

1. Denominazione del medicinale

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: metoprololo tartrato 100 mg.

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: metoprololo tartrato 200 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compresse rivestite con film

Compresse a rilascio prolungato

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Iipertensione arteriosa: sia in monoterapia che associato ad altri farmaci antipertensivi, per esempio diuretici, vasodilatatori periferici o ACE inibitori.

Angina pectoris: profilassi a lungo termine. Per alleviare le crisi acute, si dovrà usare, se necessario, la nitroglicerina.

Infarto miocardico conclamato o sospetto, come prevenzione secondaria dopo l'infarto miocardico.

Turbe cardiache funzionali con palpitazioni.

Prevenzione dell'emicrania.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Popolazione generale

Si consiglia di individualizzare la posologia e di seguire il seguente schema posologico.

Iipertensione arteriosa

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film: 100-200 mg al giorno, sia come somministrazione singola, al mattino, che in 2 dosi frazionate (mattina e sera).

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato: 1 compressa al mattino.

Angina pectoris

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film: 100-200 mg al giorno, in 2 dosi frazionate. Se necessario, il dosaggio può essere elevato a 400 mg.

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato: 1 compressa al mattino

Infarto miocardico

Fase acuta: il dosaggio raccomandato può essere adattato sulla base dello stato emodinamico del paziente.

Terapia di mantenimento: la dose orale di mantenimento è 200 mg al giorno, in due dosi frazionate. Il trattamento va continuato per almeno 3 mesi.

Turbe cardiache funzionali con palpitations e prevenzione dell'emicrania

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film: 100 mg al giorno, in somministrazione unica al mattino; se necessario, il dosaggio giornaliero può essere elevato a 200 mg, somministrati in due dosi frazionate (mattino e sera).

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato: 1 compressa, in somministrazione unica al mattino.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi pediatrici. Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Lopresor nei pazienti pediatrici.

Insufficienza renale

Non sono richiesti aggiustamenti posologici di *Lopresor* in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Insufficienza epatica

I livelli ematici di metoprololo possono aumentare sostanzialmente in pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Pertanto, *Lopresor 100 mg compresse rivestite con film* o *Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato* devono essere somministrati iniziando con basse dosi e aumentando le dosi con cautela in accordo con la risposta clinica (vedere sezioni 4.4 e 5.2).

Anziani (> 65 anni)

Non sono richiesti aggiustamenti posologici di Lopresor nei pazienti anziani, ma il farmaco deve essere somministrato con cautela a causa della maggior probabilità di eventi avversi. In particolare, è opportuno monitorare tali pazienti per una riduzione eccessiva della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca (vedere sezione 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse non devono essere masticate e devono essere assunte con un bicchiere d'acqua.

Lopresor dovrebbe sempre essere assunto in relazione regolare rispetto ai pasti. Se il medico consiglia il paziente di assumere Lopresor o prima della colazione o durante questa, il paziente dovrebbe continuare ad assumere Lopresor con lo stesso schema

per la durata del trattamento.

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato può essere assunto a stomaco pieno o vuoto, preferibilmente al mattino.

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film deve essere assunto a stomaco vuoto.

4.3

Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo, ai farmaci ad esso correlati, o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
 - ipersensibilità ad altri betabloccanti (può verificarsi sensibilità crociata tra betabloccanti);
 - blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado;
 - insufficienza cardiaca scompensata, bradicardia sinusale clinicamente rilevante (frequenza cardiaca inferiore a 45-50 battiti/minuto);
 - sindrome del nodo del seno;
 - gravi disturbi del circolo periferico arterioso;
 - shock cardiogeno;
 - feocromocitoma non trattato (vedere sezione 4.4);
 - ipotensione;
- grave asma bronchiale o storia di grave broncospasmo.
- L'uso di Lopresor è controindicato in pazienti infartuati con frequenza cardiaca inferiore a 45-50 battiti/minuto, intervallo P-R superiore a 0,24 secondi, pressione sistolica inferiore a 100 mmHg e/o grave insufficienza cardiaca.

4.4

Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego

Affezioni broncospastiche

Generalmente i betabloccanti, incluso Lopresor, non devono essere somministrati a pazienti con affezioni broncospastiche. Tuttavia, grazie alla relativa cardioselettività del metoprololo, Lopresor può essere somministrato con cautela a pazienti con malattie broncospastiche lievi o moderate nei casi in cui altri farmaci adatti non sono tollerati o si sono dimostrati inefficaci.

Poiché, tuttavia, la β_1 -selezione non è assoluta, si deve somministrare contemporaneamente un β_2 -agonista ed usare la minima dose possibile di Lopresor.

Lopresor è controindicato in caso di asma bronchiale grave e nei pazienti con storia di grave broncospasmo (vedere sezione 4.3)

Pazienti diabetici

Lopresor deve essere usato con cautela in pazienti con diabete mellito, specialmente in quelli trattati con insulina o con ipoglicemizzanti orali (vedere sezione 4.5). I pazienti diabetici devono essere avvisati del fatto che i betabloccanti, incluso Lopresor, possono mascherare la tachicardia da ipoglicemia; comunque, altre manifestazioni dell'ipoglicemia, quali capogiri e sudorazione, possono non essere

soppresse in maniera significativa e la sudorazione può anche essere aumentata.

Apparato cardiovascolare

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia non trattata (vedere sezione 4.3) i betabloccanti, incluso Lopresor, non devono essere usati. L'impiego di un betabloccante può essere preso in considerazione solo dopo aver adeguatamente trattato e stabilizzato lo scompenso.

A causa del loro effetto negativo sulla conduzione atrioventricolare i betabloccanti, incluso Lopresor, devono essere usati, con cautela, solo nei pazienti con blocco atrioventricolare di primo grado (vedere sezione 4.3). Se il paziente manifesta bradicardia progressiva (frequenza cardiaca inferiore a 50-55 battiti/minuto), il dosaggio deve essere ridotto gradualmente o il trattamento sospeso (vedere sezione 4.3).

Disturbi circolatori periferici

Lopresor deve essere usato con cautela in pazienti con disturbi circolatori periferici arteriosi (per es., malattia o fenomeno di Raynaud, *claudicatio intermittens*), in quanto il trattamento con betabloccanti può aggravare tali condizioni (vedere sezione 4.3).

Feocromocitoma

In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, Lopresor deve essere somministrato sempre in associazione ad un alfabloccante e solo dopo che il trattamento con l'alfabloccante sia stato iniziato (vedere sezione 4.3).

Anestesia e Interventi chirurgici

La terapia cronica con beta-bloccanti non dovrebbe essere routinariamente sospesa prima di interventi chirurgici maggiori. La ridotta capacità del cuore di rispondere ad una stimolazione adrenergica può aumentare i rischi dell'anestesia generale e delle procedure chirurgiche. Prima di eventuali operazioni chirurgiche che richiedano anestesia generale, l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con un betabloccante. Deve essere utilizzato un anestetico con il minor effetto cardiodepressivo possibile (vedere sezione 4.5). Se si pensa sia necessaria la sospensione del betabloccante, incluso Lopresor, prima dell'intervento chirurgico, la sospensione deve avvenire gradualmente e completarsi circa 48 ore prima dell'anestesia generale.

Interruzione brusca del trattamento

E' da evitare la brusca interruzione del trattamento con Lopresor, specialmente nei pazienti con malattie cardiache ischemiche. Per prevenire una esacerbazione dell'angina pectoris, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente in un periodo di 1-3 settimane e, se necessario, deve essere contemporaneamente iniziata una terapia di sostituzione. Durante la sospensione il paziente va mantenuto sotto stretta

sorveglianza medica.

Reazioni anafilattiche

Nei pazienti che assumono betabloccanti le reazioni anafilattiche causate da altri agenti possono essere particolarmente severe e resistere alle normali dosi di adrenalina. Quando possibile, si deve evitare l'uso di betabloccanti, incluso Lopresor, nei pazienti ad aumentato rischio di anafilassi.

Angina di Prinzmetal

I betabloccanti possono aumentare il numero e la durata degli attacchi di angina nei pazienti con angina di Prinzmetal (una variante dell'angina pectoris). Beta₁ bloccanti relativamente selettivi, come Lopresor, possono essere utilizzati in tali pazienti, ma solo con estrema cautela.

Tireotossicosi

I betabloccanti mascherano alcuni dei sintomi clinici della tireotossicosi. Pertanto, quando Lopresor venga somministrato a pazienti con tireotossicosi accertata o sospetta, si deve monitorare attentamente sia la funzionalità tiroidea, sia quella cardiaca.

Sindrome oculomucocutanea

La sindrome oculomucocutanea nella sua variante completa, non è stata segnalata con Lopresor. Comunque, manifestazioni parziali di tale sindrome (occhi secchi e/o, occasionalmente, rash cutaneo) sono state descritte anche con Lopresor. Nella maggior parte dei casi i sintomi scomparivano con la sospensione del trattamento con Lopresor. I pazienti devono essere osservati attentamente per potenziali effetti a livello oculare. Se si verificano tali effetti, si deve considerare l'opportunità di sospendere Lopresor.

Calcioantagonisti (uso orale ed endovenoso)

I pazienti in terapia orale con un calcioantagonista del tipo verapamil in associazione con Lopresor devono essere attentamente monitorati. Inoltre, i calcioantagonisti del tipo verapamil (fenilalchilamine) non devono essere somministrati per via endovenosa in pazienti in trattamento con Lopresor a causa del rischio di arresto cardiaco in questa situazione (vedere sezione 4.5).

Insufficienza epatica

Il metoprololo subisce un significativo metabolismo epatico di primo passaggio e viene eliminato principalmente tramite il metabolismo epatico (vedere sezione 5.2). Pertanto, l'insufficienza epatica può aumentare la biodisponibilità sistemica del metoprololo e ridurne la clearance totale, comportando un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche.

Anziani I pazienti anziani devono essere trattati con cautela. Infatti, una riduzione eccessiva della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca possono determinare

una inadeguata irrorazione ematica degli organi vitali.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per singola dose, cioè può essere considerato essenzialmente privo di sodio.

4.5

Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Interazioni con farmaci il cui uso concomitante non è raccomandato

I seguenti farmaci possono aumentare gli effetti o le concentrazioni plasmatiche di metoprololo

Calcio antagonisti (uso endovenoso)

I calcio antagonisti del tipo verapamil e diltiazem possono potenziare gli effetti depressivi dei beta-bloccanti sulla pressione arteriosa, la frequenza e la contrattilità cardiaca e la conduzione atrioventricolare. I calcio antagonisti del tipo verapamil (fenilalchilamine) non devono essere somministrati per via endovenosa a pazienti in terapia con Lopresor, in quanto esiste il rischio di arresto cardiaco.

Interazioni da prendere in considerazione

Effetti di altri farmaci su metoprololo

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto di Lopresor e degli altri farmaci antipertensivi sulla pressione arteriosa è generalmente additivo. I pazienti in trattamento contemporaneo con farmaci che provocano una deplezione delle catecolamine, altri beta-bloccanti (anche in forma di gocce oftalmiche), o inibitori delle monoaminossidasi (MAO) devono essere mantenuti sotto sorveglianza. Inoltre, una significativa ipertensione può teoricamente verificarsi fino a 14 giorni dopo la sospensione della somministrazione concomitante di un inibitore irreversibile delle MAO.

Calcio antagonisti (uso orale)

La somministrazione concomitante di un beta-bloccante con un calcio antagonista può determinare una riduzione additiva della contrattilità miocardica dovuta ad effetti inotropo e cronotropo negativi. I pazienti in terapia orale con un calcio antagonista del tipo verapamil in associazione con Lopresor devono essere attentamente monitorati.

Antiaritmici

I beta-bloccanti possono potenziare l'effetto inotropo negativo degli antiaritmici ed il loro effetto sul tempo di conduzione atriale. In particolare, in pazienti con preesistente disfunzione del nodo del seno, la somministrazione concomitante di amiodarone può determinare effetti elettrofisiologici additivi che comprendono bradicardia, arresto sinusale e blocco atrioventricolare. Antiaritmici come chinidina,

tocainide, procainamide, ajmalina, amiodarone, flecainide e disopiramide possono potenziare l'effetto di *Lopresor* sulla frequenza cardiaca e la conduzione atrioventricolare.

Nitroglicerina

La nitroglicerina può aumentare l'effetto ipotensivo di *Lopresor*.

Anestetici generali

Alcuni anestetici per inalazione possono aumentare l'effetto cardiodepressivo dei beta-bloccanti (vedere sezione 4.4).

Inibitori del CYP2D6

I forti inibitori di questo enzima possono aumentare la concentrazione plasmatica del metoprololo. La forte inibizione del CYP2D6 determinerebbe una variazione del fenotipo in scarso metabolizzatore (vedere sezione 5.2.). Si deve impiegare prudenza quando il metoprololo sia somministrato in concomitanza ad inibitori potenti del CYP2D6. Potenti inibitori conosciuti del CYP2D6, clinicamente significativi, sono gli antidepressivi come fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropione, clomipramina, desipramina; antipsicotici come clorpromazina, flufenazina, aloperidolo, tioridazina; antiaritmici come chinidina o propafenone; antiretrovirali come ritonavir; antiistaminici come difenidramina; antimalarici come idrossiclorochina o chinidina; antimicotici come terbinafina

Idralazina

La somministrazione concomitante di idralazina può inibire il metabolismo pre-sistematico di metoprololo comportando aumento della concentrazione di metoprololo.

Glicosidi digitalici

L'uso contemporaneo di glicosidi digitalici può provocare una eccessiva bradicardia e/o un prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare. Si raccomanda il monitoraggio della frequenza cardiaca e dell'intervallo PR all'ECG.

Simpaticomimetici

La somministrazione concomitante con un beta-bloccante di sostanze ad attività simpaticomimetica, come adrenalina, noradrenalina, isoprenalina, efedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina e derivati xantinici contenuti nei prodotti antitosse o nelle gocce nasali e oftalmiche, può aumentare la risposta pressoria determinando ipertensione per inibizione reciproca degli effetti terapeutici. Ciò è meno probabile con dosi terapeutiche di farmaci β_1 -selettivi che con beta-bloccanti non cardioselettivi.

Antiinfiammatori non steroidei

La somministrazione concomitante di farmaci antiinfiammatori non steroidei, inclusi gli inibitori della COX-2, con un beta-bloccante può diminuire l'effetto antipertensivo del metoprololo come possibile risultato dell'inibizione della sintesi renale delle

prostaglandine e della ritenzione idrica e di sodio causata dai farmaci antiinfiammatori non steroidei.

Induttori degli enzimi epatici

Gli induttori enzimatici possono influire sui livelli plasmatici del metoprololo. Per esempio, la concentrazione plasmatica del metoprololo viene abbassata dalla rifampicina.

Effetti del metoprololo su altri farmaci

Medicinali antiadrenergici

L'effetto antiipertensivo dei bloccanti alfa-adrenergici come guanetidina, betanidina, reserpina, alfa-metildopa o clonidina può essere potenziato dai beta-bloccanti. I bloccanti beta-adrenergici possono anche potenziare l'effetto ipotensivo posturale della prima somministrazione di prazosin, probabilmente prevenendo la tachicardia riflessa. Al contrario, i bloccanti beta-adrenergici possono anche potenziare la risposta ipertensiva alla sospensione della clonidina come nei pazienti che assumono in concomitanza clonidina e beta-bloccanti. Se un paziente è trattato contemporaneamente con clonidina e Lopresor ed il trattamento con clonidina deve essere interrotto, la terapia con Lopresor va sospesa parecchi giorni prima della clonidina.

Antidiabetici e insulina

I beta-bloccanti possono interferire con la risposta emodinamica usuale all'ipoglicemia e determinare un aumento della pressione arteriosa associata a bradicardia severa. Nei pazienti diabetici che usano insulina il trattamento con beta-bloccanti può essere associato ad episodi di ipoglicemia più pronunciata o prolungata. I betabloccanti possono anche antagonizzare l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree. Il rischio di questi effetti è minore con un farmaco β_1 -selettivo come Lopresor che con beta-bloccanti non cardioselettivi. Comunque, i pazienti diabetici in trattamento con Lopresor devono essere attentamente sorvegliati per assicurare il controllo del diabete (vedere sezione 4.4).

Lidocaina (xilocaina)

Il metoprololo può ridurre la clearance della lidocaina, causando un aumento degli effetti della lidocaina stessa.

Prazosina

L'ipotensione posturale acuta che può far seguito alla prima somministrazione di prazosina può essere accentuata nei pazienti già trattati con un beta-bloccante, inclusi Lopresor 100 mg compresse rivestite con film o Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato.

Alcaloidi della segale cornuta

La somministrazione concomitante con i beta-bloccanti può aumentare l'azione

vasocostrittiva degli alcaloidi della segale cornuta.

Dipiridamolo

In generale, la somministrazione di un beta-bloccante dovrebbe essere sospesa prima di un test al dipiridamolo, monitorando attentamente la frequenza cardiaca dopo l'iniezione di dipiridamolo.

Alcool

Il metoprololo può modificare i parametri farmacocinetici dell'alcool.

4.6

Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza Esistono solo dati limitati sull'impiego di metoprololo in donne in gravidanza. L'esperienza con metoprololo nel primo trimestre di gravidanza è limitata, ma non sono state segnalate ad oggi malformazioni attribuibili al metoprololo. Comunque, i beta-bloccanti possono ridurre la perfusione placentare. Studi animali limitati non indicano effetti diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3). Il rischio materno-fetale è sconosciuto.

Per quanto sopra, Lopresor deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se esiste la chiara necessità. In caso di trattamento con Lopresor durante la gravidanza, deve essere utilizzata la dose più bassa possibile e la terapia deve essere sospesa almeno 2 o 3 giorni prima del parto, per evitare un aumento della contrattilità uterina e gli effetti del betablocco nel nascituro (per es. bradicardia, ipoglicemia).

Allattamento al seno

Piccole quantità di metoprololo vengono escrete nel latte materno: a dosi terapeutiche un lattante che assuma 1 l di latte materno al giorno riceverebbe una dose di metoprololo inferiore a 1 mg. Tuttavia durante l'allattamento è opportuno tenere sotto stretto controllo il neonato per manifestazioni e sintomi di betablocco.

Fertilità

Gli effetti di Lopresor sulla fertilità umana non sono stati studiati.

Il metoprololo tartrato ha manifestato effetti sulla spermatogenesi del ratto a dosaggi terapeutici, ma non vi sono effetti sulla percentuale di concepimento a dosi molto più alte in studi animali di fertilità (vedere sezione 5.3).

4.7

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

Durante il trattamento con Lopresor possono verificarsi capogiri, affaticamento o disturbi visivi (vedere sezione 4.8) che possono interferire negativamente sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

4.8

Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono elencate per classe di organi e sistemi MedDRA. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, con la reazione più frequente citata per prima. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità

decrescente. Inoltre, la corrispondente categoria di frequenza per ciascuna reazione avversa è basata sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$).

Disturbi del sangue e del sistema linfatico

Molto rari: trombocitopenia.

Disturbi psichiatrici

Rari: depressione, incubi.

Molto rari: disturbi della personalità, allucinazioni

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: capogiri, cefalea.

Rari: ridotto livello di coscienza, sonnolenza o insonnia, parestesie.

Disturbi oculari

Molto rari: riduzione della vista (es. visione offuscata), irritazione, secchezza oculare.

Disturbi dell'orecchio e del labirinto

Molto rari: tinnito, disturbi uditivi¹ (es. ipoacusia o sordità)

Disturbi cardiaci

Comuni: bradicardia.

Rari: insufficienza cardiaca, aritmie cardiache, palpitazioni.

Molto rari: turbe della conduzione, dolore toracico.

Disturbi vascolari

Comuni: ipotensione ortostatica (occasionalmente con sincope).

Rari: edema, fenomeno di Raynaud.

Molto rari: gangrena²

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Comuni: dispnea da sforzo.

Rari: broncospasmo³.

Molto rari: rinite.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea, vomito, dolore addominale.

Rari: diarrea, stipsi.

Molto rari: secchezza della mucosa orale, fibrosi retroperitoneale⁴

Disturbi epatobiliari

Molto rari: epatite.

Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo

Rari: rash (in forma di orticaria, lesioni cutanee psoriasiformi e distrofiche).

Molto rari: reazioni di fotosensibilità, iperidrosi, alopecia, peggioramento della psoriasi.

Disturbi del tessuto connettivo e muscoloscheletrico

Rari: crampi muscolari

Molto rari: artrite.

Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella

Molto rari: disfunzione erektili, turbe della libido, malattia di Peyronie⁴.

Disturbi generali e a livello del sito di somministrazione

Comuni: affaticamento

Esami diagnostici

Molto rari: aumento ponderale, anomalie nei test di funzionalità epatica.

¹ In dosi superiori a quelle raccomandate;

² In pazienti con preesistenti malattie circolatorie periferiche;

³ può verificarsi in pazienti senza storia di malattia polmonare ostruttiva;

⁴ la relazione con Lopresor non è stata definitivamente stabilita.

Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e di letteratura (frequenza non nota)

Le seguenti reazioni avverse sono state ricavate dall'esperienza post-marketing di Lopresor 100 mg compresse rivestite con film o Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato, mediante segnalazioni spontanee e di letteratura. Poiché queste reazioni sono state riferite volontariamente da una popolazione di dimensioni non conosciute e sono soggette a fattori di confusione, non è possibile stimare in maniera attendibile la loro frequenza che è, pertanto, definita come "non nota".

Le reazioni avverse sono elencate per classe di organi e sistemi MedDRA. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Disturbi del sistema nervoso

Stato confusionale

Esami diagnostici

Ipertrigliceridemia, HDL ridotte.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9

Sovradosaggio

Segni e sintomi

Un sovradosaggio del farmaco può determinare l'insorgenza di una spiccata

ipotensione, bradicardia sinusale, blocco atrioventricolare, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca, shock cardiogeno, arresto cardiaco, broncospasmo, deterioramento dello stato di coscienza (o anche coma), convulsioni, nausea, vomito, cianosi e morte.

L'assunzione contemporanea di alcool, antipertensivi, chinidina, barbiturici aggrava i segni e i sintomi. Le prime manifestazioni di sovradosaggio insorgono da 20 minuti a 2 ore dopo la somministrazione del farmaco. Gli effetti di un massiccio sovradosaggio possono persistere per parecchi giorni, nonostante il declino delle concentrazioni plasmatiche.

Trattamento

I pazienti con sovradosaggio di betabloccanti devono essere sempre ospedalizzati in modo da monitorare le funzioni vitali (funzionalità cardiaca, emogasanalisi, parametri biochimici). Se opportuno, dovrebbero essere istituite misure di supporto d'emergenza, quali ventilazione artificiale o regolazione della frequenza cardiaca. Anche se apparentemente in buone condizioni, i pazienti che abbiano assunto dosi che provochino un modesto sovradosaggio dovrebbero essere osservati attentamente per almeno 4 ore per evidenziare sintomi di avvelenamento.

In caso di sovradosaggio orale potenzialmente pericoloso per la vita, induzione di vomito o lavanda gastrica (entro 4 ore dall'ingestione di Lopresor) e/o somministrazione di carbone attivo per rimuovere il farmaco dal tratto gastrointestinale. Difficilmente l'emodialisi apporta un utile contributo all'eliminazione del metoprololo.

Altre manifestazioni cliniche di sovradosaggio dovrebbero essere gestite in maniera sintomatica sulla base dei moderni sistemi di terapia intensiva.

Dopo un episodio di sovradosaggio può verificarsi il fenomeno da sospensione di betabloccanti (vedere sezione 4.4).

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: betabloccanti cardioselettivi, non associati

Codice ATC C07AB02

Il metoprololo è un betabloccante cardioselettivo che agisce sui β_1 -recettori adrenergici, prevalentemente localizzati a livello cardiaco, a dosi più basse di quelle che stimolano i β_2 -recettori, situati prevalentemente nei bronchi e nei vasi periferici. Il metoprololo non ha effetto stabilizzante di membrana, nè esplica attività agonista parziale (ISA).

L'effetto stimolante delle catecolamine sul cuore viene ridotto o inibito dal

metoprololo. Questo determina una diminuzione della frequenza, della contrattilità e della gittata cardiache.

Il metoprololo abbassa l'elevata pressione arteriosa sia in orto- che in clinostatismo. Inoltre riduce l'entità degli innalzamenti pressori che si manifestano in risposta all'esercizio fisico. Il trattamento con metoprololo determina un iniziale aumento delle resistenze vascolari periferiche, che nel corso delle terapie a lungo termine si normalizza o anche diminuisce. Come per tutti i betabloccanti, non è completamente noto il meccanismo preciso dell'effetto antipertensivo del metoprololo. Comunque, la riduzione a lungo termine della pressione arteriosa osservata con metoprololo sembra direttamente proporzionale alla graduale riduzione delle resistenze periferiche totali. Nell'angina pectoris il metoprololo riduce frequenza e gravità degli attacchi ischemici ed aumenta la tolleranza allo sforzo. Questi effetti benefici possono essere dovuti ad una ridotta domanda di ossigeno da parte del miocardio, come risultato della ridotta frequenza cardiaca e contrattilità miocardica.

In caso di tachicardia sopraventricolare, fibrillazione atriale o extrasistoli ventricolari o altre aritmie ventricolari, il metoprololo ha un effetto regolatore sulla frequenza cardiaca. La sua azione antiaritmica è dovuta principalmente all'inibizione dell'automatismo del nodo seno-atriale ed al prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare.

Nei pazienti con infarto miocardico conclamato o sospetto, il metoprololo riduce la mortalità. Questo effetto può essere attribuibile ad una diminuzione della frequenza di gravi aritmie ventricolari, nonché alla limitazione delle dimensioni dell'infarto. E' stato dimostrato inoltre che il metoprololo riduce l'incidenza di reinfarto miocardico non fatale.

Grazie al suo effetto betabloccante, il metoprololo è indicato per il trattamento di turbe cardiache funzionali con palpitazioni, per la prevenzione dell'emicrania e per l'uso nell'ipertiroidismo come farmaco supplementare.

Il trattamento a lungo termine con metoprololo può ridurre la sensibilità all'insulina. Comunque, l'interferenza del metoprololo con il rilascio di insulina ed il metabolismo dei carboidrati è inferiore rispetto ai betabloccanti non selettivi.

Negli studi a breve termine, è stato dimostrato che il metoprololo può esercitare un'influenza sui lipidi ematici, causando un aumento dei trigliceridi ed una diminuzione degli acidi grassi liberi; in alcuni casi è stata osservata una piccola diminuzione della frazione HDL, sebbene di minore entità rispetto ai betabloccanti non selettivi. In uno studio a lungo termine, durato alcuni anni, i livelli di colesterolo si sono ridotti.

Gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica indicano che il 30% della massima attività beta-1-adrenorecettore antagonista è essenziale per un minimo effetto

farmacodinamico che è osservato con circa 45 nmol/L di metoprololo nel plasma.

5.2

Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di compresse convenzionali, il metoprololo, viene assorbito rapidamente, in maniera uniforme e quasi completamente lungo il tratto intestinale. L'assorbimento del metoprololo dal *Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato* è più lento, ma la biodisponibilità del metoprololo è simile a quella ottenuta con le compresse convenzionali. Concentrazioni di picco plasmatiche si raggiungono dopo 1,5-2 ore ca. con *Lopresor 100 mg compresse rivestite* e dopo 4-5 ore ca. con *Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato*. Le concentrazioni plasmatiche di metoprololo aumentano in maniera pressoché proporzionale alla dose nel range 50-200 mg.

A causa di una massiccia eliminazione di primo passaggio epatico, solo il 50% circa di una dose singola orale di metoprololo raggiunge la circolazione sistemica. L'entità dell'eliminazione pre-sistemica differisce a livello individuale, a causa di differenze genetiche nel metabolismo ossidativo. Sebbene i profili plasmatici abbiano un'ampia variabilità intersoggettiva, sono ben riproducibili in un singolo individuo.

In seguito a somministrazione ripetuta, la percentuale della dose disponibile a livello sistemico è superiore del 40% ca. di quella ottenuta con dose singola (cioè il 70% ca.). Ciò può essere dovuto ad una parziale saturazione del metabolismo di primo passaggio o ad una clearance ridotta, come risultato di un ridotto flusso ematico epatico. L'ingestione contemporanea di cibo può aumentare del 20-40% ca. la biodisponibilità sistemica di una dose singola orale.

Distribuzione

Il metoprololo viene estensivamente e rapidamente distribuito, con un volume di distribuzione di 3,2-5,6 l/kg. Il volume apparente di distribuzione all'equilibrio (V_{ss}) nei forti metabolizzatori (4,84 L/kg) è relativamente superiore a quello nei deboli metabolizzatori (2,83 L/kg). L'emivita non è dose dipendente e non cambia in caso di somministrazione ripetuta. Il 10% ca. del metoprololo plasmatico è legato alle proteine. Il metoprololo attraversa la placenta e si ritrova nel latte materno (vedere sezione 4.6). Nei pazienti con ipertensione le concentrazioni di metoprololo nel liquido cerebrospinale sono simili a quelle plasmatiche.

Il metoprololo non è un substrato significativo per le P-glicoproteine, suggerendo che la variabilità farmacocinetica inter-individuale del metoprololo sia maggiormente dovuta al metabolismo del CYP2D6.

Metabolismo

Il metoprololo viene largamente metabolizzato dagli enzimi epatici del sistema citocromo P450. Le vie metaboliche principali del metoprololo sono l'alfa-

idrossilazione, l'O-demetilazione e la deaminazione ossidativa. L'alfa-idrossilazione del metoprololo è stereo-selettiva. Il metabolismo ossidativo del metoprololo è controllato geneticamente con un importante contributo dell'isoforma 2D6 del citocromo polimorfico P450. Tuttavia, il metabolismo del metoprololo, dipendente dal citocromo P450 2D6, sembra avere un effetto scarso o nullo sulla sicurezza e sulla tollerabilità del farmaco. Nessun metabolita del metoprololo contribuisce significativamente al suo effetto betabloccante.

Proporzionalità della dose

Il metoprololo mostra un metabolismo pre-sistemico saturabile che, all'aumentare della dose, comporta un aumento non proporzionale dell'esposizione.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione del metoprololo è 3-4 ore; nei soggetti con metabolizzazione lenta può essere 7-9 ore. Dopo somministrazione orale singola di 100 mg di metoprololo la clearance mediana era di 31, 168 e 367 L/h, rispettivamente nei deboli metabolizzatori, nei forti metabolizzatori e nei metabolizzatori ultra rapidi. La clearance renale degli stereoisomeri non mostra stereo-selettività nell'escrezione renale. Circa il 95% di una dose orale viene escreta nell'urina. La quantità di farmaco eliminata in forma immodificata è, nella maggioranza dei soggetti (ad ampia metabolizzazione), inferiore al 5% ca., ma può arrivare al 30% nei soggetti con metabolizzazione lenta.

Effetti del cibo

L'assunzione di cibo sembra aumentare la velocità di assorbimento del metoprololo determinando una concentrazione plasmatica massima leggermente superiore in un tempo inferiore. Tuttavia, ciò non ha significativo impatto sulla clearance o sul tempo a cui si osserva la concentrazione massima (Tmax).

Allo scopo di minimizzare la variabilità intraindividuale dell'effetto, si raccomanda di assumere Lopresor in relazione costante con il cibo (vedere sezione 4.2).

Farmacocinetica in speciali gruppi di pazienti

Pazienti geriatrici

Nella popolazione geriatrica si può osservare una concentrazione plasmatica massima di metoprololo leggermente superiore come risultato di un ridotto metabolismo del farmaco nel paziente anziano associato ad un ridotto flusso ematico nel fegato. Tuttavia, questo aumento non è clinicamente significativo o terapeuticamente rilevante. Il metoprololo non si accumula in seguito a somministrazioni ripetute e non c'è necessità di aggiustamenti di dosaggio nella popolazione anziana.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

La farmacocinetica del metoprololo non è influenzata nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Tuttavia, vi è la possibilità di accumulo di un metabolita meno

attivo in pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 5 mL/min, ma questo accumulo non influenza le proprietà betabloccanti del farmaco.

I pazienti con compromissione della funzionalità renale possono essere usualmente trattati con dosaggi normali.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Poiché il farmaco è principalmente eliminato dal metabolismo epatico, la compromissione della funzionalità epatica può influenzare la farmacocinetica del metoprololo. L'emivita di eliminazione del metoprololo è considerevolmente prolungata, in base alla gravità (fino a 7,2 h), in questi pazienti (vedere sezione 4.2).

Pazienti con anastomosi porta-cava

Pazienti con anastomosi porta-cava, in caso di somministrazione endovenosa, hanno una clearance sistemica di ca. 0,3 l/min e valori di AUC fino a 6 volte maggiori rispetto ai volontari sani.

Pazienti con malattie infiammatorie

Le malattie infiammatorie non influenzano la farmacocinetica del metoprololo.

Pazienti con ipertiroidismo

L'ipertiroidismo può aumentare la clearance pre-sistemica del metoprololo.

Sensibilità etnica

Il metabolismo ossidativo del metoprololo è controllato geneticamente con un importante contributo dell'isoforma 2D6 del citocromo polimorfico P450.

Esistono notevoli differenze etniche nella prevalenza del fenotipo "scarsi metabolizzatori" (PM). Approssimativamente, il 7% dei caucasici e meno dell'1% degli orientali sono PM. Gli scarsi metabolizzatori CYP2D6 presentano concentrazioni plasmatiche di metoprololo molte volte più alte rispetto ai "buoni metabolizzatori" con normale attività del CYP2D6.

Effetti di genere

Non ci sono prove significative che suggeriscono possibili differenze di eliminazione tra popolazione maschile e femminile, non sono necessarie raccomandazioni genere-specifiche relativamente al dosaggio del metoprololo.

5.3

Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

Gli studi di tossicità riproduttiva in topo, ratto e coniglio non hanno evidenziato potenziale teratogeno del metoprololo tartrato. Embriotossicità e/o fetotossicità in ratti e conigli sono state osservate da dosi di 50 mg/kg nei ratti e 25 mg/kg nei conigli, come dimostrato da perdite pre-impianto, riduzione del numero di feti vitali per fattrice e/o riduzione della sopravvivenza neonatale. Alte dosi sono state associate con una certa tossicità materna ed un ritardo della crescita della prole, in utero, come mostrato da un minimo deficit ponderale alla nascita. Il metoprololo tartrato è stato

associato ad effetti avversi reversibili sulla spermatogenesi da dosi orali di 3,5 mg/kg nei ratti, benché altri studi non abbiano mostrato alcun effetto del metoprololo tartrato sulle capacità riproduttive dei ratti maschi.

Mutagenicità

Nel test di Ames, con cellule batteriche, e nelle prove in vivo con cellule somatiche di mammifero o cellule germinali di topo maschio, il metoprololo tartrato è risultato privo di potenziale mutagено/genotossico.

Cancerogenicità

Dopo somministrazione orale di dosi fino a 800 mg/kg per 21-24 mesi, il metoprololo tartrato non era cancerogeno nel topo e nel ratto.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film

Carbossimetilamido sodico A, silice colloidale anidra, magnesio stearato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, olio di ricino poliossidrilato idrogenato, talco, titanio diossido.

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato

Silice colloidale anidra, cellulosa microcristallina, calcio fosfato dibasico diidrato, poliacrilato dispersione 30%, magnesio stearato, gliceril-palmitato stearato, ipromellosa, polisorbato 80, talco, titanio diossido, ferro ossido giallo.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film: conservare a temperatura non superiore a 30°C nella confezione originale.

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato: nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film: Blister atossico di ALU/PVC o ALU/PVC/PVDC.

Astuccio da 30 compresse rivestite con film da 100 mg

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato: Blister atossico di ALU/PVC o ALU/PVC/PVDC

Astuccio da 28 compresse rivestite con film a rilascio prolungato da 200 mg

6.6 Precauzioni particolari per l'uso e la manipolazione

Vedere sezione 4.2. 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

Bruno Farmaceutici S.p.A.

Via delle Ande, 15 – 00144 Roma

8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film

A.I.C. n° 023610013

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato

A.I.C. n° 023610025

9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione

Lopresor 100 mg compresse rivestite con film

Autorizzazione: 23.8.78 Rinnovo: 2010

Lopresor 200 mg compresse a rilascio prolungato

Autorizzazione: 17.2.82 Rinnovo: 2010

10. Data di revisione del testo: