

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROBLOK 100 mg film kaplı tablet

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Metoprolol tartarat100 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

PROBLOK 100 mg Film Kaplı Tablet, beyaz, bikonveks, bir yüzü çentikli yuvarlak film kaplı tabletler

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.
- Anjina pectoris: Uzun süreli profilaksi için. Gerekğinde akut krizleri yatıştırmak için nitrogliserin kullanılmalıdır.
- Supraventriküler ve ventriküller aritmileri içeren kardiyak taşikardimi
- Teyit edilmiş veya şüpheli miyokard enfarktüsü, miyokard enfarktüsünden 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:

Dozaj her bir hastanın şartlarına adapte edilmelidir.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde aşağıdaki dozlarda kullanılır:

Hipertansiyon:

Günlük oral doz 100-200 mg, sabah tek doz halinde veya ikiye bölünmüş dozlar halinde (sabah ve akşam) alınır. Gerekirse ek olarak bir diğer antihipertansif verilebilir.

Angina pectoris:

Günlük oral doz 100-200 mg ikiye bölünmüş dozlar halinde alınır. Gerekğinde günlük doz 400 mg'a kadar yükseltilebilir.

Kardiyak taşiaritmi:

Günlük doz 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 PROBLOK Tablet ile yapılır. Günlük doz 200 mg'dır, iki eşit doza bölünerek verilir. Tedavi en az 3 ay sürdürülmelidir.

Hipertiroidizm:

Günlük oral doz 150-200 mg (400 mg'a kadar yükseltilebilir) 3-4 bölünmüş dozlar halinde alınır.

Palpitasyonlu fonksiyonel kalp hastalıkları:

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

Migrenin önlenmesi:

Günlük oral doz 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:

Oral tedavi için, film kaplı tabletler çiğnenmeksizin bir bardak su ile yutulmalıdır.

PROBLOK her zaman öğünlerle standart bir şekilde alınmalıdır. Eğer hekim hastadan PROBLOK'u kahvaltıdan önce ya da kahvaltıyla birlikte almasını isterse, bu durumda hasta tedavi boyunca PROBLOK'u aynı takvimi takip ederek almaya devam etmelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda PROBLOK için doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda PROBLOK kan düzeyleri dikkate değer oranda artabilir. Dolayısıyla PROBLOK dikkatli bir şekilde düşük dozlarda başlatılmalı ve klinik yanıtı göre aşamalı doz titrasyonu yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PROBLOK'un içeriğindeki metoprolol tartaratın pediyatrik hastalarda güvenliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Pediyatrik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon (>65 yaş):

Geriatrik hastalarda PROBLOK için doz ayarlaması gerekli değildir fakat artmış advers olay olasılığı nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Kardiyojenik şok
- Hasta sinüs sendromu (kalıcı kalp pili olmaması koşuluyla)
- İkinci veya üçüncü derece AV-blok
- Dekompanse kalp yetmezliği
- 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.
- Şiddetli bronşiyal astımı veya şiddetli bronkospazm öyküsü olan hastalar
- Metabolik asidoz
- Tedavi edilmemiş feokromasitoma (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Gangren tehlikesinin söz konusu olduğu şiddetli periferik vasküler hastalığı.
- Ürünün etkin maddesine, 6.1.'de belirtilen herhangi bir bileşenine veya diğer beta blokörlere karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Beta blokörler ile tedavi edilen hastalara verapamil türü kalsiyum kanal blokörlerinin 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.

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

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

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

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

Beta blokörler ile tedavi anafilaktik reaksiyon tedavisini zorlaştırır. Normal dozda adrenalin tedavisi her zaman beklenen terapötik etkiyi doğurmaz. Feokromositoma hastasına PROBLOK verildiğinde, bir alfa blokör ile tedavi önerilmelidir.

PROBLOK dahil beta-blokörler tedavi edilmemiş olan konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Öncelikle bu durum stabilize edilmelidir.

Akut miyokart enfarktüsü ve stabil olmayan angina pectoris ile ilişkili semptomatik kalp yetmezliği olan hastalar, kalp yetmezliği endikasyonunun bulunduğu çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu koşullarla ilişkili akut miyokard enfarktüsünün tedavisi için etkinlik/güvenlilik bu sebeple dokümente 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 PROBLOK tedavisi özellikle iskemik hastalığı olan hastalarda aniden kesilmemelidir. Mümkün olduğunca PROBLOK 10 günlük bir periyotta kademeli olarak kesilmeli, dozlar son 6 günde 25 mg'a azaltılmalıdır. Kesme sırasında hasta yakın gözlem altında tutulmalı ve gerektiğinde replasman tedavisi başlatılmalıdır. Angina pectorisin ağırlaşmasını önlemek için, dozaj kademeli olarak 1-3 haftada azaltılmalı ve gerekirse aynı zamanda replasman tedavisine başlanmalıdır.

Ameliyattan önce anestezi uzmanı, hastanın PROBLOK aldığına dair bilgilendirilmelidir. Ameliyat edilen hastalarda beta blokör tedavisinin kesilmesi önerilmemektedir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere bradikardi, hipotansiyon ve inme ile ilişkilendirildiğinden, kalp ameliyatı dışındaki cerrahi prosedürler uygulanan hastalara yüksek doz metoprololün akut uygulamasından kaçınılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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, PROBLOK ile tedavi edilen hastalarda PROBLOK dozu azaltılmalıdır.

PROBLOK ile tedavide aşağıdaki kombinasyonlardan kaçınılmalıdır:

Barbiturik 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 blokörler AV-ileti ve sinüs düğümü fonksiyonu üzerinde aditif inhibitör etkiye sahiptir.

Aşağıda belirtilen kombinasyonlarda PROBLOK dozunun ayarlanması gerekebilir:

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

Antiaritmikler sınıf I: Sınıf I antiaritmiklerin ve beta blokörlerin 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 ileti bozukluğunda kullanılmamalıdır. Etkileşim disopiramid ile yapılan çalışma ile belgelenmiştir.

Steroid olmayan antienflamatuvar/antiromatizmal ilaçlar: NSAID-antiflojistik ilaçların, beta blokörlerin 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 blokörler ile birlikte dijital glikozidler, atrioventriküler iletim süresini artırabilir ve bradikardiyi tetikleyebilir.

Difenhidramin: Difenhidramin, hızlı hidroksilasyon olan bireylerde CYP2D6 aracılığıyla metoprololün alfa-hidroksimetoprolole dönüşümü klerensini azaltır (2.5 kat). Böylece metoprololün etkisi artar. Difenhidramin diğer CYP2D6 substratlarının metabolizmasını inhibe edebilir.

Diltiazem: Diltiazem ve beta blokörlerin 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 blokör (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 blokörlerin 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 blokörler 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 blokör etkisini belirgin derecede arttırır. Benzer etkileşim aynı enzimle (sitokrom CYP2D6) metabolize olan diğer beta blokörlerle de görülebilir.

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

Rifampisin: Rifampisin metoprololün metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeyini düşürür.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü ile ilgili bulgular mevcut değildir.

Hamilelikte kullanımıyla ilgili detaylı bilgi Gebelik dönemi kısmında bulunmaktadır.

Gebelik dönemi:

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

Genel olarak beta blokörler büyüme geriliği, intrauterin ölüm, düşük ve erken doğum ile ilişkilendirilmiş plasental perfüzyonu azaltırlar. Bu nedenle metoprolol ile tedavi edilen hamile kadınlarda maternofetal gözlem yapılması önerilmektedir.

Metoprolol kullanımı gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Beta reseptör blokörleri 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, annenin plazmasında bulunan miktarın yaklaşık üç katı olarak anne sütünde konsantre şekilde bulunmaktadır.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROBLOK 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.

İstenmeyen etkiler, görülme sıklığı ve Sistem Organ Sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

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 lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Trombositopeni

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Depresyon, somnolans veya uykusuzluk, kâbus görme

Seyrek: Sinirlilik, anksiyete, amnezi/hafıza zayıflığı, konfüzyon, halüsinasyon

Bilinmiyor: Konsantrasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi,

Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları, parestezi

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, palpasyon

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 gangren

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Fiziksel olarak aktif olunduğunda nefes darlığı

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

Hepatobiliyer hastalıklar:

Seyrek: Transaminazlarda artış

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Psoriasisde ağırlaşma, fotosensitivite reaksiyonları, aşırı terleme, saç dökülmesi

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Seyrek: Geri dönüşümlü libido bozuklukları

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor: Artralji, kas krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Kilo artışı, ödem

*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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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 aşımında en önemli belirtiler 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 sendromdur. Beraberinde alkol, antihipertansif, kinidin veya barbituratların alınması hastanın durumunu kötüleştirebilir. Doz aşımının ilk belirtileri ilaç alındıktan sonra 20 dakika-2 saat içinde görülmektedir.

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. Bronkospazma görüldüğünde, terbutalin (enjeksiyon veya inhalasyon şeklinde) verilebilir. Semptomatik tedavi uygulanır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Selektif beta-blokör

ATC kodu: C07A B02

Metoprolol beta1-selektif beta-blokördür kalpteki beta1 reseptörlerini periferik damarlar ve bronşlardaki beta2-reseptörlerini bloke etmek için gereken dozlardan daha düşük dozlarda bloke eder. PROBLOK'un selektivitesi doza bağlıdır.

Metoprololün beta stimule edici etkisi yoktur ve membran stimule edici etkisi çok düşüktür. Beta reseptör blokörlerin 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 blokörlere göre daha az kontraksiyona neden olur. Metoprololün bu özelliği, bronşiyal astım ya da ilerlemiş obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda beta2-agonistleri ile birlikte tedavi olanağı sağlar.

Metoprolol, insülin salgılanmasını ve karbonhidrat metabolizmasını selektif olmayan beta-blokörlerden daha az etkiler, bu nedenlerle diabetes mellitus hastalarında da kullanılabilir. Metoprolol, selektif olmayan beta blokörlere göre hipoglisemideki taşikardi gibi, kardiyovasküler yanıtları daha az etkiler ve kan şekerinin normal düzeye dönmesi daha hızlıdır.

PROBLOK, 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.

Pediyatrik Popülasyon

Esansiyel hipertansiyonu olan 6 ve 16 yaş arasındaki 144 hastayla yapılan dört haftalık bir çalışmada, 1.0 ve 2.0 mg / kg dozunda PROBLOK, plasebo-düzeltilmiş sistolik kan basıncını 4-6 mm Hg düşürdü. Diastolik kan basıncı daha yüksek doz için 5mmHg plasebo-düzeltilmiş düşüş ve 0.2, 1.0 ve 2.0 mg/kg için doza bağlı düşüş göstermiştir. Tanner ölçeği (ergenlik dönemi fiziksel gelişimi), ırk veya yaşlar arasında farkedilebilen farklar yoktur.

Metoprolol orta dereceli/şiddetli hipertansiyonu olan erkeklerde kardiyovasküler sebepli ölüm riskini azaltır. Elektrolit dengesinde bir bozulmaya yol açmamaktadır.

Metoprolol ile taşiaritmilerde sempatotitik 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 enfarktüsünden sonraki ani ölüm riskini azaltır.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrası emilim tamamlanır ve madde tüm gastrointestinal kanal boyunca ve kolonda absorbe olur. Doruk plazma konsantrasyonlarına dozlamadan 1.5 - 2 saat sonra ulaşılır. Metoprololun yoğun ilk geçiş metabolizması nedeniyle, tek bir oral dozun biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir. Eşzamanlı gıda alımı biyoyararlanımı yaklaşık %20-40 oranında artırabilir.

Dağılım:

Metoprolol hızla ve kapsamlı 3,2 ila 5,6 L/kg dağılım hacminde dağılır. Normal metabolizmaya sahip kişilerde kararlı durumda görünür dağılım hacmi (V_{ss}) (4,84 L/kg) zayıf metabolizmaya sahip kişilerden (2,83 L/kg) nispeten daha yüksektir. 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. Metoprolol önemli bir P-glikoprotein substratı değildir; bu durum metoprolol farmakokinetiğindeki bireyler arası değişkenliğin büyük oranda CYP2D6 metabolizmasından kaynaklanabileceğine işaret etmektedir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Çocuklarda ve genç erişkinlerde (6-17 yaş) metoprololün farmakokinetiği yetişkinlere benzer. Oral olarak verilen metoprolol klirensi (CL / F), vücut ağırlığı ile doğrusal bir ilişkide artmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

6.FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Avicel pH101 (mikrokristalin selüloz)

Avicel pH102 (mikrokristalin selüloz)

Magnezyum stearat
Aerosil 200 (koloidal slika)
PVP K-90 (povidon)
Primojel (sodyum nişasta glikolat)

Film kaplama:

Instacoat Universal White
- Hidroksi propil metil selüloz
- Gliserin
- Talk
- Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al/PVC blisterde, 20 film kaplı tablet

6.6 Beşerî 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

Terra İlaç ve Kimya San. ve Tic. A.Ş.
İnkilap Mah. Oruçbey Sk. Tek Merve Plaza Blok No: 2-8
İç Kapı No: 21 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

194/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.1999
Ruhsat yenileme tarihi: 31.01.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../.....