

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOPRESOR 100 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metoprolol tartarat 100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

LOPRESOR 100 mg film kaplı tabletler, beyaz, yuvarlak, bir yüzünde "CG" diğer yüzünde "I/P" baskılı iki yüzeyi dışbükey film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Hipertansiyon : Monoterapi şeklinde veya diğer antihipertansifler örn: diüretik periferik vazodilatör veya bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ile birlikte kombinasyon halinde.
- Angina pectoris : Uzun süreli profilaksi için. Gerektiğinde akut krizleri yatıştırmak için nitrogliserin kullanılmalıdır.
- Supraventriküler ve ventriküler aritmileri içeren kardiyak ritm bozuklukları
- Teyid edilmiş veya şüpheli miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsten sonraki sekonder koruma için
- Hipertiroidizm (yardımcı tedavi olarak)
- Palpitasyonlu fonksiyonel kalp hastalıkları
- Migrenin önlenmesi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozun kişiye göre ayarlanması önerilir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

Hipertansiyon :

Günde 100-200 mg, sabah tek doz halinde veya ikiye bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam) alınır. Gerekirse ek olarak bir diğer antihipertansif verilebilir. LOPRESOR'un daha yüksek günlük dozlarının ikiye bölünmüş şekilde uygulanması tolerabilitenin devamını sağlar.

Angina pectoris :

Günde 100-200 mg ikiye bölünmüş dozlar halinde alınır. Gerektiğinde günlük doz 400 mg a kadar yükseltilebilir.

Kardiyak ritm bozuklukları :

Günlük 100-150 mg doz 2-3 e bölünerek uygulanır. Gerekirse günlük doz 300 mg a kadar yükseltilebilir.

Miyokard enfarktüsü :

Önerilen doz hastanın hemodinamik durumuna göre azaltılabilir.

Akut safhanın tedavisinden sonra idame tedavisi LOPRESOR Tablet ile yapılır. Günlük doz 200 mg dir, iki eşit doza bölünerek verilir. Tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir.

Hipertiroidizm :

Günde 150-200 mg (400 mg'a kadar yükseltilebilir) 3-4 e bölünmüş dozlar halinde alınır.

Palpitasyonlu fonksiyonel kalp hastalıkları :

Günde 100 mg sabah tek doz halinde uygulanır; gerektiğinde günlük doz 200 mg a çıkarılır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde kullanılır (sabah ve akşam).

Migrenin önlenmesi :

Günde 100 mg sabah tek doz halinde uygulanır; gerektiğinde günlük doz 200 mg a çıkarılır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde kullanılır (sabah ve akşam).

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler çiğnenmeksizin yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: LOPRESOR'un böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon: LOPRESOR'un çocuklarda güvenliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik popülasyon: LOPRESOR'un yaşlı hastalarda kullanımına ilişkin yeterli deneyim mevcut değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Metoprolol ve benzer türevlere veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılık, diğer beta-blokörlere aşırı duyarlılık (beta-blokörler arasında çapraz duyarlılık oluşabilir.)
- İkinci veya üçüncü derece atriyoventriküler blok
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Klinik olarak anlamlı sinüs bradikardisi (kalp atım hızı dakikada 45 ila 50 'den daha az)
- Hasta sinüs sendromu
- Şiddetli periferel arteriyel dolaşım bozuklukları
- Kardiyojenik sok
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Hipotansiyon
- Şiddetli bronşiyal astımı veya şiddetli bronkospazm öyküsü olan hastalar

- Miyokard enfarktüsü geçirmiş, kalp atım hızı dakikada <45-50, P-R aralığı >0.24 saniye, sistolik kan basıncı <100 mm Hg olan hastalarda ve/veya şiddetli kalp yetmezliğinde LOPRESOR kullanımını kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel olarak bronkospastik hastalıkları olanlara LOPRESOR dahil beta-blokörler verilmemelidir. Ancak, hafif veya orta derecede bronkospastik hastalarda diğer uygun ilaçların tolere edilmediği veya etkisiz oldukları durumlarda, göreceli kardiyoselektif olmasından dolayı LOPRESOR dikkatle verilebilir. β_1 seçiciliği tam olmadığından β_2 agonisti birlikte uygulanmalı ve LOPRESOR'un etkili olan en düşük dozu kullanılmalıdır.

LOPRESOR, özellikle insülin veya hipoglisemik bileşikleri kullanan diabetes mellituslu hastalarda (bkz. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler) dikkatle kullanılmalıdır. Diabetik hastalar, LOPRESOR dahil beta-blokörlerin hipoglisemi ile oluşan taşikardiyi maskeleyeceğine dair uyarılmalıdır; ancak hipogliseminin baş dönmesi ve terleme gibi diğer belirtileri anlamlı olarak baskılanamaz ve terleme artabilir.

LOPRESOR dahil beta-blokörler tedavi edilmemiş olan konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar). Öncelikle bu durum stabilize edilmelidir.

Atriyoventriküler iletim üzerine negatif etki göstermesinden dolayı, LOPRESOR dahil beta-blokörler 1. derece atriyoventriküler blok olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

Eğer hastada bradikardide bir artış meydana gelirse (kalp atımı dakikada 50-55 atımdan az) dozaj kademeli olarak azaltılmalı veya tedavi kademeli olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

Periferik arteriyel dolaşım bozukluğu olan hastalarda (örn. Raynaud hastalığı veya olgusu, intermittan klaudikasyon), beta-blokör tedavisi bu gibi durumları ağırlaştırdığından LOPRESOR dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

Feokromositoma olduğu bilinen veya olmasından şüphe edilen hastalarda, LOPRESOR her zaman alfa-blokörle birlikte kombine halde verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonları).

Metoprolol güçlü hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve başlıca karaciğerde metabolize olarak elimine edilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle, karaciğer sirozu metoprololün sistemik biyoyararlanımını artırabilir ve total klerensi azaltabilir; plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar.

Yaşlı hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Kan basıncında veya kalp atım hızında çok belirgin bir azalma, hayati organlara giden kanın yetersiz düzeylere düşmesine neden olabilir.

Büyük ameliyatların öncesinde LOPRESOR dahil beta-blokör ajanların bırakılmasının gerekliliği ya da tercih edilirliliği tartışmalıdır. Kalbin refleks adrenerjik uyarılara yanıt yeteneğinin bozulması, genel anestezi ve cerrahi prosedürlerin risklerini artırabilir. Bir beta-blokör ile tedaviye devam edilmesinin yararları bırakmanın riskine karşı herbir hastada ayrı ayrı değerlendirilerek kararlaştırılmalıdır. Eğer LOPRESOR ile tedavi edilen hastada genel anestezi gerekiyorsa, hastanın beta-blokör kullandığı anesteziye bildirilmelidir. Mümkün olduğunca düşük kardiyodepresan etkiye sahip bir anestetik ajan kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim biçimleri). Ameliyattan önce LOPRESOR dahil beta-blokör ile tedavinin kesilmesi gerekliliği düşünülüyorsa, bu kademeli olarak yapılmalı ve genel anesteziden önce 48 saat içinde bu işlem tamamlanmalıdır.

LOPRESOR tedavisi özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda aniden kesilmemelidir. Angina pektorisin ağırlaşmasını önlemek için, dozaj kademeli olarak 1-3 haftada azaltılmalı ve gerekirse aynı zamanda replasman tedavisine başlanmalıdır.

Diğer bileşiklerle artan anafilaktik reaksiyonlar özellikle beta-blokör alan hastalarda şiddetli olabilir ve normal dozlarda adrenaline direnç gösterebilir. Yüksek anaflaksi riski bulunan hastalarda LOPRESOR dahil beta-blokör kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Beta-blokörler Prinzmetal anginada (variant tip angina pektoris) angina ataklarının sayısını ve süresini artırabilir. Bu tür hastalarda LOPRESOR gibi nispeten selektif olan β_1 -reseptör blokörleri kullanılabilir, ancak son derece dikkatli olunmalıdır.

Beta-blokörler tirotoksikozun bazı klinik belirtilerini maskelerler. Bu nedenle, tirotoksikozu olan veya oluşmasından şüphe edilen hastalarda LOPRESOR kullanırken tiroid ve kardiyak fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Praktolol için tanımlanan tam okulomukokutanöz sendromu LOPRESOR kullanımında bildirilmemiştir. Ancak, bu sendromun bir kısmı (tek başına veya arasına ciltte kızarıklıkla birlikte gözlerin kuruması) meydana gelmiştir. LOPRESOR tedavisine son verildiğinde çoğu zaman bu belirtiler ortadan kalkar. Hastalar potansiyel oküler etkilere karşı dikkatle gözlenmelidir. Eğer bu gibi etkiler oluşursa, LOPRESOR'un bırakılması düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların metoprolol üzerindeki etkisi

LOPRESOR ve diğer antihipertansif ilaçların kan basıncı üzerine aditif etkisi vardır. Aynı zamanda katekolamin tüketen ilaçları, diğer beta-blokörleri (göz damlası şekli de dahil) veya MAO inhibitörleri alan hastalar gözetim altında tutulmalıdırlar.

Metoprololün etkisini ya da plazma konsantrasyonlarını arttırabilme ihtimali olan ilaçlar:

Kalsiyum kanal blokörleri:

Verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörlerin kan basıncı, kalp hızı, kardiyak kontraktile ve atriyoventriküler ileti üzerindeki depresan etkilerini güçlendirebilir. Kalp durma riski nedeniyle LOPRESOR kullanan hastalarda intravenöz yoldan verapamil tipinde (fenilalkilamin) kalsiyum kanal blokörü verilmemelidir. LOPRESOR ile birlikte verapamil tipte oral kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar gözetim altında tutulmalıdırlar.

Sınıf I anti-aritmik İlaçlar ve amiodaron:

Amiodaron, propafenon ve kinidin ve dizopiramid gibi diğer sınıf I anti-aritmik ajanlar, beta-blokörlerin kalp atımı ve atriyoventriküler iletim üzerindeki etkilerini güçlendirebilir.

Nitrogliserin:

Nitrogliserin LOPRESOR'un hipotansif etkisini artırabilir.

Genel anestezipler:

Bazı inhalasyon anestezipleri beta-blokörlerin kardiyodepresan etkilerini artırabilir. (bkz. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri).

CYP2D6 inhibitörleri

Bu enzimin güçlü inhibitörleri metoprololün plazma konsantrasyonunu artırabilir. CYP2D6'nin güçlü inhibisyonu zayıf metabolize edici fenotipine değişimle sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle metoprolol ile güçlü CYP2D6 inhibitörleri uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bilinen klinik açıdan önemli güçlü CYP2D6 inhibitörleri fluoksetin, paroksetin ya da bupropion gibi antidepresanlar, tiyoridazin gibi antipsikotikler, kinidin ya da propafenon gibi antiaritmikler, ritonavir gibi antiretroviraller, difenhidramin gibi antihistaminikler, hidrosiklorokin ya da kinidin gibi antimalaryaller, terbinafin gibi antifungaller ve simetidin gibi mide ülseri ilaçlarıdır.

Aşağıdaki tıbbi ürünler metoprololün etkisini ya da plazma konsantrasyonlarını azaltabilir:

Prazosin:

İlk prazosin dozunu takip eden akut postüral hipotansiyon, daha önce bir beta-blokör almakta olan hastalarda artabilir

Digitalis glikozidleri:

Dijital glikozitleriyle birlikte kullanımı bradikardide artış ve/veya atriyoventriküler iletim süresinde artmaya neden olabilir.

Sempatomimetikler:

Adrenalin veya diğer sempatomimetik bileşikler (örn: antitüssifler veya kulak ve göz damlaları içindeki) beta-blokörlerle birlikte kullanıldıklarında hipertansif reaksiyonları uyarabilirler. Ancak bu, seçici olmayan beta-blokörlere oranla terapötik dozlarda beta₁-seçici ilaçlarla daha az meydana gelmektedir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar:

Indometasin gibi non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı metoprololün antihipertansif etkisini azaltabilir.

Hepatik enzim indükleyiciler:

Enzim indükleyici ilaçlar metoprololün plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir. Örneğin metoprololün plazma konsantrasyonları rifampisin tarafından azaltılır.

Metoprololün diğer ilaçlar üzerindeki etkisi:

Klonidin:

Klonidinle birlikte LOPRESOR kullanan hastalarda, eğer klonidin tedavisine son verilecekse, LOPRESOR kullanımına klonidinin kesilmesinden birkaç gün önce son verilmelidir. Çünkü, klonidin tedavisinin kesilmesiyle beraber görülebilecek olan hipertansiyon, beraberinde beta-blokör tedavisi gören hastalarda daha yüksek oranda oluşabilir.

İnsülin ve oral hipoglisemik ilaçlar:

İnsülin kullanan diyabetik hastalarda, β-blokör tedavisi artan veya uzun süre devam eden hipoglisemi ile ilişkili olabilir. Beta-blokörler sulfonil ürelerin hipoglisemik etkilerini antagonize de edebilir. Seçici olmayan β-blokörlere oranla LOPRESOR gibi β₁-seçici ilaçlarla bu etki riski daha düşüktür. Ancak; LOPRESOR kullanan diyabetik hastalar diyabet kontrol altına alınmaya kadar izlenmelidir (bkz. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri).

Lidokain (ksilokain):

Metoprolol lidokainin klerensini azaltabilir ve böylece lidokain etkilerinin artmasına neden olabilir.

Alkol:

Birlikte alındıklarında metoprolol alkolün farmakokinetik parametrelerini değiştirebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C (İlk trimester)
D (2. ve 3. trimesterler)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

LOPRESOR'u reçete eden sağlık profesyonelleri, çocuk sahibi olma potansiyeli olan kadınlara bu ilacın gebelik sırasındaki olası risklerini anlatmalıdırlar.

Gebelik dönemi

Genel bir kural olarak, gebeliğin ilk 3 ayında hiçbir ilaç alınmamalı ve tüm gebelik süresince ilaç almanın yararları ve riskleri dikkatle düşünülmelidir.

LOPRESOR'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir fakat metoprololle bağlı fetal malformasyon bildirilmemiştir. Bununla birlikte, beta-blokörler plasental perfüzyonu azaltabilirler. Metoprolol plasentaya geçer. Mümkün olan en düşük doz kullanılmalı ve uterus kontraktilesindeki artışı ve beta-blokajının bebek üzerindeki etkilerini (örneğin bradikardi, hipoglisemi) önlemek için tedavi doğumdan en az 2-3 gün önce kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

Az miktarda metoprolol anne sütüne geçmektedir; terapötik dozlarla günde 1 L anne sütü tüketen bir bebek 1 mg'dan az bir metoprolol dozu almış olacaktır. Yine de anne sütü ile beslenen bebekler beta- reseptörlerin blokajına ait belirti veya semptomlar yönünden yakından takip edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

500 mg/kg 'a kadar oral dozlarda yapılan çalışmalarda, sıçanlarda fertilité bozukluğuna dair herhangi bir delil bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LOPRESOR baş dönmesi, yorgunluk ya da görme bozukluklarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler) ve bu nedenle hastanın araba ya da makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Trombositopeni

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Depresyon, kabuslar

Çok seyrek: Kişilik bozuklukları, halüsinasyonlar.

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Seyrek: Mental uyanıklıkta azalma, uyuklama veya uykusuzluk, parestezi,

Göz bozuklukları

Çok seyrek: Görme bozuklukları (ör: bulanık görme), göz kuruluğu veya gözde tahriş

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Çok seyrek: Kulak çınlaması ve tavsiye edilen dozların aşılması halinde işitme güçlükleri (ör: hipoakuzi ve sağırılık).

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Bradikardi,

Seyrek: Kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, palpitasyon

Çok seyrek: Kardiyak iletim bozuklukları, prekordiyal ağrı

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon (bazen senkop ile birlikte);

Seyrek: Ödem, Raynaud fenomeni,

Çok seyrek: Önceden şiddetli periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda gangren.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Efora bağlı nefes darlığı

Seyrek: Bronkospazm (obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olmayan hastalarda da ortaya çıkabilen)

Çok seyrek: Rinit.

Gastro-intestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı ve kusma, karın ağrısı

Seyrek: Diyare veya konstipasyon

Çok seyrek: Ağız kuruluğu, retroperitoneal fibrozis (LOPRESOR ile ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır).

Hepatobilier bozukluklar

Çok seyrek: Hepatit

Deri ve derialtı doku bozukluklar

Seyrek: Deri döküntüleri (ürtiker şeklinde, psoriaziform ve distrofik deri lezyonları)

Çok seyrek: Fotosensitivite, hiperhidrozis, alopesi, psoriasisin kötüleşmesi.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Seyrek: Kas krampları

Çok seyrek: Artrit,

Üreme sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Libido ve potens bozukluğu, Peyroni hastalığı (LOPRESOR ile ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Çok seyrek: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler:

LOPRESOR'un aşırı dozuna bağlı zehirlenme şiddetli hipotansiyon, sinus bradikardisi, atriyoventriküler blok, kalp yetmezliği, kardiyojenik sok, kalp durması, bronkospazm, şuur kaybı (ve hatta koma), bulantı, kusma ve siyanoza yol açabilir.

Birlikte alkol, antihipertansifler, kinidin veya barbituratlar alınması belirti ve semptomları ağırlaştırır.

Doz aşımının ilk belirtileri ilaç alındıktan sonra 20 dakika-2 saat içinde görülür. Kuvvetli doz aşımının etkileri plazma konsantrasyonlarında azalmaya rağmen birkaç gün devam eder.

Tedavi:

Hastalar hastaneye yatırılmalı ve genel olarak, yoğun bakım ünitesinde sürekli olarak kardiyak fonksiyon, kan gazları ve kan biyokimyası izlenmelidir. Suni solunum veya kalp pili takılması gibi acil destekleyici ölçümler gerekirse yapılmalıdır. Görünüşte iyi olan ve küçük miktarda doz aşımı bulunan hastalar dahi en az 4 saat süreyle zehirlenme bulguları açısından yakından takip edilmelidir.

Potansiyel hayatı tehdit edici aşırı doz alımında, ilacın gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması için kusma uyandırılmalı veya mide yıkanmalı (LOPRESOR alımından sonraki 4 saat içindeyse) ve/veya aktif kömür kullanılmalıdır. Hemodiyaliz metoprolol eliminasyonu için yararlı olmamaktadır.

Anlamli bradikardi geliştiğinde tedavisi için intravenöz yolla atropin verilmelidir. Bradikardi veya hipotansiyonun tedavisinde prealterol veya isoprenalin gibi intravenöz beta-agonistleri kullanılmalıdır; beta-blokajı aşmak için çok yüksek dozlara gereksinim olabilir. Kan basıncını iyi halde tutabilmek için dopamin, dobutamin veya noradrenalin verilebilir. Beta-adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak glukagonun kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkileri vardır ve beta-blokör aşırı dozuyla ilişkili olarak kalp yetmezliğinde ve dirençli hipotansiyon tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Diazepam nöbetlerin kontrolünde tercih edilen ilaçtır. β_2 -agonisti veya aminofilin bronkospazmi engellemek için kullanılabilir; hastalar bronkodilatör uygulaması sırasında ve sonunda kardiyak aritmi olasılığına karşı izlenmelidir.

Aşırı dozajdan sonra beta-blokör yoksunluk fenomeni (bkz. Uyarılar/Önlemler) oluşabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kardiyoselektif beta-blokör,

ATC kodu: C07A B02

Metoprolol kardiyoselektif bir beta-blokördür, yani başlıca bronşlarda ve periferik damarlarda bulunan β_2 -reseptörlerini etkilemek için gereken dozdan daha düşük dozlarda, esas olarak kalpte bulunan β_1 -reseptörlerini etkiler. Metoprololün ne membran stabilize edici etkisi ne de parsiyel agonistik etkisi (intrinsik sempatomimetik aktivite) vardır.

Katekolaminlerin kalp üzerine olan uyarıcı etkilerini metoprolol azaltır veya inhibe eder. Bunun sonucunda kalp atım hızı, kardiyak kontraktilite ve kalp debisi azalır.

Metoprolol hem ayakta, hem de yatar vaziyette iken yükselmiş kan basıncını düşürür. Kan basıncında egzersize karşı cevap olarak oluşan artışları da azaltır. Metoprolol ile tedavinin başlangıcında periferik damar direncinde bir artış olur; uzun süreli tedavi sırasında bu normale döner veya bazı vakalarda azalır. Diğer tüm beta blokörlerde olduğu gibi, metoprololün antihipertansif etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, metoprolol ile kan basıncında uzun süreli görülen azalma total periferik rezistansta bu kademeli azalmayla paralellik göstermektedir.

Angina pektorisli hastalarda, metoprolol iskemik olayların şiddet ve sıklığını azaltır ve fiziksel çalışma kapasitesini artırır. Bu yararlı etkiler kalp atımı veya miyokardiyal kontraktilitede azalma sonucu miyokardiyal oksijen isteginde azalmaya bağlı olabilir.

Supraventriküler taşikardi veya atriyum fibrilasyonunda, ventriküler ekstrasistollerin veya diğer ventriküler aritmilerin varlığında, metoprololün kalp atım hızı üzerine düzenleyici bir etkisi vardır. Antiaritmik etkisi, başlıca pacemaker hücrelerinin otomatikliğinin inhibisyonuna ve atriyoventriküler kondüksiyon zamanının uzamasına bağlıdır.

Miyokard enfarktüsü olduğu şüphe edilen veya teyid edilen hastalarda, metoprolol mortaliteyi azaltır. Bu etki, infarktın büyüklüğünün sınırlanmasına olduğu kadar, şiddetli ventriküler aritmilerin sıklığının azalmasına da bağlanabilir. Metoprololün fatal olmayan miyokard enfarktüsünün tekrarlama sıklığını da azalttığı gösterilmiştir.

Beta-blokör etkisi sayesinde, metoprolol palpitationlu fonksiyonel kalp hastalıklarının tedavisi, migren profilaksisi ve hipertiroidizmde yardımcı bir ilaç olarak kullanım için uygundur.

Metoprolol ile uzun süreli tedavi insülin hassasiyetini azaltabilir. Ancak metoprolol, insülin salınmasını ve karbonhidrat metabolizmasını selektif olmayan beta-blokörlerden daha az etkiler.

Kısa süreli çalışmalarda metoprololün kan lipid profilini değiştirebileceği gösterilmiştir. Trigliseridlerde bir artışa ve serbest yağ asitlerinde azalmaya neden olabilir ve bazı vakalarda HDL fraksiyonunda selektif olmayan beta-blokörler ile gözlenenenden daha az olan küçük azalmalar gözlenmiştir. Birkaç yıl süren uzun süreli bir çalışmada, kolesterol düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Metoprolol bağırsağın tüm kısımlarından emilir. Emilim hızlı ve tamdır. Tabletlerin alınmasından yaklaşık 1.5-2 saat sonra kanda doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Metoprololün plazma konsantrasyonları 50-200 mg doz aralığında hemen hemen dozla orantılı olarak artar. Yoğun ilk geçiş metabolizması nedeniyle metoprololün oral tek dozunun ancak yaklaşık % 50'si sistemik dolaşıma ulaşır. Oksidatif metabolizmadaki genetik farklılıktan dolayı presistemik eliminasyonun süresi kişiden kişiye değişiklik gösterir. Plazma profilleri kişiler arasında geniş değişkenlik göstermesine rağmen aynı kişide tekrarlanabilir. Tekrarlanan uygulamalardan sonra dozun sistemik dolaşıma ulaşan miktarı tek dozdan sonra dolaşıma geçen miktardan %40 fazladır (bu da yaklaşık %70'dir). Bu, ilk-geçiş metabolizmasının kısmı doyunluğuna veya hepatik kan akışında azalma sonucu azalan klerense bağlıdır. Besinlerle birlikte alınması oral tek dozun sistemik dolaşıma geçen miktarını % 20-40 oranında artırabilir.

Dağılım:

Metoprolol hızla 3.2 ila 5.6 L/kg dağılım hacminde dağılır. Yarı-ömrü doza bağımlı olmayıp tekrarlanan dozla değişmez. Plazmadaki metoprololün yaklaşık %10'u proteinlere bağlanır. Metoprolol plasentayı geçer ve anne sütünde bulunur (bkz. Gebelik ve Emzirme Döneminde Kullanımı). Hipertansiyonu olan hastalarda serebrospinal sıvıdaki metoprolol konsantrasyonları plazmadaki ile benzerdir.

Biyotransformasyon:

Metoprolol karaciğerde sitokrom P450 sistemi enzimleriyle büyük oranda metabolize olur. Metoprololün oksidatif metabolizması genetik kontrol altındadır. Zayıf metabolize edici (ZM) fenotipi prevalansında belirgin etnik farklılıklar bulunmaktadır. Beyaz ırkın yaklaşık % 7'si ve uzak doğuluların % 1'nden azı ZM'dir.

Zayıf CYP2D6 metabolize edicilerde, normal CYP2D6 aktivitesiyle birlikte hızlı metabolize edicilere kıyasla birkaç kat daha yüksek plazma metoprolol konsantrasyonu gözlenmektedir. Bununla birlikte, metoprololün P450 2D6'ya bağımlı metabolizmasının, ilacın güvenilirlik ya da tolerabilitesi üzerinde etkisi çok az ya da yok gibi görünmektedir. Metoprololün metabolitlerinden hiçbiri anlamlı olarak beta-blokör etkisine katkıda bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Metoprololün ortalama eliminasyon yarı ömrü 3-4 saattir; metabolizması yavaş çalışanlarda yarı ömrü 7-9 saat arasındadır. Dozun yaklaşık %95'i idrarda saptanabilir. Çoğu kişide (metabolizması hızlı çalışanlar), oral dozun % 5'inden az kısmı değişmemiş halde atılır. Metabolizması yavaş çalışanlarda, dozun % 30 kadarı değişmemiş halde atılabilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

LOPRESOR için doğrusallık / doğrusal olmayan durum konusunda veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğunun metoprololün biyoyararlanımı veya eliminasyonu üzerine etkisi yoktur. Ancak metabolitlerinin itrahını azaltır. Kreatinin klerensi yaklaşık 5 mL/dak veya daha az olan hastalarda metabolitlerin biriktiği gözlenmiştir. Ancak bu birikme metoprololün beta blokör özelliklerini etkilemez.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer sirozu metoprololün biyoyararlanımını artırabilir ve total klerensi azaltabilir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon: Metoprololün yaşlı hastalardaki plazma konsantrasyonları, genç hastalara göre önemli bir değişiklik göstermez.

Diğer: Enflamatuvar hastalığın metoprololün farmakokinetiği üzerine hiçbir etkisi yoktur. Hipertiroidizm metoprololün presistemik klerensini artırabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme sistemi üzerine toksik etkiler

Fare, sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen üreme sistemi üzerindeki toksisite çalışmaları metoprolol tartrat ile ilgili teratojenik bir potansiyel ortaya koymamıştır. Yüksek dozlar, bir miktar maternal toksisite oluşturmuş, hem uterus içinde hem de doğumdan sonra yavrunun büyümesinde gecikme görülmüştür. 500 mg/kg 'a kadar oral dozlarda yapılan çalışmalarda, sıçanlarda fertilité bozukluğuna dair herhangi bir delil bulunmamıştır.

Mutajenisite

Memeli somatik hücreleri ya da erkek farenin germinal hücrelerini içeren in vivo testlerde ve bakteriyel hücre sisteminde (Ames) metoprolol tartarat mutajenik/genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Karsinojenisite

21 ila 24 ay süreyle 800 mg/kg'a kadar oral doz uygulamalarının ardından metoprolol tartarat fare ve sıçanlarda karsinojenik olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Aerosil 200
- Avicel PH
- Magnezyum stearat

- Sodyum karboksimetil nisasta
- PVP K90 selüloz HP-M-603
- Kremofor RH 40
- Talk PH
- Titan dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rutubetten koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alu blister ambalaj içerisinde 20 tablet

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI

129/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 21 Temmuz 1980

Son yenileme tarihi: 02 Ekim 2006 tarihinde ruhsat yenileme başvurusu yapılmıştır.

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ