

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metocard 50 mg tabletki
Metocard 100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 50 mg zawiera metoprololu winian (*Metoprololi tartras*) 50 mg.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 40,5 mg.

Tabletka 100 mg zawiera metoprololu winian (*Metoprololi tartras*) 100 mg.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 81 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze
Dławica piersiowa
Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy
Pomocniczo w nadczynności tarczycy

Wczesne rozpoczęcie leczenia metoprololem po przebyciu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego zmniejsza obszar martwicy i ryzyko migotania komór, a także umożliwia zastosowanie mniejszych dawek leków przeciwbólowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie w zależności od jego tolerancji i skuteczności terapeutycznej.

Dawkowanie

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze

Dobowa dawka preparatu Metocard wynosi od 100 do 400 mg, podanych w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Początkowo stosuje się 100 mg na dobę. W zależności od stanu pacjenta i skuteczności leczenia, dawkę dobową można zwiększać w odstępach tygodniowych o 100 mg. Jeśli nie uzyskano zadowalającego efektu leczniczego, można dodatkowo zastosować lek moczopędny lub inny lek obniżający ciśnienie tętnicze krwi.

Dławica piersiowa

Od 50 do 100 mg winianu metoprololu 2 lub 3 razy na dobę.

Zaburzenia rytmu serca

Od 50 do 100 mg winianu metoprololu 2 lub 3 razy na dobę.

W razie potrzeby, dawkę dobową można zwiększyć do 300 mg, którą stosuje się w dawkach podzielonych.

Nadczynność tarczycy

50 mg 4 razy na dobę. Dawkę tę należy zmniejszyć gdy wystąpi eutyreoza.

Po przebyciu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego

Terapia doustna preparatem Metocard powinna rozpocząć się w ciągu 15 minut po ostatniej dożylniej iniekcji metoprololu. Lek należy stosować w dawce 50 mg co 6 godzin przez pierwsze 48 godzin.

Pacjent, który nie tolerował pełnej dawki dożylniej powinien otrzymać połowę zalecanej dawki doustnej.

Zazwyczaj dawka podtrzymująca wynosi 200 mg na dobę stosowana w dawkach podzielonych.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

W zależności od stanu czynności nerek i klinicznej reakcji na leczenie u pacjentów z tej grupy, lekarz może zalecić zmniejszenie dawki metoprololu do najmniejszej dawki dostępnej na rynku. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 12,5 mg 2 razy na dobę lub 25 mg 2 razy na dobę. Zaleca się stosowanie możliwie najniższej dawki początkowej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na winian metoprololu, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.

Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).

Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <50/min).

Zespół chorego węzła zatokowego.

Wstrząs kardiogeny.

Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.

Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg).

Kwasica metaboliczna.

Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B).

Metoprololu nie wolno podawać pacjentom z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego i częstością akcji serca poniżej 45 uderzeń/min, odstępem PQ >0,24 sekundy lub ciśnieniem skurczowym <100 mm Hg.

Ponadto metoprololu nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca i powtarzającym się ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia).

Przeciwwskazane jest (z wyjątkiem oddziały intensywnej opieki medycznej) jednoczesne podawanie dożylnych leków blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwartmycznym (jak dizopiramid).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie narastania bradykardii dawkę preparatu należy zmniejszyć lub odstawić lek stopniowo zmniejszając dawkę.

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości lek należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania dawki odpowiadającej połowie najmniejszej dawki leku (tj. 25 mg). Tę końcową dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje lek beta₂-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę beta₂-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności.

Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii.

Zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego mogą niekiedy ulegać nasileniu podczas leczenia metoprololem (możliwość wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego).

Metoprolol może nasilać objawy chorób naczyń obwodowych z uwagi na działanie hipotensyjne.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania selektywnych beta₁ – adrenolityków u pacjentów z dławicą Prinzmetala.

W przypadku gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z guzem chromochłonnym, należy wcześniej zastosować lek o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuować jego podawanie jednocześnie z metoprololem.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Przed zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne. Ich odstawienie na czas operacji nie jest zalecane.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądaný skutek terapeutyczny u osób leczonych lekami beta-adrenolitycznymi (patrz również punkt 4.5).

Leki beta-adrenolityczne mogą zaostrzać objawy łuszczycy lub powodować jej wystąpienie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Po podaniu leku blokującego zwoje współczulne w skojarzeniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (np. w kroplach do oczu) lub inhibitorami MAO, stan pacjenta należy starannie monitorować.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, bądź z lekami przeciwartmicznymi, należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia ujemnego działania inotropowego lub chronotropowego. Antagonistów wapnia z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne.

Leki przeciwartmiczne I klasy: leki przeciwartmiczne I klasy i preparaty beta-adrenolityczne mają addytywne ujemne działanie inotropowe, które może spowodować poważne hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Należy również unikać jednoczesnego stosowania tych leków w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dizopiramidem.

U pacjentów stosujących leki beta-adrenolityczne, wziewne leki stosowane do znieczulenia ogólnego mogą nasilać bradykardię wywołaną działaniem beta-adrenolityków.

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu, noradrenaliny, adrenaliny lub innych leków sympatykomimetycznych może wystąpić znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu, rezerpiny, alfa-metylodopy, klonidyny, guanfacyny i glikozydów nasercowych może wystąpić wyraźne zmniejszenie częstości akcji serca i przewodzenia w sercu.

W razie konieczności przerwania leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, lek beta-adrenolityczny należy odstawić o kilka dni wcześniej.

Pacjenci stosujący jednocześnie inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. krople do oczu zawierające tymolol) powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Metoprolol może osłabiać objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię. Beta-adrenolityki mogą hamować uwalnianie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu II. Zaleca się regularną kontrolę glikemii i odpowiednie dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Jednoczesne stosowanie z indometacyną lub niektórymi innymi inhibitorami syntezy prostaglandyn może zmniejszać działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych.

Jeżeli w pewnych okolicznościach pacjentowi otrzymującemu leki beta-adrenolityczne poda się adrenalinę, kardioselektywne leki beta-adrenolityczne znacznie słabiej wpływają na kontrolę ciśnienia krwi niż nieselektywne leki beta-adrenolityczne.

Nie należy stosować metoprololu jednocześnie z pochodnymi kwasu barbiturowego.

Skuteczność adrenaliny w leczeniu reakcji anafilaktycznych może być osłabiona u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna zmniejsza, natomiast cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, jak paroksetyna,

fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu.

Działanie hamujące na enzym CYP 2D6 opisywane było również w przypadku amiodaronu i chinidyny (leków przeciwaritmicznych).

Metoprolol może powodować zmniejszenie wydalania innych leków (np. lidokainy).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, lek można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leki beta-adrenolityczne mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu i noworodka. Istnieją także doniesienia o występowaniu hipoglikemii, niedociśnienia, zwiększonej bilirubinemii oraz utrudnionej odpowiedzi na niedotlenienie tkanek u noworodka. Stosowanie metoprololu należy przerwać na 48 do 72 godzin przed planowanym porodem. W przypadku, gdy nie jest to możliwe - noworodka należy obserwować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych).

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Chociaż po stosowaniu leku w dawkach terapeutycznych ryzyko szkodliwego działania na oseska jest niewielkie (z wyjątkiem osób o powolnym metabolizmie), niemowlę karmione piersią należy obserwować w kierunku objawów zablokowania receptorów beta-adrenergicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie, dlatego pacjenci powinni ocenić, jaka jest ich reakcja na lek zanim zaczną prowadzić samochód lub obsługiwać urządzenia mechaniczne w ruchu. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie leku.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mają przeważnie charakter łagodny i przemijający. Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas zastosowania w leczeniu. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia enokrynologiczne				zaostrzenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			depresja, osłabienie koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarne sny	nerwowość, napięcie	zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju)
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, bóle głowy	parestezje		
				zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia oka		zaburzenia równowagi (połączone z omdleniem)			szumy uszne, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca		bradykardia, kołatanie serca	przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przedsercowej	czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia w sercu	

Zaburzenia naczyń		wyraźne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem	zimne dłonie i stopy		martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli	nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia	wymioty	suchość w ustach	zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (pokrzywka łuszczyco-podobna i dystroficzne zmiany skórne), zwiększona potliwość	wypadanie włosów	reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczyco-podobne zmiany na skórze
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			kurcze mięśni		bóle stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja i inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie		obrzęki		
---	-----------	--	---------	--	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu }
 e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Przedawkowanie metoprololu może powodować ciężkie niedociśnienie, znaczne zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, utratę przytomności (nawet śpiączkę), nudności, wymioty i sinicę.

Objawy mogą ulegać zaostrzeniu w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu, zażycia leków hipotensyjnych, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy przedawkowania pojawiają się po upływie od 20 minut do 2 godzin od przyjęcia leku.

Leczenie:

Węgiel leczniczy, w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu beta₁-adrenomimetycznym (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskaniażądanego efektu. Jeżeli selektywny beta₁-adrenomimetyk nie jest dostępny, można zastosować dopaminę. Można również podać siarczan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zablokowania nerwu błędnego.

Jeżeli nie udaje się uzyskać pożądanego efektu, można zastosować inny lek sympatykomimetyczny, np. dobutaminę lub noradrenalinę.

Pacjentowi można również podać 1 do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie rozrusznika serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu beta₂-adrenomimetycznym.

Uwaga: Dawki wymagane w leczeniu przedawkowania są dużo większe od zwykle stosowanych dawek terapeutycznych z uwagi na zablokowanie receptorów beta przez lek beta-adrenolityczny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne; kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów beta₂-adrenergicznych.

Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych.

Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekty wywoływane przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi.

W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami beta₂-adrenomimetycznymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Metoprolol po podaniu doustnym szybko i prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w czasie 1,5 – 2 godzin. Biodostępność po podaniu pojedynczej dawki wynosi około 50%, wzrasta do około 70% podczas wielokrotnego podawania. Biodostępność wzrasta również, jeśli tabletki podawane są w czasie posiłku.

Metabolizm i eliminacja

Metoprolol jest metabolizowany przez utlenianie w wątrobie. Trzy znane główne metabolity nie wykazują klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego.

Metoprolol jest metabolizowany głównie, lecz nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6. Z uwagi na polimorfizm genu CYP 2D6, tempo metabolizmu waha się osobniczo, przy czym osoby o powolnym metabolizmie (około 7-8%) wykazują większe stężenia leku w osoczu i wolniejsze tempo wydalania w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jednak u tej samej osoby stężenia leku w osoczu są stałe i powtarzalne.

Ponad 95% dawki doustnej wydalą się z moczem. Około 5% dawki wydalą się w postaci niezmięnionej, w pojedynczych przypadkach do 30%. Okres półtrwania metoprololu wynosi średnio 3,5 godziny (zakres 1-9 godzin). Całkowity klirens wynosi około 1 litr/min.

Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej w populacji osób młodszych. Biodostępność układowa i wydalanie metoprololu są prawidłowe u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak wydalanie metabolitów odbywa się wolniej. Znaczącą kumulację metabolitów obserwowano u pacjentów ze wskaźnikiem filtracji kłębkowej poniżej 5 ml/min. Kumulacja metabolitów nie nasila jednak działania beta-adrenolitycznego metoprololu.

U pacjentów z marskością wątroby biodostępność metoprololu może się zwiększać, a całkowity klirens ulegać zmniejszeniu. Zwiększona ekspozycja jest jednakże uznana za klinicznie istotną jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością lub z zespoleniem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną wynosi około 0,3 litra/min, a wartości AUC są w przybliżeniu 6-krotnie większe niż u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W dwuletnich badaniach przeprowadzonych na szczurach, po zastosowaniu trzech dawek metoprololu, z których największa wynosiła 800 mg/kg mc. na dobę (co stanowi dawkę 41 razy

większą niż największa dawka terapeutyczna w przeliczeniu na mg/m²) nie stwierdzono działania rakotwórczego metoprololu. Nie odnotowano wzrostu ilości nowotworów łagodnych i złośliwych w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Jedynie zmiany histologiczne jakie zaobserwowano w następstwie podawania metoprololu, to wzrost ilości przypadków występowania łagodnych, ogniskowych skupisk makrofagów piankowych w pęcherzykach płucnych.

W 21-miesięcznym badaniu na myszach szczepu Swiss, w którym zastosowano jako największą dawkę doustną 750 mg/kg mc. na dobę (co stanowi dawkę 18 razy większą niż największa dawka terapeutyczna w przeliczeniu na mg/m²) częstość występowania łagodnych gruczolaków płuc była wyższa u samic w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej.

Nie stwierdzono wzrostu liczby przypadków nowotworów o charakterze złośliwym lub wzrostu całkowitej liczby nowotworów w porównaniu z kontrolą.

Ponowne badanie na myszach z linii CD-1 (21 miesięcy) nie wykazało wzrostu częstości występowania zmian nowotworowych o łagodnym jaki i złośliwym charakterze, w porównaniu z kontrolą, niezależnie od płci zwierząt.

Nie obserwowano działania mutagennego ani teratogennego metoprololu, ale stwierdzano zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie rozwoju, osłabione kostnienie oraz zwiększoną częstość występowania zgonów w okresie przed- i poporodowym w następstwie stosowania leków beta-adrenolitycznych.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach, z zastosowaniem dawki metoprololu 22 razy większej niż największa dawka terapeutyczna w przeliczeniu na mg/m² nie wykazano wpływu na płodność zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ryżowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku. 30 tabletek (3 blistry po 10 szt.).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metocard 50 mg tabletki: Pozwolenie nr R/0344
Metocard 100 mg tabletki: Pozwolenie nr R/0345

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.01.1988 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.12.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2013 -07- 2 5