

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metocard ZK, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metocard ZK, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metocard ZK, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Metocard ZK, 23,75 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.

Metocard ZK, 47,5 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.

Metocard ZK, 95 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metocard ZK, 23,75 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 9 na 5 mm, z linią podziału z obu stron.

Metocard ZK, 47,5 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 11 na 6 mm, z linią podziału z obu stron.

Metocard ZK, 95 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 16 na 8 mm, linią podziału z obu stron.

Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Nadciśnienie tętnicze
- Dławica piersiowa
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy
- Profilaktyka zgonu z przyczyn sercowych i ponownego zawału serca po przebytej ostrej fazie zawału mięśnia sercowego
- Kołatanie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca
- Profilaktyka migreny
- Stabilna objawowa niewydolność serca (klasa II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory < 40%), w skojarzeniu z innymi metodami leczenia niewydolności serca (patrz punkt 5.1)

Dzieci i młodzież w wieku 6 do 18 lat

- Nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu Metocard ZK należy przyjmować jeden raz na dobę, rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone. Nie należy ich żuć ani rozgniatać. Tabletki należy popijać wodą (co najmniej pół szklanki).

Dawkę należy ustalać według następujących wskazówek:

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem 47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) na dobę lub dołączyć inny produkt hipotensyjny do schematu leczenia.

Dławica piersiowa

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności do schematu leczenia można dołączyć inne leki stosowane w leczeniu choroby wieńcowej.

Zaburzenia rytmu serca

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę.

Leczenie profilaktyczne po zawale mięśnia sercowego

190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę.

Kołatanie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca

95 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu).

Profilaktyka migreny

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę.

Stabilna objawowa niewydolność serca

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną przy pomocy innych leków, dawka metoprololu bursztynianu jest ustalana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) w drugim tygodniu. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II według NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Po dwóch pierwszych tygodniach zaleca się podwojenie dawki. Dawkę zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałej terapii dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub na poziomie maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał odpowiednią wiedzę na temat leczenia stabilnej objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy starannie ocenić stan pacjenta. W razie wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego może zachodzić konieczność zmniejszenia dawki innego produktu stosowanego jednocześnie. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, na przykład w przypadku pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak jest wystarczających danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Dawkę należy zwiększać ze szczególną ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 lat i powyżej wynosi 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 0,5 mg/kg mc. metoprololu winianu) podawana raz na dobę.

Ostateczna dawka podawana w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki oszacowanej w mg/kg mc.

W przypadku braku odpowiedzi klinicznej na dawkę 0,5 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do dawki wynoszącej 0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 1,0 mg/kg mc. metoprololu winianu) nie przekraczając dawki 47,5 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu).

W przypadku braku odpowiedzi klinicznej na dawkę 1,0 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,90 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (co odpowiada 2,0 mg/kg mc. metoprololu winianu).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek powyżej 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego Metocard ZK nie jest zalecany w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, 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 produktów zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <50 uderzeń/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.
- Nieleczony guz chromochłonny (patrz także punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B). (Patrz także punkt 4.5).

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 intensywniej opieki medycznej) jednoczesne podawanie dożylnie produktów blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwartymicznym (jak dyzopiramid) (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje produkt beta₂-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę beta₂-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory beta₂-adrenergiczne słabiej niż tradycyjne postacie tabletek selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych.

Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze przy zastosowaniu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz wyraźnie mniejsze niż w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych.

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.

W przypadku gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z guzem chromochłonnym (patrz punkt 4.3), należy wcześniej zastosować produkt 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 produkty beta-adrenolityczne. Ich odstawienie na czas operacji nie jest zalecane.

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości produkt należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania dawki odpowiadającej połowie najmniejszej dawki leku, tj. 11,875 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu). Tę końcową dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie produktów beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

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

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

Selektywne produkty beta₁-adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów z anginą Prinzmetala.

Dotychczas nie uzyskano wystarczającego doświadczenia terapeutycznego dotyczącego stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z:

- niestabilną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA)
- ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni
- zaburzeniami czynności nerek
- zaburzeniami czynności wątroby
- wiekiem powyżej 80 lat

- wiekiem poniżej 40 lat
- istotnymi hemodynamicznie chorobami zastawek
- kardiomiopatią przerostową zwężającą
- podczas lub po operacji kardiochirurgicznej w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia metoprololu bursztynianem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Po podaniu produktu blokującego zwoje współczulne w skojarzeniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (np. w kroplach do oczu) lub inhibitorami MAO, stan pacjenta należy starannie monitorować (patrz także punkt 4.3).

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

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z antagonistami wapnia typu werapamilu lub diltiazemu, bądź z lekami przeciwartmycznymi, należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia ujemnego działania inotropowego lub chronotropowego. Antagonistów wapnia z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom otrzymującym produkty beta-adrenolityczne (patrz także punkt 4.3).

Leki przeciwartmyczne I klasy: leki przeciwartmyczne I klasy i produkty 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 produktów w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dyzopyramidem (patrz także punkt 4.3).

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych produktów zmniejszających 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-metyldopy, klonidyny, guanfacyny i glikozydów nasercowych może wystąpić wyraźne zmniejszenie częstości akcji serca i przewodzenia w sercu.

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

Metoprololu bursztynian 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 produktów beta-adrenolitycznych.

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

Skuteczność adrenaliny w leczeniu reakcji anafilaktycznych może być osłabiona u pacjentów przyjmujących produkty 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 zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz punkt 5.2). Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyne, triflupromazyne, chlorprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu.

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

Metoprolol może powodować zmniejszenie wydalania innych produktów (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, produkt można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.

Produkty beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować zgon płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Produkty 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).

Produkty beta-adrenolityczne nie wykazywały działania teratogennego u zwierząt, ale stwierdzano zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie rozwoju, osłabione kostnienie oraz zwiększoną częstość występowania zgonów w okresie przed- i poporodowym.

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Chociaż po stosowaniu produktu 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

Metocard ZK wykazuje niewielki lub umiarkowany 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 pojazdy lub obsługiwać maszyny. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie produktu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas zastosowania w leczeniu i dotyczyły głównie metoprololu winianu w tabletkach. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano zgodnie z konwencją MedDRA.

	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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytko- wość, leukopenia
Zaburzenia enokrynolo- giczne				zaostrenie 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 oka				zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					szumy uszne, zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca		bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko połączone z omdleniem), 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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli	nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		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 łuszczycopodobna i dystroficzne zmiany skórne), zwiększona potliwość	wypadanie włosów	reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczycopodobne zmiany na skórze
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni		ból 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		obrzęk		

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@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 produktów 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 produkt 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 atropiny siarczan (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zablokowania nerwu błędnego.

Jeżeli nie udaje się uzyskaćżądanego efektu, można zastosować inny produkt 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 produkt 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 produkt beta-adrenolityczny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki; kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie mniejszych 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 tachykardię, zwiększoną pojemność minutową i kurczliwość serca, a ponadto zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi.

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów beta₁-adrenergicznych) metoprololu bursztynianu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania beta₁-adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponadto, ryzyko działań niepożądanych związanych z występowaniem wzrostów stężenia leku w osoczu (np. bradykardii lub osłabienia kończyn) jest minimalne.

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

Wpływ na niewydolność serca

Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca (tj. lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub pochodną hydralazyny przy braku tolerancji inhibitora ACE, długo działającym azotanem lub antagonistą receptora angiotensyny II i w razie potrzeby, glikozydem nasercowym) wykazało, poza innymi wynikami, zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 34% [$p = 0,0062$ (wartość skorygowana); $p = 0,00009$ (wartość nominalna)]. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 145 w grupie pacjentów przyjmujących metoprolol (7,2% na pacjenta - po roku) w porównaniu z 217 (11,0%) w grupie otrzymującej placebo, względne ryzyko 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

W czterotygodniowym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie liczącej 144 dzieci w wieku 6 do 16 lat z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, wykazano, że metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zmniejsza skorygowane względem placebo skurczowe ciśnienie krwi o 5,2 mmHg w dawce 0,2 mg/kg mc. ($p=0,145$), o 7,7 mmHg w dawce 1,0 mg/kg mc. ($p=0,027$) i o 6,3 mmHg w dawce 2,0 mg/kg mc. ($p=0,049$) przy maksymalnej dawce dobowej 200 mg w porównaniu do 1,9 mmHg w przypadku placebo. Ciśnienie rozkurczowe zostało zmniejszone odpowiednio o 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) i 2,1 mmHg.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Metoprolol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Z uwagi na znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 50%. Biodostępność tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest o około 20-30% mniejsza niż tradycyjnych tabletek, co nie ma jednak istotnego znaczenia klinicznego, gdyż wartości AUC (krzywa pulsacyjna) pozostają takie same jak przy użyciu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu (około 5-10%), wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletką o przedłużonym uwalnianiu zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu metoprololu bursztynianu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która reguluje szybkość uwalniania metoprololu.

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu rozpuszcza się szybko, a peletki o kontrolowanym uwalnianiu przemieszczają się w przewodzie pokarmowym, uwalniając metoprolol w sposób ciągły przez 20 godzin. Przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę maksymalne stężenie metoprololu w osoczu osiąga dwukrotną wartość stężenia minimalnego.

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 wydalana się z moczem. Około 5% dawki wydalana 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 l/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 l/min, a wartości AUC są w przybliżeniu 6-krotnie większe niż u osób zdrowych.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat jest zbliżony do profilu farmakokinetycznego opisanego wcześniej u pacjentów dorosłych. Klirens pozorny metoprololu po podaniu doustnym (CL/F) zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak przedklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Metyloceluloza

Skrobia kukurydziana

Glicerol

Etyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kwas stearynowy
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium
Wielkość opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Metocard ZK, 23,75 mg
Pozwolenie nr 15440

Metocard ZK, 47,5 mg:
Pozwolenie nr 15441

Metocard ZK, 95 mg:
Pozwolenie nr 15442

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.04.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

09.04.2015 r.

*Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna z decyzją RMS DK/H/1310/001-004/IB/016 z dnia
09.04.2015 r.*