

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metoprololo Aurobindo 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di metoprololo tartrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Metoprololo Aurobindo 100 mg:

Compresse di colore azzurro, rotonde [diametro 10,6 mm], rivestite con film, marcate con 'C su 75' su un lato e linea di incisione profonda sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Metoprololo Aurobindo è indicato negli adulti per:

- Ipertensione.
- Angina pectoris.
- Tachicardia aritmica, in particolare tachicardia sopraventricolare.
- Prevenzione della morte cardiaca e nuovo infarto dopo la fase acuta dell'infarto miocardico.
- Profilassi dell'emicrania.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere sempre personalizzata in base alle necessità del paziente, ma non deve superare i 400 mg/die. Vengono fornite le seguenti linee guida:

Adulti:

Ipertensione: 100 mg al giorno all'inizio della terapia. Questa dose può essere aumentata, se necessario, a 200 mg al giorno in dosi singole o separate. Per ridurre ulteriormente la pressione arteriosa può essere presa in considerazione una terapia di associazione con un altro agente antipertensivo.

Angina pectoris: di solito, 50-100 mg 2 volte al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata o associata a nitrati.

Tachicardia aritmica: di solito è sufficiente una dose giornaliera di 100-200 mg. Se necessario la dose può essere aumentata.

Dopo trattamento endovenoso acuto di infarto miocardico: si deve iniziare una terapia orale, 15 minuti dopo l'ultima iniezione endovenosa, con 50 mg ogni 6 ore per 48 ore.

Profilassi dopo infarto miocardico: la dose di mantenimento è di 100 mg 2 volte al giorno.

Profilassi dell'emicrania: 50-100 mg 2 volte al giorno.

Pazienti con compromissione renale

La velocità di eliminazione non è influenzata in maniera significativa dalla funzione renale, pertanto non sono necessari aggiustamenti della dose.

Pazienti con compromissione epatica

Solitamente il metoprololo può essere somministrato a pazienti con cirrosi del fegato alla stessa dose somministrata in pazienti con funzione epatica normale. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose solo quando ci sono segni di funzione epatica gravemente compromessa (ad es. pazienti operati con shunt) (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Non ci sono dati adeguati sull'uso in pazienti al di sopra degli 80 anni. Occorre prendere particolari precauzioni all'aumento della dose. Tuttavia si consiglia cautela nei pazienti anziani poiché un calo della pressione arteriosa o una eccessiva bradicardia possono avere effetti più pronunciati.

Popolazione pediatrica

Ci sono dati limitati sull'uso di metoprololo in bambini e adolescenti, pertanto l'uso di Metoprololo Aurobindo non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al metoprololo, ad altri beta-bloccanti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Blocco atrioventricolare di II o III grado.
- Pazienti con insufficienza cardiaca scompensata instabile o acuta (edema polmonare, ipoperfusione o ipotensione), nei quali è indicata una terapia endovenosa continua o periodica con un agonista del β recettore inotropico.
- Bradicardia sinusale clinicamente rilevante e manifesta (frequenza cardiaca < 50/min).
- Sindrome del nodo del seno.
- Shock cardiogeno.
- Grave malattia arteriosa periferica.
- Ipotensione (sistolica < 90 mmHg).
- Acidosi metabolica.
- Asma bronchiale grave o malattia polmonare ostruttiva cronica.
- Blocco seno-atriale di grado elevato.

Metoprololo non può essere somministrato in pazienti con sospetto infarto miocardico acuto e frequenza cardiaca < 50 battiti/min, intervallo PQ > 0,24 secondi o pressione sistolica < 100 mmHg.

La somministrazione concomitante di calcio-antagonisti per via endovenosa come verapamil o diltiazem o altri antiaritmici (come disopiramide) è controindicata (eccezione: reparto di terapia intensiva) (vedere paragrafo 4.5).

Feocromocitoma non trattato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela ai pazienti asmatici. Se un paziente asmatico utilizza un beta-2-agonista (in compresse o per inalazione) quando inizia il trattamento con metoprololo la dose del beta-2-agonista deve essere controllata e aumentata se necessario.

Metoprololo può ridurre gli effetti del trattamento per il diabete e mascherare i sintomi di ipoglicemia.

Raramente con il trattamento con metoprololo possono aggravarsi i disordini della conduzione atrio-ventricolare (possibile blocco atrio-ventricolare). I beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela in pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado (vedere paragrafo 4.3).

Metoprololo può esacerbare i sintomi di disturbi vascolari periferici a causa del suo effetto antipertensivo.

Quando si prescrive metoprololo in pazienti con feocromocitoma, deve essere usato un alfa-bloccante prima di iniziare il trattamento e durante il trattamento con metoprololo.

Nei pazienti con angina di Prinzmetal gli agenti β_1 -selettivi devono essere usati con cautela poiché possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina.

Il trattamento con metoprololo può mascherare i sintomi della tireotossicosi. Pertanto, metoprololo deve essere somministrato con cautela nei pazienti che hanno o sospettano lo sviluppo di tireotossicosi e sia la funzione tiroidea che quella cardiaca devono essere monitorate da vicino.

Prima della chirurgia, l'anestesista deve essere informato che il paziente assume beta-bloccanti. L'interruzione del trattamento con il beta-bloccante durante una procedura chirurgica non è raccomandato.

Il trattamento con beta-bloccanti non deve essere interrotto bruscamente. Se il trattamento deve essere interrotto, deve, per quanto possibile, essere gradualmente ridotto in un periodo di almeno due settimane, durante le quali la dose viene sospesa gradualmente, con diminuzioni fino a 25 mg per gli ultimi 6 giorni prima di interrompere il trattamento. Se il paziente presenta qualsiasi sintomo, la dose deve essere ridotta ad una velocità inferiore. L'interruzione improvvisa dei beta-bloccanti può esacerbare l'insufficienza cardiaca e aumentare il rischio di infarto miocardico e morte improvvisa.

Come altri beta-bloccanti, il metoprololo può aumentare anche la sensibilità agli allergeni e la gravità di reazioni anafilattiche. Il trattamento con adrenalina non sempre fornisce l'effetto terapeutico desiderato nei pazienti trattati con beta-bloccanti (vedere anche paragrafo 4.5).

I beta-bloccanti possono innescare o esacerbare la psoriasi.

Ad oggi non ci sono dati sufficienti sull'uso di metoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca e i seguenti fattori concomitanti:

- Insufficienza cardiaca instabile (NYHA IV)
- Infarto miocardico acuto o angina pectoris instabile nei precedenti 28 giorni
- Funzione renale compromessa
- Funzione epatica compromessa
- Pazienti al di sopra degli 80 anni
- Pazienti al di sotto dei 40 anni.
- Patologie valvolari emodinamicamente significative
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
- Durante o dopo chirurgia cardiaca entro gli ultimi 4 mesi prima del trattamento con metoprololo.

In caso di bradicardia in aumento, il dosaggio deve essere ridotto o il trattamento gradualmente interrotto.

Metoprololo Aurobindo non può essere somministrato in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non trattata. Innanzitutto l'insufficienza cardiaca congestizia deve essere riportata sotto controllo. Se ha luogo il trattamento concomitante con digossina, si deve tenere a mente che entrambi i medicinali rallentano la conduzione atrio-ventricolare e che vi è il rischio di dissociazione atrio-ventricolare. Inoltre, possono verificarsi complicazioni cardiovascolari, che si manifestano come capogiro, bradicardia e una tendenza al collasso.

Si è verificata secchezza degli occhi, da sola oppure occasionalmente con eruzioni cutanee. Nella maggior parte dei casi i sintomi si sono attenuati quando il trattamento è stato sospeso. I pazienti devono essere tenuti sotto attento controllo per possibili effetti oculari. Se si verificano questi effetti, si deve considerare l'interruzione del metoprololo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Con metoprololo devono essere evitate le seguenti associazioni:

Derivati dell'acido barbiturico: I barbiturici (studiati per il pentobarbitale) inducono il metabolismo del metoprololo tramite induzione enzimatica.

Propafenone: Quando il propafenone è stato iniziato in 4 pazienti che venivano trattati con metoprololo, le concentrazioni plasmatiche di metoprololo sono aumentate di 2-5 volte e due pazienti hanno sofferto gli effetti indesiderati tipici del metoprololo. L'interazione è stata confermata in uno studio che ha coinvolto 8 soggetti sani. L'interazione è probabilmente dovuta al fatto che il propafenone, come la chinidina, inibisce il metabolismo del metoprololo tramite il citocromo P450 2D6. L'associazione è probabilmente difficile da gestire a causa del fatto che anche il propafenone ha anche proprietà beta-bloccanti.

Calcio-antagonisti: Nel caso di uso concomitante di calcio-antagonisti simili a verapamil o diltiazem, può verificarsi un aumento degli effetti inotropi e cronotropi negativi. I calcio-antagonisti simili a verapamil non devono essere somministrati per via endovenosa in pazienti trattati con beta-bloccanti, a causa del rischio di ipotensione, disturbi della conduzione atrioventricolare e insufficienza ventricolare sinistra (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con funzionalità cardiaca compromessa, l'associazione è controindicata. Come per altri beta-bloccanti, la terapia concomitante con diidropiridine (come nifedipina e amlodipina) può aumentare il rischio di ipotensione e può verificarsi insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

Le seguenti associazioni possono richiedere un aggiustamento della dose.

Amiodarone: L'anamnesi di un caso indica che i pazienti trattati con amiodarone possono sviluppare grave bradicardia sinusale durante il trattamento concomitante con metoprololo. Amiodarone ha un'emivita estremamente lunga (circa 50 giorni), che significa che possono verificarsi interazioni molto tempo dopo l'interruzione della preparazione.

Anti-aritmici di classe I: Gli antiaritmici di classe I e i beta-bloccanti hanno effetti inotropi negativi additivi, che possono dar luogo a gravi reazioni avverse emodinamiche in pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa. L'associazione deve essere evitata nella "sindrome del seno malato" e nella conduzione atrioventricolare patologica. L'interazione è meglio documentata per la disopiramide.

Farmaci antinfiammatori non steroidei/agenti antireumatici (FANS): Gli antiflogistici del tipo FANS si oppongono all'effetto antipertensivo degli agenti beta-bloccanti. Gli studi sono stati condotti principalmente sull'indometacina. Non si ritiene che questa interazione avvenga con sulindac. Non è stato possibile dimostrare tale interazione in uno studio relativo al diclofenac.

Inibitori del CYP2D6: Il metoprololo è un substrato di CYP2D6. I medicinali che inibiscono questo enzima possono aumentare la concentrazione plasmatica di metoprololo. Esempi di inibitori clinicamente significativi di CYP2D6 sono antidepressivi come fluoxetina, paroxetina o bupropione, antipsicotici come tioridazina, antiaritmici come propafenone, antiretrovirali come ritonavir, antistaminici come difenidramina, antimalarici come idrossiclorochina o chinidina, antifungini come terbinafina e medicinali per le ulcere dello stomaco come cimetidina. Quando si comincia il trattamento con questi medicinali in pazienti trattati con metoprololo la dose di metoprololo può dover essere ridotta.

Difenidramina: La difenidramina riduce (2,5 volte) la clearance del metoprololo ad alfa-idrossimetoprololo negli idrossilatori rapidi tramite CYP 2 D6, aumentandone allo stesso tempo gli effetti.

Glicosidi digitalici: I glicosidi digitalici in associazione con i beta-bloccanti, possono aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e indurre bradicardia.

Epinefrina: Esistono una dozzina di segnalazioni sulla grave ipotensione e bradicardia in pazienti trattati con beta-bloccanti non selettivi (incluso pindololo e propranololo) e con epinefrina (adrenalina). Queste osservazioni cliniche sono state confermate in studi su soggetti sani. È stato inoltre suggerito che l'epinefrina, somministrata come anestesia locale, possa dar luogo a queste reazioni in somministrazione intravasale. Il rischio deve essere considerevolmente minore con i beta-bloccanti cardio-selettivi.

Fenilpropanolamina: La fenilpropanolamina (norefedrina) a dosi singole di 50 mg può aumentare la pressione arteriosa diastolica a livelli patologici in soggetti sani. In generale, il propranololo contrasta l'aumento della pressione arteriosa innescato dalla fenilpropanolamina. I beta-bloccanti possono tuttavia innescare reazioni ipertensive paradosse in pazienti che assumono dosi elevate di fenilpropanolamina. Crisi ipertensive durante il trattamento con la sola fenilpropanolamina sono state descritte in un paio di casi.

Chinidina: La chinidina inibisce il metabolismo del metoprololo nei cosiddetti "idrossilatori rapidi" (il 90% dei quali solo in Svezia), con valori plasmatici significativamente aumentati e un conseguente aumento del blocco beta. Si possono prevedere reazioni simili con altri beta-bloccanti che vengono metabolizzati dallo stesso enzima (citocromo P450 2 D6).

Bloccanti dei gangli simpatici o altri betabloccanti: I pazienti trattati in concomitanza con bloccanti dei gangli simpatici o altri beta-bloccanti (inclusi sotto forma di gocce oculari) devono essere continuamente monitorati.

MAO inibitori: I MAO inibitori devono essere usati con cautela poiché la somministrazione concomitante con beta-bloccanti può dar luogo a bradicardia e a un aumentato effetto ipotensivo. Si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca durante l'uso iniziale.

Antipertensivi ad azione centrale (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina): Una brusca interruzione, in particolare prima dell'interruzione del beta-bloccante, può aumentare il rischio di "ipertensione da rebound".

L'uso concomitante di clonidina con una betabloccante non selettivo e possibilmente anche con un beta-bloccante selettivo aumenta il rischio di ipertensione da rebound. Se la clonidina viene somministrata in concomitanza, la somministrazione della clonidina deve essere continuata per qualche tempo dopo l'interruzione del beta-bloccante.

Paroxetina può aumentare i livelli plasmatici di metoprololo causando un aumento degli effetti beta-bloccanti.

Ergotamina: Poiché i beta-bloccanti possono influenzare la circolazione periferica, si deve esercitare cautela quando vengono somministrati in concomitanza con attività simile come ad esempio l'ergotamina.

Nitrati: I nitrati possono aumentare l'effetto ipotensivo del metoprololo.

Parasimpaticomimetici: L'uso concomitante di parasimpaticomimetici può dar luogo a bradicardia.

Simpaticomimetici: Il metoprololo antagonizza l'effetto β_1 dell'agente simpaticomimetico ma dovrebbe avere scarsa influenza sugli effetti broncodilatatori degli agonisti β_2 alla normale dose terapeutica.

Anestetici generali: è possibile un aumento dell'effetto cardio-depressivo dovuto alla somministrazione concomitante di anestetici per inalazione; tuttavia, poiché il blocco beta può prevenire le eccessive fluttuazioni della pressione arteriosa mentre il paziente è intubato ed è rapidamente antagonizzato con beta-simpaticomimetici, l'uso concomitante non è controindicato (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e antidiabetici orali: L'effetto di riduzione della glicemia dell'insulina e degli ipoglicemizzanti orali può essere intensificato dai beta-bloccanti, in particolare dai beta-bloccanti non selettivi. In questo caso, il dosaggio degli ipoglicemizzanti orali deve essere aggiustato.

Alfabloccanti quali prazosina, tamsulosina, terazosina, doxazosina: Rischio aumentato di ipotensione in particolare ipotensione ortostatica grave.

Floctafenina: i beta-bloccanti possono impedire le reazioni cardiovascolari compensatorie associate ad ipotensione o shock che può essere indotta da floctafenina.

Rilassanti muscolari: I rilassanti muscolari curarini con metoprololo possono aumentare il blocco neuromuscolare. La pressione sanguigna deve essere monitorata e il dosaggio dell'antipertensivo deve essere aggiustato se necessario.

Lidocaina: Il metoprololo può ridurre la clearance della lidocaina.

Induttori enzimatici epatici: Gli induttori enzimatici (ad es. rifampicina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di metoprololo.

Meflochina: Aumento del rischio di bradicardia.

Antiacidi: Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di metoprololo è stato osservato quando il farmaco viene somministrato in concomitanza con un antiacido.

Alcol: Durante l'ingestione concomitante di alcool e metoprololo, la concentrazione di alcol nel sangue può raggiungere livelli più elevati e può diminuire molto lentamente.

Gli effetti del metoprololo e di altri agenti antipertensivi sulla pressione arteriosa sono solitamente additivi. Occorre cautela quando si associa con altri farmaci antipertensivi o farmaci che possono ridurre la pressione arteriosa, come gli antidepressivi triciclici, i barbiturici e le fenotiazine. Tuttavia, le combinazioni di farmaci antipertensivi possono spesso essere usate con benefici per migliorare il controllo dell'ipertensione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Poiché non esistono studi controllati sull'uso di metoprololo nelle donne in gravidanza, il metoprololo può essere usato in gravidanza solo se i benefici per la madre superano i rischi per l'embrione/feto.

I beta-bloccanti riducono la perfusione placentare e possono causare morte fetale e nascita prematura. Un ritardo nella crescita intrauterina è stato osservato dopo un trattamento a lungo termine di donne in gravidanza con ipertensione da lieve a moderata. È stato segnalato che i beta-bloccanti causano parto prolungato e bradicardia nel feto e nel neonato. Sono stati segnalati casi di ipoglicemia, ipotensione, bilirubinemia aumentata e inibizione alla risposta all'anoxia nei neonati. Pertanto deve essere usata la dose più bassa possibile, e il trattamento deve essere interrotto circa 48-72 ore prima della data di nascita calcolata. Se ciò non è possibile, il neonato deve essere monitorato per 48-72 ore dopo il parto per segni e sintomi di effetti beta-bloccanti (ad es. complicanze cardiache e polmonari).

I beta-bloccanti non hanno mostrato potenziale teratogeno negli animali, bensì ridotto flusso sanguigno nel cordone ombelicale, ritardo nella crescita, ridotta ossificazione e aumentato numero di morti fetali e post-natali.

Allattamento:

La concentrazione di metoprololo nel latte materno è di circa tre volte più elevata di quella nel plasma materno. Anche se il rischio di effetti avversi nei bambini allattati sembrerebbe inferiore dopo somministrazione di dosi terapeutiche del medicinale (ad eccezione degli individui con scarsa capacità metabolica), i bambini allattati devono essere monitorati per segni di beta-bloccaggio.

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

Come con tutti i beta-bloccanti, il metoprololo può influenzare la capacità del paziente di guidare e di usare macchinari. Si deve tenere conto che occasionalmente possono verificarsi capogiri e affaticamento. I pazienti devono essere avvertiti di conseguenza. Questi effetti possono essere aumentati in caso di ingestione concomitante di alcol e dopo il passaggio ad un altro medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Il metoprololo è ben tollerato, e gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e reversibili. La reazione avversa più comunemente segnalata durante il trattamento è l'affaticamento. Molto raramente (in meno di 1 caso per 10.000 pazienti) possono verificarsi cancrena (in pazienti con gravi patologie circolatorie periferiche), trombocitopenia e agranulocitosi. Nel corso degli studi clinici o dopo l'uso di routine sono stati

segnalati i seguenti effetti indesiderati. In molti casi non è stato stabilito un collegamento certo con l'uso di metoprololo (tartrato).

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (< 1/10,000)
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia, leucopenia
Patologie endocrine				Deterioramento di diabete mellito latente.	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Aumento di peso.		
Disturbi psichiatrici			Depressione, Problemi di concentrazione, sonnolenza o insonnia, incubi.	Nervosimo, ansia.	Mancanza o compromissione della memoria, confusione, allucinazioni, alterazione della personalità (ad es. cambiamenti d'umore).
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea.	Parestesia.		
Patologie dell'occhio				Disturbi visivi, occhi secchi o irritati, congiuntivite.	
Patologie dell'orecchio e del labirinto					Tinnito, problemi d'udito.
Patologie cardiache		Bradycardia, Disturbi dell'equilibrio o (molto raramente associate a sincope), palpitazioni.	Esacerbazione temporanea dei sintomi di insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare di primo grado, dolore precordiale.	Sintomi cardiaci funzionali, aritmia cardiaca, disturbi di conduzione.	
Patologie vascolari	Pronunciata caduta della pressione arteriosa e ipotensione ortostatica, molto raramente con sincope.	Mani e piedi freddi.			Necrosi in pazienti con gravi disturbi vascolari periferici prima del trattamento, esacerbazione di claudicazione intermittente o sindrome di Raynaud.
Patologie		Dispnea	Broncospasm	Rinite	

respiratorie, toraciche e mediastiniche		funzionale	o		
Patologie gastrointestinali		Nausea, Dolore addominale, diarrea, stipsi	Vomito	Bocca secca	Disturbi del gusto
Patologie epatobiliari				Valori di LFT anomali.	Epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea (orticaria simile a psoriasi e lesioni cutanee distrofiche), aumentata perspirazione.	Perdita di capelli.	Reazioni leggere di ipersensibilità, esacerbazione di psoriasi, nuova manifestazione di psoriasi, alterazioni dermatologiche simili a psoriasi.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Spasmi muscolari.		Artralgia, debolezza muscolare.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza e altre disfunzioni sessuali, indurimento plastico del pene (sindrome di Peyronie).	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento		Edema		

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Tossicità:

7,5 g in un adulto hanno causato un'intossicazione letale. 100 mg in un bambino di 5 anni non hanno causato alcun sintomo dopo lavanda gastrica. 450 mg in un bambino di 12 anni e 1,4 g in un adulto hanno causato un'intossicazione moderata. 2,5 g in un adulto hanno causato un'intossicazione grave e 7,5 g in un adulto hanno causato un'intossicazione molto grave.

Sintomi:

Un sovradosaggio di metoprololo può causare grave ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, asistolia, prolungamento QT (casi isolati), scarsa perfusione periferica, broncospasmo, perdita di conoscenza (persino coma), nausea,

vomito o cianosi. Depressione respiratoria, apnea, affaticamento, tremore acuto, convulsioni, sudorazione, parestesia, possibile spasmo esofageo, ipoglicemia (specialmente nei bambini) o iperglicemia, iperkaliemia, effetti renali, sintomi transitori di miastenia.

In alcuni casi, in particolare tra bambini e adolescenti, i sintomi a livello del sistema nervoso centrale e la depressione respiratoria possono predominare.

I sintomi possono essere esacerbati dall'ingestione concomitante di alcool, agenti antipertensivi, chinidina o barbiturici.

I primi segni di un sovradosaggio si presentano entro 20 minuti-2 ore dopo l'assunzione del medicinale. Gli effetti di un massiccio sovradosaggio possono persistere per diversi giorni, nonostante le concentrazioni plasmatiche vadano riducendosi.

Trattamento:

I pazienti devono essere ricoverati in ospedale e generalmente devono essere gestiti in un ambiente di terapia intensiva con monitoraggio continuo della funzione cardiaca, emogas e biochimica ematica. Devono essere istituite misure di emergenza di supporto, se necessarie, come la ventilazione artificiale o il pacing cardiaco.

Anche i pazienti apparentemente in salute che hanno assunto un basso sovradosaggio devono essere osservati attentamente per eventuali segni di avvelenamento per almeno 4 ore.

Se necessario, carbone attivo e lavanda gastrica. **NOTA BENE!** L'atropina (0,25-0,5 mg e.v. negli adulti, 10-20 microgrammi/kg nei bambini) deve essere *somministrata prima* della lavanda gastrica (a causa del rischio di stimolazione vagale). L'intubazione e la ventilazione assistita devono avvenire in base ad un'indicazione molto ampia. Adeguata sostituzione del volume. Infusione di glucosio. Monitoraggio ECG. L'atropina solfato può essere somministrata (0,5-2,0 mg e.v.) per bloccare il nervo vagale. Questa può essere ripetuta.

In caso di grave ipotensione, bradicardia o rischio di insufficienza cardiaca, il paziente può essere trattato con un beta 1-agonista (ad es. prenalterolo o isoprenalina) per via endovenosa a intervalli di 2-5 minuti o come infusione continua fino al raggiungimento dell'effetto indesiderato. Se non è disponibile un agonista beta-1, può essere usata la dopamina.

Se l'effetto indesiderato non viene raggiunto, può essere usato un altro agente simpaticomimetico, ad es. dobutamina o noradrenalina.

Il paziente può essere trattato anche con 1-10 mg di glucagone. Può essere necessario ricorrere a un pacemaker. Un agonista beta-2 può essere somministrato per via endovenosa per prevenire il broncospasmo nel paziente, i pazienti devono essere monitorati per evidenza di aritmie cardiache durante e dopo la somministrazione del broncodilatatore.

Nota! Le dosi necessarie per la gestione del sovradosaggio sono molto più elevate rispetto alle dosi terapeutiche normalmente utilizzate poiché il beta-bloccante ha bloccato i recettori beta.

Nota! In caso di arresto cardiaco dopo sovradosaggio con un beta-bloccante, può essere necessaria la rianimazione cardiopolmonare per diverse ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti selettivi

Codice ATC: C 07 AB 02

Meccanismo d'azione

Il metoprololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo.

Ha un effetto bloccante sui recettori beta (ovvero sui recettori che mediano la stimolazione adrenergica della frequenza cardiaca e la contrattilità e rilascio di acidi grassi dalle riserve di grasso) relativamente maggiore rispetto a quella sui recettori beta principalmente coinvolti nella bronco- e vasodilatazione.

Il metoprololo mostra solo un effetto non significativo di stabilizzazione della membrana e non ha effetto agonista.

Il metoprololo riduce o blocca l'effetto stimolante delle catecolamine (in particolare rilasciate in caso di stress fisico o mentale) sul cuore. Il metoprololo riduce la tachicardia, riduce la gittata cardiaca e la contrattilità e abbassa la pressione arteriosa.

Se necessario, il metoprololo può essere somministrato in associazione con agonisti beta-2 in pazienti con sintomi di malattia polmonare ostruttiva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Il metoprololo è completamente assorbito dopo una dose orale, con concentrazioni plasmatiche di picco raggiunte 1,5-2 ore dopo il dosaggio. A causa di un pronunciato metabolismo di primo passaggio del metoprololo, la biodisponibilità di una singola dose orale è di circa 50%. L'assunzione concomitante di cibo aumenta la biodisponibilità di circa il 70%. Solo una piccola frazione di metoprololo (circa il 5-10%) si lega alle proteine plasmatiche.

Il metoprololo attraversa la placenta e si ritrova nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il metoprololo viene metabolizzato tramite ossidazione epatica. I tre principali metaboliti hanno mostrato di non avere un effetto beta-bloccante clinicamente significativo.

Il metoprololo è metabolizzato principalmente, ma non esclusivamente, dall'enzima epatico citocromo (CYP) 2D6. A causa del polimorfismo del gene CYP 2D6, la velocità di turnover varia individualmente. Individui con scarsa capacità metabolica (circa 7-8%) mostrano concentrazioni plasmatiche più elevate ed una eliminazione più lenta rispetto ai soggetti con buona capacità metabolica. Tuttavia le concentrazioni plasmatiche sono stabili e ripetibili nei singoli soggetti.

Più del 95% di una dose orale viene escreta nelle urine. Circa il 5% della dose viene escreta in forma immodificata; in singoli casi fino al 30%. L'emivita di eliminazione di metoprololo nel plasma è in media di 3,5 ore (intervallo 1-9 ore). La clearance totale è di circa 1 l/min.

La farmacocinetica di metoprololo nei pazienti anziani non è significativamente differente da quella delle popolazioni giovani. La biodisponibilità sistemica e l'eliminazione di metoprololo sono normali nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, l'eliminazione di metaboliti è più lenta del normale. Un accumulo significativo di metaboliti è stato osservato in pazienti con velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 5 ml/min. L'accumulo di metaboliti non potenzia l'azione beta-bloccante di metoprololo.

I pazienti con cirrosi epatica possono manifestare un aumento nella biodisponibilità di metoprololo e un declino della clearance totale. Tuttavia, l'aumento dell'esposizione ha rilevanza clinica in pazienti con funzione epatica gravemente compromessa o shunt portocavale. In pazienti con shunt portocavale la clearance totale è di circa 0,3 l/min e i valori di AUC sono circa 6 volte maggiori rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono altri dati preclinici rilevanti rispetto a quelli già menzionati in altri paragrafi di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Amido di mais

Sodio amido glicolato

Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato
Talco
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Polisorbato 80
Talco
Indigotina lacca d'alluminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di metoprololo sono disponibili in:

Confezioni blister trasparenti in PVC/PVdC- foglio d'alluminio: 20, 28, 30, 50, 56, 60 e 100 compresse.

Flacone in HDPE con chiusura in polipropilene: 30 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041704014 - "100 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704026 - "100 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704038 - "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704040 - "100 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704053 - "100 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704065 - "100 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704077 - "100 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL
041704089 - "100 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE
041704091 - "100 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18/07/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco