanno una clearance totale di circa 0,3 litri/minuto ed un valore dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di circa 6 volte maggiore rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità e riproduzione, non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa divisibile contiene: alluminio silicato; paraffina solida; etilcellulosa; magnesio stearato; titanio diossido (E171); ipromellosa; macrogol 6000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

blister 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.
VIA MATTEO CIVITALI, 1, 20148 - MILANO

- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Seloken 200 mg compresse a rilascio prolungato: A.I.C.: 023616042

- 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
24.08.82 / 01.06.05

- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELOKEN 1 mg/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 5 ml contiene: principio attivo: metoprololo tartrato 5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle aritmie cardiache (escluse le bradiaritmie).

Trattamento dell'infarto miocardico acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aritmie cardiache (escluse le bradiaritmie)

Dose iniziale: iniettare lentamente in vena fino a 5 mg (1-2 mg al minuto). L'iniezione può essere ripetuta ad intervalli di 5 minuti fino ad ottenere l'effetto desiderato. Difficilmente dosi superiori a 15 mg determinano un miglioramento dei risultati terapeutici.

Infarto miocardico acuto

Il trattamento va iniziato il più precocemente possibile. Iniettare 5 mg in bolo. Se ben tollerata la dose va ripetuta a intervalli di 2 minuti fino a raggiungere il dosaggio complessivo di 15 mg. Dopo un quarto d'ora dalla fine dell'ultima iniezione va intrapresa la terapia per via orale iniziando con 50 mg per 4 volte al giorno per 48 ore, quindi 1 compressa 100 mg per due volte al giorno come terapia di mantenimento. Nei pazienti che non hanno tollerato la dose piena di 15 mg endovena di Seloken soluzione iniettabile si deve intraprendere con cautela la terapia orale, iniziando con un dosaggio inferiore.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

Per questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Generalmente, nei pazienti con cirrosi epatica non è necessario un aggiustamento della posologia, in quanto metoprololo ha un basso legame con le proteine plasmatiche (5-10%). Qualora vi fossero segni di compromissione epatica molto grave (pazienti operati di shunt), deve essere presa in considerazione una riduzione della posologia.

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della posologia.

Bambini

L'esperienza del trattamento con Seloken nei bambini è limitata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri farmaci β -bloccanti, e/o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- blocco atrioventricolare di II o III grado;
- insufficienza cardiaca in fase di scompenso instabile (edema polmonare, ipoperfusione o ipotensione);
- pazienti in terapia inotropica continua od intermittente con agonisti dei β -recettori;
- bradicardia sinusale clinicamente rilevante;
- sindrome del nodo del seno (a meno che non sia stato impiantato un pacemaker permanente), blocco seno-atriale;
- shock cardiogeno;
- insufficienza renale grave;
- severi disturbi circolatori arteriosi periferici;
- acidosi metabolica;
- feocromocitoma non trattato.

Metoprololo tartrato non deve essere somministrato in pazienti con sospetto di infarto miocardico acuto con frequenza cardiaca inferiore a 45 battiti al minuto, con intervallo P-Q maggiore di 0,24 secondi o con pressione arteriosa sistolica inferiore a 100 mm Hg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere trattati con calcio-antagonisti tipo verapamil per via endovenosa.

Nei pazienti asmatici, di norma deve essere somministrata una terapia concomitante a base di β_2 -agonisti (in compresse o inalatori). Quando si inizia il trattamento con metoprololo il dosaggio dei β_2 -agonisti potrebbe richiedere un aggiustamento (generalmente un aumento).

Durante il trattamento con metoprololo, il rischio di interferenza con il metabolismo dei carboidrati o di ipoglicemia mascherata è inferiore rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati per lo scompenso sia prima che durante il trattamento con metoprololo.

Molto raramente, un preesistente disturbo di grado moderato della conduzione A-V potrebbe peggiorare (portando ad un possibile blocco A-V).

Nel caso in cui il battito cardiaco del paziente diventasse sempre più lento, metoprololo deve essere somministrato a dosi inferiori oppure sospeso con gradualità.

Metoprololo può aggravare i sintomi legati a malattie della circolazione arteriosa periferica.

Qualora metoprololo venga prescritto a pazienti con feocromocitoma noto, deve essere somministrato contemporaneamente un bloccante dei recettori alfa.

Si deve evitare una brusca interruzione del trattamento. Se il trattamento deve essere interrotto, questo dovrà essere fatto, ove possibile, in modo graduale. Nella maggior parte dei pazienti, il trattamento può essere sospeso in 14 giorni. Ciò può essere fatto diminuendo la dose giornaliera in modo graduale fino a raggiungere la dose finale di 25 mg di metoprololo una volta al giorno.

Durante questo periodo, specialmente i pazienti affetti da ischemia cardiaca conclamata devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza. Il rischio di eventi coronarici, tra cui la morte improvvisa, può aumentare durante l'interruzione

del trattamento con β -bloccanti. Prima di un intervento chirurgico, l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con metoprololo. Si raccomanda di non sospendere la terapia con i β -bloccanti prima di un intervento chirurgico.

Si deve evitare di iniziare il trattamento ad alte dosi in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, poiché è stato associato con bradicardia, ipotensione ed infarto con esito fatale in pazienti con rischio cardiovascolare.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti, lo shock anafilattico assume una forma più severa.

Nei casi in cui la pressione sistolica è $<$ a 100 mm Hg, si deve somministrare metoprololo esclusivamente per via endovenosa avendo le necessarie precauzioni in quanto esiste il rischio che la somministrazione di questo medicinale per via endovenosa possa causare ulteriori cadute pressorie (ad esempio pazienti con aritmie cardiache).

Lo stato emodinamico del paziente con infarto miocardico acuto, conclamato o sospetto, deve essere attentamente monitorato dopo ciascuna somministrazione endovenosa delle tre dosi da 5 mg.

La seconda e/o la terza dose non devono essere somministrate se la frequenza cardiaca è $<$ a 40 battiti al minuto, se la pressione arteriosa sistolica è $<$ a 90 mm Hg e l'intervallo P-Q è $>$ di 0,26 secondi o se si verificano un peggioramento della dispnea o sudorazione fredda.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il metoprololo è un substrato metabolico dell'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. I farmaci che agiscono come sostanze induttrici o inibitrici di enzimi possono influenzare i livelli plasmatici del metoprololo. I livelli plasmatici del metoprololo possono aumentare con la somministrazione contemporanea di composti metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antiaritmici, antistaminici, antagonisti dei recettori H₂ dell'istamina, antidepressivi, antipsicotici e inibitori della COX-2. La concentrazione plasmatica del metoprololo viene ridotta dalla rifampicina e può essere aumentata da alcool e idralazina.

I pazienti in trattamento concomitante con farmaci che bloccano i gangli simpatici, con altri β -bloccanti (ad esempio gocce oculari) e con inibitori delle monoamminossidasi (MAO), devono essere tenuti sotto stretto controllo medico.

Qualora il trattamento concomitante con clonidina dovesse essere sospeso è necessario procedere all'interruzione del trattamento con β -bloccanti alcuni giorni prima della sospensione della clonidina stessa.

Quando metoprololo viene somministrato contemporaneamente a calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, può verificarsi un aumento degli effetti inotropi e cronotropi negativi. Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti non devono essere somministrati per via endovenosa calcio-antagonisti tipo verapamil.

I β -bloccanti possono aumentare gli effetti inotropi e dromotropi negativi dei farmaci antiaritmici (chinidino simili e amiodarone).

I glicosidi digitalici, in associazione con i β -bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrioventricolare e possono causare bradicardia.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti gli anestetici per via inalatoria aumentano l'effetto cardiodepressivo.

Il trattamento concomitante con indometacina od altri farmaci inibitori delle prostaglandin-sintetasi può portare ad una diminuzione dell'effetto antipertensivo dei β -bloccanti.

In determinate condizioni, in cui si somministra adrenalina a pazienti in trattamento con β -bloccanti, i β -bloccanti cardioselettivi interferiscono molto meno sul controllo pressorio di quelli non cardioselettivi.

Nei pazienti in trattamento con β -bloccanti potrebbe essere richiesto un aggiustamento del dosaggio degli antidiabetici orali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Come la maggior parte dei farmaci, metoprololo non deve essere somministrato in gravidanza e durante l'allattamento se non strettamente necessario. In genere i β -bloccanti riducono la perfusione placentare. Sono stati osservati casi di ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto e parto prematuro. Pertanto si suggerisce di eseguire un appropriato monitoraggio materno-fetale nelle donne gravide trattate con metoprololo. Come tutti i farmaci antipertensivi i β -bloccanti possono causare nel feto, nel neonato e nel lattante effetti collaterali, ad esempio bradicardia.

La quantità di metoprololo che passa nel latte materno sembra essere trascurabile per dare un β -blocco nel neonato se la madre viene trattata alle normali dosi consigliate.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono conoscere la loro reazione al metoprololo prima di guidare o usare macchinari in quanto, occasionalmente, si possono verificare vertigini o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

Metoprololo è ben tollerato e gli effetti collaterali sono generalmente lievi e reversibili. Di seguito vengono riportati gli eventi avversi occorsi durante le sperimentazioni cliniche o durante l'uso routinario. In molti casi non è stata stabilita una relazione con il trattamento con metoprololo.

Si sono utilizzate le seguenti definizioni di frequenza: molto comune ($\geq 10\%$), comune (1-9,9%), non comune (0,1-0,9%), raro (0,01-0,09%) e molto raro ($< 0,01\%$).

Patologie cardiache

Comune: bradicardia, ipotensione ortostatica (molto raramente con sincope), mani e piedi freddi, palpitazioni.

Non comune: peggioramento dei sintomi dello scompenso cardiaco, shock cardiogenico in pazienti con infarto miocardico acuto*, blocco A-V di primo grado, dolore precordiale.

Raro: disturbi della conduzione cardiaca, aritmie cardiache.

Patologie vascolari

Non comune: edemi.

Molto raro: gangrena nei pazienti con preesistenti gravi disturbi circolatori periferici.

*Frequenza in eccesso dello 0,4% rispetto a placebo in uno studio con 46000 pazienti con infarto miocardico acuto dove la frequenza dello shock cardiogenico è stata del 2,3% nel gruppo del metoprololo e dell'1,9% nel gruppo placebo nella sottopopolazione di pazienti con basso indice di rischio

di shock. L'indice di rischio di shock si basa sul rischio assoluto di shock in ogni singolo paziente derivante da età, sesso, tempo di ritardo, classe di Killip, pressione sanguigna, frequenza cardiaca, anomalie nell'ECG e da precedente storia di ipertensione. Il gruppo di pazienti con basso indice di rischio di shock corrisponde ai pazienti nei quali l'uso del metoprololo è raccomandato nell'infarto miocardico acuto.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: affaticamento.

Comune: vertigini, cefalea.

Non comune: parestesie, crampi muscolari.

Molto raro: disturbi del gusto.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, dolori addominali, diarrea, stipsi.

Non comune: vomito.

Raro: secchezza della bocca.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: trombocitopenia.

Patologie epatobiliari

Raro: anomalità dei test di funzionalità epatica.

Molto raro: epatite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: aumento del peso.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia.

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza od insonnia, incubi notturni.

Raro: nervosismo, ansia, impotenza/disfunzioni sessuali.

Molto raro: amnesia/peggioramento della memoria, confusione, allucinazioni.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: dispnea da sforzo.

Non comune: broncospasmo.

Raro: riniti.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi della visione, occhi asciutti od irritati, congiuntiviti.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: tinnito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash (nella forma di orticaria psoriasiforme e lesioni distrofiche della pelle), aumento della sudorazione.

Raro: perdita di capelli.

Molto raro: reazioni di fotosensibilità, aggravamento della psoriasi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio possono comprendere bradicardia e bradiaritmia, ipotensione, insufficienza cardiaca, disturbi della conduzione cardiaca, blocco A-V, shock cardiogeno, arresto cardiaco, alterazione dello stato di coscienza/coma, nausea, vomito, cianosi e broncospasmo.

Trattamento

Il trattamento deve essere praticato presso una struttura che può fornire adeguate misure di sostegno, stretto monitoraggio e supervisione.

Trattare la bradicardia e i disturbi della conduzione cardiaca con atropina, farmaci adreno-stimolanti o pacemaker.

Trattare l'ipotensione, l'insufficienza cardiaca acuta e lo shock, con espansione opportuna del volume ematico, iniezione di glucagone (se necessario, seguita da un'infusione endovenosa di glucagone), somministrazione endovenosa di farmaci adreno-stimolanti come dobutamina, con farmaci agonisti dei recettori α_1 , in aggiunta, in presenza di vasodilatazione.

Può anche essere considerata la somministrazione endovenosa di Ca^{2+} .

Il broncospasmo può essere invertito solitamente dai broncodilatatori.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: β -bloccanti, selettivi, non associati.

Codice ATC: C07AB02

Metoprololo è un β -bloccante β_1 -selettivo, in quanto blocca i β_1 -recettori a dosi più basse di quelle necessarie per bloccare i β_2 -recettori.

Metoprololo ha uno scarso effetto stabilizzante di membrana e non mostra attività di agonista parziale.

Metoprololo riduce o inibisce l'effetto di agonista che le catecolamine hanno sul cuore (rilasciate durante condizioni di stress fisico o mentale). Ciò significa che l'usuale aumento della frequenza cardiaca, gittata cardiaca, contrattilità cardiaca e pressione arteriosa dovuti ad un aumento acuto delle catecolamine, viene ridotto dal metoprololo. Nel caso in cui i livelli di adrenalina endogena dovessero essere elevati, metoprololo interferisce in maniera minore nel controllo pressorio rispetto ai β -bloccanti non selettivi.

Nei pazienti con sintomi di patologie polmonari ostruttive, quando strettamente necessario, metoprololo può essere somministrato in combinazione con un β_2 -agonista. Somministrato alle dosi terapeutiche, in associazione ad un β_2 -agonista, metoprololo interferisce meno rispetto ai β -bloccanti non selettivi con la broncodilatazione β_2 -mediata causata dai β_2 -agonisti.

Rispetto ai β -bloccanti non selettivi, metoprololo interferisce in modo minore con il rilascio di insulina ed il metabolismo dei carboidrati, così come con la risposta cardiovascolare all'ipoglicemia.

Studi a breve termine hanno dimostrato che metoprololo può causare un lieve incremento dei trigliceridi ed una diminuzione degli acidi grassi liberi nel

sangue. In alcuni casi, si è osservata una piccola diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), sebbene in modo minore rispetto a quanto accade con la somministrazione di β -bloccanti non selettivi. Tuttavia, in uno studio a lungo termine, dopo trattamento con metoprololo è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli serici del colesterolo totale.

Durante il trattamento con metoprololo la qualità di vita rimane inalterata oppure migliora.

Un miglioramento della qualità di vita è stato osservato dopo trattamento con metoprololo nei pazienti che hanno avuto un infarto miocardico.

In soggetti maschi con ipertensione da lieve a moderata, è stato dimostrato che metoprololo riduce il rischio di morte per malattie cardiovascolari principalmente riducendo il rischio di morte cardiovascolare improvvisa, il rischio di infarto miocardico fatale e non fatale e di ictus.

Effetti sul ritmo cardiaco

Nei casi di tachicardia sopraventricolare o di fibrillazione atriale ed in presenza di extrasistole ventricolari, metoprololo rallenta il ritmo ventricolare e riduce le extrasistoli ventricolari.

Effetti sull'infarto miocardico

In pazienti con infarto miocardico sospetto o confermato, metoprololo diminuisce la mortalità principalmente riducendo il rischio di morte improvvisa. Si presume che questo effetto sia parzialmente dovuto alla prevenzione della fibrillazione ventricolare. L'effetto antiaritmico si pensa sia dovuto ad un duplice meccanismo: un effetto vagale all'interno della barriera emato-encefalica che influenza positivamente la stabilità elettrica del cuore ed un effetto antiischemico cardiaco diretto simpatico che influenza positivamente la contrattilità cardiaca, la frequenza e la pressione arteriosa.

La riduzione della mortalità è presente, sia dopo trattamento precoce che tardivo, anche nei pazienti ad alto rischio con precedenti disturbi cardiovascolari e nei pazienti con diabete mellito.

Metoprololo ha inoltre dimostrato di ridurre il rischio di re-infarto miocardico non fatale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, metoprololo viene distribuito rapidamente in un lasso di tempo di 5-10 minuti. I livelli plasmatici dimostrano una relazione lineare con la dose somministrata quando il dosaggio è compreso tra 5 –20 mg.

Il legame di metoprololo con le proteine plasmatiche è basso, circa il 5-10%.

Metabolismo

Metoprololo subisce un metabolismo ossidativo epatico principalmente attraverso l'isoenzima CYP2D6. Sono stati identificati tre metaboliti principali, sebbene nessuno di questi abbia un effetto β -bloccante di rilevanza clinica.

Eliminazione

Solitamente si riscontra nelle urine più del 95% della dose orale. Circa il 5% della dose somministrata viene escreta nelle urine immodificata; in alcuni casi

isolati questo valore può aumentare fino al 30%. L'emivita di eliminazione nel plasma ha una media di 3,5 ore (intervallo: 1 e 9 ore). La velocità di clearance totale è di circa 1 litro/minuto.

Le persone anziane non mostrano, rispetto a quelle più giovani, modificazioni significative nella farmacocinetica di metoprololo. La biodisponibilità sistemica e l'eliminazione di metoprololo non sono modificate nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Tuttavia, l'escrezione dei metaboliti diminuisce. Un accumulo significativo di metaboliti è stato osservato nei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare inferiore (GFR) a 5 ml/minuto. Tuttavia, l'accumulo di metaboliti non comporta aumento del beta-blocco.

La farmacocinetica di metoprololo è scarsamente influenzata da una diminuita funzionalità epatica. Tuttavia, nei pazienti con grave cirrosi epatica e shunt della porta-cava, la biodisponibilità di metoprololo può aumentare e la clearance totale può essere ridotta. I pazienti con anastomosi della porta-cava hanno una clearance totale di circa 0,3 litri/minuto ed un valore dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) di circa sei volte maggiore rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità e riproduzione, non hanno evidenziato rischi particolari per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C nel contenitore originale per tenere le fiale al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola di 5 fiale e.v. - 5 mg/5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.
VIA MATTEO CIVITALI, 1, 20148 - MILANO

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Seloken 1 mg/ml soluzione iniettabile: A.I.C.: 023616055

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Seloken 1 mg/ml soluzione iniettabile: 24.08.82 / 01.06.05

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco