

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MECORLONG 50 mg kontrollü salımlı film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kontrollü salımlı film tablette 50 mg metoprolol tartrata eşdeğer 47.5 mg metoprolol süksinat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü salımlı film tablet

Beyaz, oval, bikonveks, her iki tarafı doz ayarlamasını sağlayan çentiğe sahip tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon, angina pectoris, sol ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülen stabil semptomatik kronik kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsünün akut fazından sonra ani ölüm riski ve enfarktüs tekrarlanma riskinin önlenmesi, özellikle supraventriküler taşikardi dahil olmak üzere kalp ritim bozuklukları, ventriküler ekstrasistol ve atrial fibrilasyonda ventriküler hızın azaltılması, çarpıntı ile beraber fonksiyonel kalp bozuklukları ve migren profilaksisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi :

MECORLONG kontrollü salımlı film tabletlerin günde bir kez tercihen sabahları alınması önerilir. Gıdalarla birlikte alımı biyoyararlanımı etkilemez.

Bradikardiden kaçınmak için dozaj bireysel olarak ayarlanmalıdır. Aşağıdaki doz bilgileri kılavuz mahiyetindedir :

Hipertansiyon:

Günde 50-100 mg alınır. 100 mg'a cevap vermeyen hastalarda doz yükseltilebilir ya da diüretikler veya dihidropiridin sınıfı kalsiyum antagonistleri gibi diğer antihipertansif ajanlarla kombine edilebilir.

Angina pectoris:

Günde 100-200 mg alınır. Eğer gerekirse, tedaviye nitratlar eklenebilir veya doz yükseltilir.

Stabil semptomatik kalp yetmezliğinde ACE inhibitörleri, diüretik ve dijital preparatlarına ilave tedavi olarak:

Hastalar son 6 hafta içinde akut yetmezlik olmaksızın stabil kronik kalp yetmezliğine ve esasen son 2 hafta içinde değişmemiş bazal tedaviye sahip olmalıdır.

Beta blokerler ile kalp yetmezliği tedavisi bazen semptomların geçici olarak kötüleşmesine neden olabilir. Bazı vakalarda, tedaviye devam etmek ya da dozu azaltmak ve diğer bazı vakalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir. Şiddetli kalp yetmezliği (NYHA IV) olan hastalarda MECORLONG ile

tedaviye başlanması, sadece kalp yetmezliği konusunda uzman doktorlar tarafından gerçekleştirilmelidir (bakınız 4.4).

Stabil kalp yetmezliği olan hastalarda doz, fonksiyonel sınıf II:

İlk iki hafta için önerilen başlangıç dozu günde 25 mg'dır. İki haftadan sonra, doz günde 50 mg'a yükseltilebilir ve daha sonra her iki haftada bir doz iki katına çıkarılabilir. Uzun süreli tedavi için hedef doz günde 200 mg'dır.

Stabil kalp yetmezliği olan hastalarda doz, fonksiyonel sınıf III-IV:

Başlangıç dozu günde (25 mg tabletin yarısı) 12.5 mg'dır. Doz hastanın durumuna göre ayarlanmalı ve bazı hastalarda kalp yetmezliği semptomları kötüleşebileceği için doz artırılırken hasta yakinen takip edilmelidir. 1-2 hafta sonra, doz günde 25 mg'a yükseltilebilir. Bu durumda, iki hafta daha geçtikten sonra, doz günde 50 mg'a yükseltilebilir. Daha yüksek dozu tolere edebilen hastalarda, maksimum doz günde 200 mg'a kadar iki haftada bir iki kat artırılabilir.

Hipotansiyon ve/veya bradikardi durumunda, birlikte alınan ilaçların veya MECORLONG dozunun azaltılması gerekebilir. Başlangıçta gözlenen hipotansiyon mutlaka kronik tedavide MECORLONG dozunun tolere edilemediği anlamına gelmez, fakat koşullar stabilize edilene kadar doz artırılmamalıdır ve bu arada renal fonksiyonların kontrolünün artırılması gerekebilir.

Kardiyak aritmiler:

Günde 100-200 mg. Gerekirse, doz yükseltilebilir.

Miyokard enfarktüsünden sonra profilaktik tedavi:

İdame dozu olarak, günde 200 mg doz

Çarpıntı eşlik eden fonksiyonel kalp bozuklukları:

Günde 100 mg. Gerekirse, doz yükseltilebilir.

Migren profilaksisi :

Günde 100-200 mg

Uygulama şekli:

Kontrollü salımlı film tabletler bölünerek alınabilir. Tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir. Tabletler en az yarım bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Eliminasyon hızı böbrek fonksiyonlarından önemsiz derecede etkilenir ve bu sebeple böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olduğu durumlarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Genellikle karaciğer sirozu olan hastalara normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar ile aynı dozda MECORLONG verilir. Sadece, çok şiddetli karaciğer fonksiyonu bozukluğu belirtileri olduğunda (örn: şant ameliyatlı hastalar), doz azaltılması dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda MECORLONG ile tedavi deneyimi sınırlıdır.

Geriyatrik popülasyon :

Başlangıçta mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kardiyojenik şok
- Hasta sinüs sendromu
- İkinci ve üçüncü derece AV-blok
- Unstabil, dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda (pulmoner ödem, hipoperfüzyon veya hipotansiyon) ve beta reseptör agonistleri ile sürekli veya aralıklı inotropik tedavi gören hastalarda kontrendikedir.
- Semptomatik bradikardi veya hipotansiyon. Akut miyokard enfarktüsü olduğu şüphelenilen hastalara, kalp hızı < 45 atım/dk, P-Q aralığı > 0.24 saniye veya sistolik kan basıncı < 100 mmHg olduğu sürece, metoprolol verilmemelidir.
- Kalp yetmezliği endikasyonları olması durumunda, sırtüstü yatar pozisyonda tekrarlanan kan basıncı ölçümü 100 mmHg'nin altında olan hastalar tedavi başlamadan önce yeniden değerlendirilmelidir.
- Gangren tehlikesinin söz konusu olduğu şiddetli periferik vasküler hastalığı.
- Ürünün veya diğer beta blokerlerin herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık.
- Tedavi edilmeyen feokromositoma
- Klinik olarak ilişkili sinüs bradikardi

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Beta blokerler ile tedavi edilen hastalara verapamil türü kalsiyum antagonistleri intravenöz uygulaması yapılmamalıdır.

Metoprolol, kesik kesik topallama gibi periferik arteriyel dolaşım bozukluğu semptomlarını alevlendirebilir. İleri derecede böbrek yetmezliğinde, metabolik asidoz ile birlikte görülen şiddetli akut ciddi tabloda, dijital preparatları ile kombine tedavide dikkatli olunmalıdır.

Prinzmental anjina'sı olan hastalarda, koroner damarların alfa reseptörler aracılığıyla oluşan kontraksiyonundan dolayı anjina ataklarının sıklığı ve büyüklüğü artabilir. Bu sebeple bu hastalarda non selektif beta blokerler kullanılmamalıdır. Beta 1 selektif blokerler dikkatli kullanılmalıdır.

Bronşiyal astım veya diğer kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında, eş zamanlı olarak yeterli bronkodilatör tedavi uygulanmalıdır. Beta 2 stimulanlarının dozunun artırılması gerekebilir.

Metoprolol ile tedavi sırasında, karbohidrat metabolizmasının engellenmesi veya hipogliseminin maskelenmesi riski non selektif beta blokerlere göre daha azdır.

Çok nadiren, önceden varlığı tespit edilen orta derecede AV iletim bozukluğu ağırlaşabilir (muhtemelen AV bloğuna sebep olabilir).

Beta blokerler ile tedavi, anaflaktik reaksiyon tedavisini zorlaştırır. Normal dozda adrenalın tedavisi her zaman beklenen terapötik etkiyi doğurmaz. Feokromositoma hastasına MECORLONG verildiğinde, bir alfa bloker ile tedavi önerilmelidir.

Ağır stabil semptomatik kalp yetmezliği (NYHA klas IV) hastaları ile yapılmış kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen etkinlik/güvenlilik verileri sınırlıdır. Bu sebeple bu hastalarda kalp yetmezliğinin tedavisi, sadece bu alanda özel eğitim ve deneyime sahip doktorlar tarafından başlatılmalıdır (bakınız 4.2).

Akut miyokard enfarktüsü ve stabil olmayan angina pektoris ile ilişkili semptomatik kalp yetmezliği olan hastalar, kalp yetmezliği endikasyonunun bulunduğu çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu koşullarla ilişkili akut miyokard enfarktusunun tedavisi için etkinlik/güvenlilik bu sebeple dökümanate

edilmemiştir. Stabil olmayan, kompanse edilemeyen kalp yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir (bakınız 4.3).

Beta blokajın aniden kesilmesi, özellikle yüksek riskli hastalarda, hem kronik kalp yetmezliğini ağırlaştırabileceği hem de miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini arttırabileceğinden tehlikelidir. Bu sebeple mümkünse MECORLONG tedavisinin kesilmesi en az iki haftada bir her basamakta dozun yarıya indirilmesi ile kademeli olarak yapılmalı ve son doz olarak yarı dozu 25 mg olacak şekilde azaltılmalıdır. Son doz tedavi kesilmeden en az 4 gün önce alınmalıdır. Eğer semptomlar gözlenirse, daha yavaş bir ilaç kesme hızı önerilir.

Ameliyat öncesinde anestezi uzmanı, hastanın MECORLONG aldığına dair bilgilendirilmelidir. Ameliyat edilen hastalarda beta bloker tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir. Metoprololün kesilmesi istendiği takdirde, bu mümkünse genel anesteziden en az 48 saat önce gerçekleştirilmelidir.

Yaşlıların tedavisinde düşük dozda başlanarak dikkatle kullanılmalıdır.

Beta-bloker tedavisi gören hastalarda anaflaktik şok daha ağır seyreder.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kan basıncı üzerinde antihipertansif etkisi olan diğer ilaçlar ve etkileri genellikle aditif olup; dihidropiridin türevleri, trisiklik antidepressanlar, barbitüratlar ve fenotiazinler ile eşzamanlı kullanım sonucu gelişebilecek olan hipotansiyonun önlenmesi için dikkat edilmelidir.

Metoprolol bir CYP2D6- substratıdır. CYP2D6'yı inhibe eden ilaçların, metoprolol plazma konsantrasyonu üzerinde etkisi olabilir. CYP2D6'yı inhibe eden ilaçlara örnekler kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, selekoksib, propafenon ve difenhidramindir. Bu ilaçlarla tedaviye başlandığında, MECORLONG ile tedavi edilen hastalarda MECORLONG dozu azaltılmalıdır.

MECORLONG ile tedavide aşağıdaki kombinasyonlardan kaçınılmalıdır:

Barbitürik asit türevleri: Barbitüratlar (pentobarbital için araştırılmış) enzim indüksiyonu ile metoprolol metabolizmasını hızlandırır.

Propafenon: Metoprolol ile tedavi edilen 4 hastaya propafenon uygulandığında, metoprolol plazma konsantrasyonları 2.5 kat artmış ve iki hastada metoprolole özgü yan etkiler ortaya çıkmıştır. Sekiz sağlıklı gönüllüde etkileşim doğrulanmıştır. Bu etkileşim, kinidine benzer şekilde propafenonun sitokrom P450 2D6 yoluyla metoprolol metabolizmasını inhibe etmesi ile açıklanabilir. Propafenon aynı zamanda beta-reseptör bloke edici özelliklere sahip olduğu için kombinasyonun uygulanması zordur.

Verapamil: Verapamilin beta reseptör bloke edici ilaçlarla (atenolol, propranolol ve pindolol) birlikte kullanılması bradikardiye ve kan basıncında düşmeye sebep olabilir. Verapamil ve beta blokerler AV-ileti ve sinüs düğümü fonksiyonu üzerinde aditif inhibitör etkiye sahiptir.

Aşağıda belirtilen kombinasyonlarda MECORLONG dozunun ayarlanması gerekebilir:

Amiodaron: Bir vaka raporunda amiodaron ile tedavi edilen hastalara eş zamanlı metoprolol verildiğinde belirgin sinüs bradikardisi gelişebileceği bildirilmiştir. Amiodaronun yarılama süresi çok uzun olduğundan (ortalama 50 gün) etkileşim, ilaç kesildikten sonra etkileşim uzun müddet devam edebilir.

Antiaritmikler, sınıf I: Sınıf I antiaritmiklerin ve beta blokerlerin birlikte kullanılması, negatif inotropik etkilerinin aditif olması nedeniyle, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ciddi hemodinamik yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu kombinasyon ayrıca "hasta sinüs sendromu"nda ve atriyoventriküler iletim bozukluğunda kullanılmamalıdır. Etkileşim disopiramid ile yapılan çalışma ile belgelenmiştir.

Steroid olmayan antienflamatuvar/antiromatizmal ilaçlar: NSAID-antiflojistik ilaçların, beta blokerlerin antihipertansif etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Çalışma temel olarak indometasin ile yapılmıştır. Bu etkileşim muhtemelen sulindak ile görülmez. Diklofenak ile negatif etkileşim çalışması yapılmıştır.

Dijital glikozidler: Beta blokerler ile birlikte dijital glikozidler, atrioventriküler iletim süresini artırabilir ve bradikardiyi tetikleyebilir.

Difenhidramin: Difenhidramin, hızlı hidroksilasyon bireylerde CYP 2D6 aracılığıyla metoprololün alfa-hidroksimetoprolle dönüşümü klerensini azaltır (2.5 kat). Böylece metoprololün etkisi artar. Difenhidramin diğer CYP 2D6 substratlarının metabolizmasını inhibe edebilir.

Diltiazem: Diltiazem ve beta blokerlerin birlikte kullanılması AV-ileti ve sinüs düğümü fonksiyonu üzerine aditif inhibitör etki gösterir. Diltiazem ile metoprolol birlikte kullanıldığında belirgin bradikardi görülmüştür (vaka raporları).

Epinefrin: 10 vaka raporunda, selektif olmayan beta bloker (pindolol ve propranolol dahil) kullanan hastalara epinefrin (adrenalin) verildiğinde ileri derecede hipertansiyon ve bradikardi olduğu bildirilmiştir. Bu gözlemler sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Ayrıca epinefrin içeren lokal anesteziğin damar içine uygulanmasının da aynı etkileri gösterebileceği bildirilmiştir. Kardiyoselektif beta blokerlerin kullanımı ile risk olasılığı daha azaltılabilir.

Fenilpropanolamin: Sağlıklı gönüllülerde fenilpropanolamin (norepinefrin) 50 mg tek doz uygulandığında diyastolik kan basıncını patolojik değerlere yükseltebilir. Propranolol, fenilpropanolamin ile yükselen kan basıncını genellikle düşürür. Bununla birlikte, beta blokerler paradoksal olarak yüksek doz fenilpropanolamin alan hastalarda hipertansif reaksiyonları şiddetlendirebilir. Birkaç vakada sadece fenilpropanolamin ile tedavi sırasında hipertansif krizler tanımlanmıştır.

Kinidin: Kinidin, hızlı hidroksilasyon olanlarda (İsveç'te %90 dan fazla) ile metoprololün metabolizmasını inhibe ederek plazma düzeyini ve dolayısıyla beta bloker etkisini belirgin derecede artırır. Benzer etkileşim aynı enzimle (sitokrom P450 2D6) metabolize olan diğer beta blokerlerle de görülebilir.

Klonidin: Klonidin ani kesilmesine bağlı hipertansif reaksiyon, beta blokerlerle birlikte kullanıldığında şiddetlenebilir. Klonidin ile birlikte tedaviye son verilirken, beta-bloker tedavisine klonidinden günler önce son verilmelidir.

Rifampisin: Rifampisin metoprololün metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeyini düşürür.

Metoprolol ile birlikte, diğer beta-bloker ilaçları (göz damlaları gibi) ya da MAO inhibitörü kullanan hastalar yakından izlenmelidir. İnhalasyon anesteziği, beta-bloker tedavisi gören hastalarda kardiyodepresan etkiyi güçlendirebilir. Beta-bloker alan hastalarda, oral antidiyabetiklerin dozlarının ayarlanması gerekebilir. Eşzamanlı olarak simetidin veya hidralazin uygulandığında metoprololün plazma konsantrasyonu artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Metoprololün pediyatrik kullanımını tavsiye etmek için yeterli çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Metoprolol kullanımı gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Beta reseptör blokerleri fetus ve yeni doğanda bradikardi gibi yan etkilere yol açabilir. Gebeliğin son üç ayında ve doğum esnasında kullanılırken bu konu göz önünde bulundurulmalıdır.

Planlı doğumdan 48-72 saat önce tedavi kademeli olarak kesilmelidir. Eğer bu mümkün değilse, yeni doğan doğumdan sonra 48-72 saat süresince beta blokaj belirtileri ve semptomları (örneğin kalp ve akciğer komplikasyonları) yönünden izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Metoprolol emzirme dönemi içinde zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. Bebeğin anne sütü ile aldığı metoprolol miktarı, anne metoprololü normal terapatik dozlarda kullandığı sürece, beta-blokaj etki açısından ihmal edilebilir düzeydedir. Fakat emzirirken bebekler beta blokaj belirtileri açısından izlenmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, intrauterin ölüm, gelişme geriliği ve erken doğumla ilişkili bir durum olan azalmış plasental kan perfüzyonunu göstermiştir. İnsanlardaki çalışmalarda düşük doğum tartısı bildirilmiştir. Ancak, son dönemdeki analizler β -blokerlerle gelişen negatif etki kavramını sorgulamaktadırlar. Metoprolol, tüm diğer β -blokerlerde olduğu gibi, yeni doğan ve emzirme dönemindeki bebekler üzerinde özellikle bradikardi ve hiperglisemi olmak üzere yan etkilere neden olabilmektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerine etkiler

MECORLONG tedavisi sırasında sersemlik ve halsizlik görülebileceğinden araç ve makine kullanırken bu durum göz önünde tutulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yan etkiler genellikle doza bağlıdır ve hastaların yaklaşık %10'unda gözlenir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek Trombositopeni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon, konsantrasyon bozuklukları, samnolans veya uykusuzluk, kabus görme
Seyrek: Sinirlilik, anksiyete, iktidarsızlık/seksüel bozukluk
Çok seyrek: Amnezi/hafıza zayıflığı, konfüzyon, halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi
Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları, parestezi
Seyrek: Kabus görme, depresyon, hafıza güçlüğü, konfüzyon, sinirlilik, anksiyete, halüsinasyon
Bilinmiyor: Konsantrasyon bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozuklukları, gözlerde kuruluk ve/veya kızarıklık
Bilinmiyor: Konjoktivit benzeri semptomlar

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Bradikardi, palpitasyon
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği belirtilerinde geçici ağırlaşma, akut miyokard enfarktüsli hastalarda kardiyojenik şok*, göğüs ağrısı, birinci derece kalp bloğu
Seyrek: AV-ileti zamanında uzama, kalp aritmileri

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ekstremitelerde soğuma
Seyrek: Ödem, senkop
Bilinmiyor: Vasküler bozukluğu olan hastalarda gangrene

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Nefes darlığı, bronşiyal astımı veya astmatik problemleri olan hastalarda bronkospazm
Bilinmiyor: Rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare ve kabızlık
Seyrek: Tat alma bozuklukları
Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Transaminazlarda artış
Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Seyrek: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları, psoriasisde ağırlaşma, fotosensitivite reaksiyonları, aşırı terleme, saç dökülmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Geri dönüşümlü libido bozuklukları

Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları

Bilinmiyor: Artralji, kas krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Kilo artışı

*Placebo'ya kıyasla görülme sıklığındaki % 0.4'lük artışın olduğu akut miyokard enfarktüsü olan 46000 hastanın katıldığı bir çalışmada; metoprolol grubunda kardiyojenik şokun görülme sıklığı % 2.3 iken, düşük şok riski indeksine sahip alt grup hastalardaki placebo grubunda % 1.9'dur. Şok risk indeksi; yaş, cinsiyet, gecikme, Killip sınıfı, kan basıncı, kalp hızı, ECG abnormalitesi ve hipertansiyon öyküsünden kaynaklanan her hastadaki mutlak şok riskine dayanmıştır. Düşük şok risk indeksine sahip hasta grubu, metoprololün akut miyokard enfarktüsünde kullanılmasının önerildiği hastalara karşılık gelmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı: Bir yetişkinde 7.5 g letal toksikasyona neden olmuştur. 5 yaşında bir çocukta 100 mg, gastrik lavajdan sonra hiçbir semptom göstermemiştir. Bir yetişkinde 1.4 g, 12 yaşında bir çocukta 450 mg orta derecede toksisiteye neden olmuştur. Bir yetişkinde 2.5 g ciddi toksisiteye, 7.5 g ise çok ciddi toksisiteye neden olmuştur.

Doz aşımı belirtileri: En önemlisi kardiyovasküler semptomlardır, fakat bazen özellikle çocuk ve genç yetişkinlerde merkezi sinir sistemi semptomları ve solunum depresyonu ön plana çıkabilir.

Bradikardi, AV-blok I-III, QT-uzaması (istisnai durumlar), asistol, kan basıncının düşmesi, yetersiz periferik dolaşım, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, solunum depresyonu, apne görülebilir.

Diğer belirtiler: Yorgunluk, konfüzyon, bilinç kaybı, titreme, kas krampı, terleme artışı, parestezi, bronkospazm, bulantı, kusma, muhtemelen özofagus spazmı, hipoglisemi (özellikle çocuklarda) veya hiperglisemi, hiperkalemi, böbreklere etki ve geçici miyastenik sendrom görülebilir. Beraberinde alkol, antihipertansif, kinidin veya barbituratların alınması hastanın durumunu kötüleştirir. Doz aşımının ilk belirtileri ilaç alımından 20 dakika ila 2 saat sonra görülmektedir.

Tedavi: Gerekirse aktif kömür ile kusturma ya da mide lavajı uygulanmalıdır. Gastrik lavajdan önce vagal stimülasyon riskine karşı atropin (intravenöz yoldan; yetişkinlere 0.25-0.50 mg, çocuklara 10-20 mcg/kg) verilmelidir. Duruma göre entübasyon ve suni solunum uygulanır. Yeterli sıvı desteği, glukoz infüzyonu, ECG ile izleme yapılmalıdır, intravenöz yoldan 1.0 – 2.0 mg atropin (vagal stimülasyonu önlemek için) verilir, gerekirse tekrarlanabilir.

Miyokardiyal depresyonda; dobutamin veya dopamin infüzyonu ve 10-20 mL, 9 mg/mL kalsiyum glubiyonat verilir. Intravenöz yoldan bir dakikadan daha uzun sürede 50-150 mcg/kg glukagon verilir, daha sonra infüzyon şeklinde uygulanabilir. Amrinon da verilebilir. Bazı durumlarda epinefrin (adrenalin) eklenmesinin de yararlı olduğu görülmüştür. QRS kompleksinde genişleme ve aritmilerde sodyum (klorür veya bikarbonat şeklinde) infüzyonu uygulanır. Pacemaker gerekli olabilir. Kalp durması halinde uzun süre resusitasyon gerekli olabilir. Bronkospazm görüldüğünde, terbutalin (enjeksiyon veya inhalasyon şeklinde) verilebilir. Semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif beta-reseptör blokleri

ATC kodu : C07A B02

Metoprolol, β_1 -selektif beta-blokerdir, kalpteki β_1 reseptörlerini, periferik damarlar ve bronşlardaki β_2 reseptörlerini bloke etmek için gereken dozlardan daha düşük dozlarda bloke eder. Metoprololün selektivitesi doza bağlıdır, ancak pik plazma konsantrasyonlarına, tabletlere göre daha düşük dozlarla ulaşıldığından bu dozaj formu ile daha yüksek β_1 selektivitesi sağlanır.

Metoprololün beta stimule edici etkisi yoktur ve membran stimule edici etkisi çok düşüktür. Beta reseptör blokerlerin negatif inotropik ve kronotropik etkileri vardır. Metoprolol tedavisi, fiziksel ve mental stres sırasında salgılanan katekolaminlerin etkisiyle ortaya çıkan kalp hızı, kalp debisi ve kan basıncı artışını azaltır. Adrenal bezlerden adrenalin salgısının yükselmesi ile birlikte görülen stres durumlarında, metoprolol normal fizyolojik vasküler dilatasyonu engellemez.

Metoprolol, terapötik dozlarda, bronş kasları üzerinde, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az kontraksiyona neden olur. Metoprololün bu özelliği, bronşiyal astım ya da ilerlemiş obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda β_2 -agonistleri ile birlikte tedavi olanağı sağlar.

Metoprolol, insülin salgılanmasını ve karbonhidrat metabolizmasını, selektif olmayan beta blokerlere göre daha az etkiler, bu nedenlerle diabetes mellitus hastalarında da kullanılabilir.

Metoprolol, selektif olmayan beta blokerlere göre hipoglisemideki taşikardi gibi, kardiyovasküler yanıtları daha az etkiler ve kan şekerinin normal düzeye dönmesi daha hızlıdır.

Metoprolol, hipertansiyonlu hastalarda, hem ayakta hem de yatar durumda ve egzersiz sırasında kan basıncını 24 saatten daha uzun süre belirgin olarak düşürür. Metoprolol tedavisinin başlangıcında periferik direnç artışı görülebilir. Ancak uzun süreli tedavide, kan basıncının düşmesi, periferik direncin azalmasına ve kalp debisinin değişmemesine bağlı olabilir. Orta/ağır hipertansiyonu olan erkek hastalarda metoprolol ölüm riskini azaltır. Elektrolit dengesizliğine neden olmaz.

Kronik kalp yetmezliğindeki etkileri: Ejeksiyon fraksiyonu azalmış (≤ 0.40) ve kalp yetmezliği (NYHA II-IV) olan 3991 hasta üzerinde yapılan MERIT-Kalp Yetmezliği Çalışmasında, metoprololün yaşama şansını arttırdığı ve hastaneye yatırılma sayısında azalma sağladığı bildirilmiştir. Uzun süreli tedavide semptomlarda genel bir iyileşme görülmüştür. (NYHA fonksiyonel sınıfı ve Genel Tedavi Değerlendirme Puanı).

Ayrıca metoprolol tedavisinin ejeksiyon fraksiyonunu arttırdığı ve sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu hacimlerini azalttığı gösterilmiştir.

Metoprolol ile taşiaritmilerde sempatolitik aktivitenin artışına bağlı etkiler bloke edilerek pacemaker hücrelerde otomatizasyonun azalması ve ayrıca supraventriküler ileti zamanının uzaması ile kalp hızının düşmesi sağlanır. Metoprolol, miyokard enfarktüsünün tekrarlama riskini ve özellikle miyokard enfaktüsünden sonraki ani ölüm riskini azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim :

Metoprololün biyoyararlanımı %30-40'dır. Plazma yarılanma ömrü 3-5 saattir. Oral uygulama sonrası emilim tamamlanır ve madde tüm gastrointestinal kanal boyunca ve kolonda absorbe olur.

Dağılım :

MECORLONG kontrollü salımlı film tabletler, her biri ayrı bir depo ünite olan metoprolol süksinat mikrokapsüllenmiş çekirdeklerden oluşmuştur. Her çekirdek, ilacın salım hızını kontrol eden polimerik bir membran ile kaplanmıştır. Oral yoldan alınan tablet, sıvı ile temas ettiği gastrointestinal kanalın geniş yüzeyinden hızla dağılarak yayılır. Metoprololün salım hızı çevredeki sıvının pH'sından etkilenmez ve yaklaşık 20 saat boyunca aralıksız devam eder. Dozaj formu 24 saat boyunca düzgün bir plazma konsantrasyonu ve etki süresi sağlar.

Biyotransformasyon:

Metoprolol karaciğerde temelde CYP2D6 enzimi ile metabolize olur. Üç temel metabolite vardır, ancak bunlardan hiçbirinin klinik açıdan anlamlı bir beta bloker etkisi yoktur.

Eliminasyon:

Metoprololün yaklaşık %5'i değişmemiş olarak idrarla, geri kalanı ise metabolitleri şeklinde atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Metoprolol klinik açıdan çok geniş kapsamlı test edilmiştir. İlgili bilgiler Kısa Ürün Bilgisinin diğer bölümlerinde mevcuttur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH 101
Metilselüloz 15 mPa.s
Gliserol
Mısır nişastası
Etilselüloz 100 mPa.s
Magnezyum stearat
Isopropanol
Aseton
Hidroksi propilmetilselüloz
Mikrokristalin selüloz
Magrogol stearat 40
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20, 30 ve 90 tabletlik PVC/PE/PVDC/Al blister ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ : Actavis Group PTC ehf./İZLANDA adına
Actavis İlaçları A.Ş.
Gültepe Mah. Polat İş Merkezi 34394 Levent-Şişli / İSTANBUL
Tel: (0212) 316 67 00
Faks: (0212) 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI
131/99

9. İLK RUHSAT/RUHSATIN YENİLENME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 23.09.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-