

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metoprololum 123ratio, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 3,68 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach (wymiar: ok. 12,2 x 5,7 mm).

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Stabilna, przewlekła objawowa niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.
- Nadciśnienie tętnicze.
- Dławica piersiowa.
- Zapobieganie wystąpieniu zgonu sercowego lub ponownego zawału serca po przebyciu ostrej fazy zawału mięśnia sercowego.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza tachykardia nadkomorowa, w celu zwolnienia czynności komór w migotaniu przedsionków i ektopowych pobudzeniach komorowych.
- Kołatanie serca bez organicznej choroby serca.
- Leczenie profilaktyczne migreny.

Dzieci i młodzież w wieku 6-18 lat

Leczenie nadciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę preparatu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, aby uniknąć bradykardii. Należy przestrzegać poniższych zaleceń:

## **Dorośli**

*Leczenie uzupełniające stosowanie inhibitorów ACE, leków moczopędnych i ewentualnie preparatów napatrstnicy w objawowej, stabilnej niewydolności serca.*

U pacjentów powinna występować stabilna przewlekła niewydolność serca, bez ostrej niewydolności, w ciągu ostatnich 6 tygodni, bez zmian leczenia podstawowego w ciągu ostatnich dwóch tygodni.

Leczenie niewydolności serca beta-adrenolitykami może czasem spowodować **przemijające** zaostrzenie objawów choroby. W przypadku zaostrzenia objawów u części pacjentów możliwe jest kontynuowanie leczenia tą samą lub zmniejszoną dawką, u części pacjentów może być konieczne odstawienie leku. Początkowe leczenie preparatem Metoprololum 123ratio u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV) powinni rozpoczynać wyłącznie lekarze z dużym doświadczeniem w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

*Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca klasy II wg NYHA*

Dawka początkowa zalecana do stosowania w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia wynosi 23,75 mg raz na dobę. Po dwóch tygodniach można ją zwiększyć do 47,5 mg raz na dobę, a następnie można ją podwajać co dwa tygodnie. Docelowa dawka w leczeniu długotrwałym wynosi 190 mg raz na dobę.

*Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA*

Zalecana dawka początkowa wynosi 11,875 mg (pół tabletki 23,75 mg) raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. W czasie ustalania dawki pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza, gdyż u niektórych osób może dojść do nasilenia objawów niewydolności serca. Po upływie 1–2 tygodni dawkę można zwiększyć do 23,75 mg raz na dobę. Po kolejnych dwóch tygodniach można ją zwiększyć do 47,5 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie, dawkę można podwajać co dwa tygodnie do dawki maksymalnej 190 mg raz na dobę.

U pacjentów, u których wystąpi niedociśnienie tętnicze i (lub) bradykardia, może być konieczne zmniejszenie dawek innych leków lub zmniejszenie dawki preparatu Metoprololum 123ratio. Niedociśnienie tętnicze występujące na początku stosowania preparatu Metoprololum 123ratio nie oznacza, że dawka ta nie będzie tolerowana w trakcie długotrwałego leczenia. Nie należy jednak zwiększać dawki preparatu do czasu stabilizacji ciśnienia tętniczego. Może być wskazane dokładne kontrolowanie czynności nerek.

*Nadciśnienie tętnicze*

47,5-95 mg raz na dobę. U pacjentów, u których dawka 95 mg nie jest wystarczająco skuteczna, można zastosować jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe, zwłaszcza leki moczopędne i antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny lub zwiększyć dawkę.

*Dławica piersiowa*

95-190 mg raz na dobę. W razie konieczności można zastosować jednocześnie azotany lub zwiększyć dawkę.

*Zaburzenia rytmu serca*

95-190 mg raz na dobę. Jeżeli jest to wskazane, dawkę można zwiększyć.

*Leczenie profilaktyczne po zawale mięśnia sercowego*

Leczenie można rozpocząć tylko u pacjentów stabilnych hemodynamicznie. Po leczeniu ostrej fazy zawału serca, podawana jako dawka podtrzymująca wynosząca 190 mg raz na dobę.

*Kołatanie serca bez przyczyny organicznej*

95 mg raz na dobę. Jeżeli jest to wskazane, dawkę można zwiększyć.

*Migrena*

95-190 mg raz na dobę.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ czynność nerek tylko w niewielkim stopniu wpływa na szybkość eliminacji leku.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby można stosować te same dawki produktu Metoprololum 123ratio, jakie podawane są pacjentom z prawidłową czynnością wątroby. Zmniejszenie dawki należy rozważyć wyłącznie w przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń czynności wątroby (np. u pacjentów po zabiegu zespolenia).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

### *Dzieci i młodzież*

#### Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym  $\geq 6$  lat wynosi 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprololu bursztynianu) raz na dobę. Ostateczna dawka podana w mg powinna być najbardziej zbliżona do dawki obliczonej w mg/kg. U pacjentów nie reagujących na 0,5 mg/kg, dawka może być zwiększona do 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololu bursztynianu), nie więcej niż 50 mg (47,5 mg metoprololu bursztynianu). U pacjentów nie reagujących na 1,0 mg/kg, dawka może być zwiększona do maksymalnej dawki dobowej 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololu bursztynianu). Dawki powyżej 200 mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane. Dlatego Metoprololum 123ratio nie jest zalecane w tej grupie wiekowej.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy Metoprololum 123ratio w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu należy zażywać raz na dobę, najlepiej rano.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są podzielne; nie należy ich żuć ani kruszyć. Tabletki należy połknąć, popijając je co najmniej połową szklanki wody. Spożyty równocześnie posiłek nie ma wpływu na dostępność biologiczną preparatu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Pacjenci z niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (z obrzękiem płuc, hipoperfuzją lub niedociśnieniem tętniczym) i pacjenci poddawani ciągłej lub przerywanej terapii lekami o działaniu inotropowym, z agonistycznym wpływem na receptory beta-adrenergiczne.
- Objawowa bradykardia lub niedociśnienie tętnicze.
- Pacjenci z podejrzeniem świeżego zawału serca, z częstością rytmu serca  $<45$  uderzeń/minutę, z odstępem PQ  $>0,24$  sekund lub ze skurczowym ciśnieniem tętniczym  $<100$  mmHg.
- Pacjentów z niewydolnością serca, u których kilkakrotnie zostanie stwierdzone skurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej poniżej 100 mmHg, należy ponownie zbadać przed wdrożeniem leczenia.
- Ciężkie choroby naczyń obwodowych ze zgorzelą.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjentom leczonym beta-adrenolitykami nie należy podawać werapamilu.

Metoprolol może powodować zaostrzenie objawów chorób naczyń obwodowych, np. chromanie przestankowe. Ciężka niewydolność nerek. Ciężka, ostra choroba z kwasicią metaboliczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i preparatów naparstnicy.

U pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala może dojść do zwiększenia liczby i wydłużenia czasu trwania napadów dławicy z powodu skurczu naczyń w wyniku stymulacji receptorów alfa. W związku z tym u tych osób nie należy stosować nieselektywnych beta-adrenolityków. Leki z grupy selektywnych beta 1-adrenolityków należy stosować ostrożnie. U pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami dróg oddechowego jednocześnie należy stosować leki rozszerzające oskrzela. W razie potrzeby, należy zwiększyć dawki beta 2-mimetyków.

Leczenie produktem Metoprololum 123ratio może powodować zaburzenia metabolizmu węglowodanów lub maskować objawy hipoglikemii, jednak ryzyko ich wystąpienia jest mniejsze niż w przypadku stosowania nieselektywnych beta-adrenolityków.

Rzadko może wystąpić nasilenie występujących wcześniej, umiarkowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (mogące prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego).

Podawanie beta-adrenolityków może utrudniać leczenie reakcji anafilaktycznych. Podanie adrenaliny w zwykłych dawkach może okazać się nieskuteczne. W przypadkach podawania preparatu Metoprololum 123ratio pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leku alfa-adrenolitycznego. Istnieją jedynie ograniczone dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia preparatem Metoprololum 123ratio u pacjentów z ciężką, stabilną objawową niewydolnością serca (klasy IV wg NYHA). W związku z tym leczenie w tej grupie pacjentów powinni rozpoczynać lekarze z odpowiednią wiedzą i doświadczeniem w terapii ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.2).

Do badania klinicznego stanowiącego podstawę dla wskazania stosowania leku u osób z zawałem serca nie kwalifikowano pacjentów z jawną niewydolnością serca w przebiegu zawału mięśnia sercowego i z niestabilną dławicą piersiową.

Nie udokumentowano więc danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania metoprololu w tej grupie pacjentów, w związku z czym stosowanie tego leku w niestabilnej, niewyrównanej niewydolności serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nagłe odstawianie beta-adrenolityków jest niebezpieczne, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka i może spowodować zaostrzenie objawów przewlekłej niewydolności serca oraz zwiększyć ryzyko zawału serca i nagłego zgonu. Jeśli konieczne jest odstawienie preparatu Metoprololum 123ratio, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni. Za każdym razem dawkę leku należy zmniejszyć o połowę w stosunku do dawki podawanej poprzednio, aż do uzyskania dawki końcowej, czyli do zmniejszenia dawki z jednej tabletki o mocy 23,75 mg do połowy tej tabletki. Tę końcową, najmniejszą dawkę leku należy stosować przez co najmniej cztery dni przed ostatecznym odstawieniem preparatu. W przypadku narastania objawów zaleca się wydłużenie czasu odstawiania leku.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym należy poinformować lekarza anestezjologa o zażywaniu preparatu Metoprololum 123ratio. Nie jest zalecane przerywanie leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy czy niedobór sacharazy i izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metoprolol jest substratem izoenzymu CYP2D6. Leki będące inhibitorami tego izoenzymu mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Inhibitorami izoenzymu CYP2D6 są m.in.: chinidyna, terbinafina, paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, celekoksyb, propafenon i difenhydramina.

W przypadku rozpoczęcia stosowania tych leków u pacjentów leczonych preparatem Metoprololum 123ratio może być konieczne zmniejszenie dawki preparatu Metoprololum 123ratio.

*Nie należy stosować preparatu Metoprololum 123ratio jednocześnie z następującymi lekami:*

*Pochodne kwasu barbiturowego:* Barbiturany (badania przeprowadzono z pentobarbitem) przyspieszają metabolizm metoprololu poprzez indukcję enzymów.

*Propafenon:* Po rozpoczęciu stosowania propafenonu u czterech pacjentów leczonych metoprololem stężenie metoprololu w osoczu zwiększało się od 2 do 5 razy, a u dwóch pacjentów wystąpiły typowe działania niepożądane metoprololu. Interakcję tę potwierdzono w badaniu z udziałem ośmiu zdrowych ochotników. Jej prawdopodobną przyczyną jest zmniejszenie przez propafenon metabolizmu metoprololu z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (podobny wpływ ma również chinidyna). Leczenie skojarzone oboma lekami jest prawdopodobnie trudno prowadzić, ponieważ profanenon również wykazuje właściwości beta-adrenolityczne.

*Werapamil:* Jednoczesne stosowanie werapamilu i beta-adrenolityków (opisane w odniesieniu do atenololu, propranololu i pindololu) może spowodować bradykardię i niedociśnienie tętnicze. Werapamil i beta-adrenolityki wywierają addytywne działanie hamujące przewodzenie w węzle przedsionkowo-komorowym oraz czynność węzła zatokowego.

*Stosowanie preparatu Metoprololum 123ratio z następującymi lekami może powodować konieczność dostosowania dawki:*

*Amiodaron:* Opisano przypadek wystąpienia ciężkiej bradykardii zatokowej po stosowaniu amiodaronu jednocześnie z metoprololem. Należy zwrócić uwagę, że amiodaron ma niezwykle długi okres półtrwania (wynoszący około 50 dni), w związku z czym interakcja z metoprololem może występować długo po odstawieniu amiodaronu.

*Leki przeciwartmiczne klasy I:* Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwartmicznych klasy I i beta-adrenolityków działania inotropowe ujemne leków sumują się. Może to prowadzić do wystąpienia ciężkich zaburzeń hemodynamicznych u pacjentów z niewydolnością lewej komory serca. Nie należy stosować jednocześnie tych dwóch grup leków u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Opisana interakcja jest najlepiej udokumentowana w przypadku dyzopiramidu.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne/leki przeciwreumatyczne (NLPZ):* Niesteroidowe leki przeciwzapalne osłabiają przeciwnadciśnieniowe działanie beta-adrenolityków. Przeprowadzone badania dotyczyły głównie indometacyny. Omawiana interakcja prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku. Nie udało się wykazać tego typu interakcji w badaniu z zastosowaniem diklofenaku.

*Difenhydramina:* U pacjentów z szybkim przebiegiem procesów hydroksylacji difenhydramina zmniejsza (2,5-krotnie) przemianę metoprololu do alfa-hydroksymetoprololu zachodzącą z udziałem izoenzymu CYP2D6. Działanie metoprololu jest wówczas silniejsze.

*Glikozydy naparstnicy:* Glikozydy naparstnicy, podawane jednocześnie z beta-adrenolitykami, mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i wywoływać bradykardię.

*Diltiazem:* Diltiazem i beta-adrenolityki wykazują addytywne działanie hamujące przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz czynność węzła zatokowego. Opisywano przypadki ciężkiej bradykardii (przedstawione w doniesieniach kazuistycznych) po jednoczesnym zastosowaniu diltiazemu i metoprololu.

*Adrenalina:* Opisano 12 przypadków ciężkiego nadciśnienia tętniczego i bradykardii u pacjentów otrzymujących nioselektywne beta-adrenolityki (w tym pindolol i propranolol), którym podano adrenalinę. Te obserwacje kliniczne potwierdzono w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Sugerowano również, że opisana reakcja może być wynikiem donacyniowego podawania adrenaliny

w ramach znieczulenia miejscowego. Ryzyko wystąpienia tego typu interakcji jest prawdopodobnie mniejsze w przypadku stosowania kardioselektywnych beta-adrenolityków.

*Fenylopropanoloamina:* U zdrowych ochotników, u których stosowano fenylopropanoloaminę (norefedrynę) w pojedynczej dawce 50 mg, obserwowano zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego powyżej wartości prawidłowych. Zasadniczo podanie propranololu przeciwdziała zwiększeniu ciśnienia tętniczego związanemu z zastosowaniem fenylopropanoloaminy. Opisywano również przypadki paradoksalnych reakcji hipertensyjnych po zastosowaniu beta-adrenolityków u pacjentów przyjmujących duże dawki fenylopropanoloaminy. Opisano kilka przypadków przełomów nadciśnieniowych podczas wyłącznego stosowania fenylopropanoloaminy.

*Chinidyna:* Chinidyna hamuje metabolizm metoprololu u osób z szybkim przebiegiem procesów hydroksylacji (stanowiących około 90% populacji Szwecji). Prowadzi to do istotnego zwiększenia stężenia metoprololu w osoczu i nasilenia blokady receptorów beta-adrenergicznych. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić po zastosowaniu innych beta-adrenolityków, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny (izoenzym 2D6 cytochromu P450).

*Klonidyna:* Beta-adrenolityki mogą powodować nasilenie reakcji hipertensyjnej po nagłym odstawieniu klonidyny. W przypadku konieczności przerwania leczenia skojarzonego z klonidyną, beta-adrenolityk należy odstawić kilka dni przed odstawieniem klonidyny.

*Ryfampicyna:* Ryfampicyna może nasilać metabolizm metoprololu, co prowadzi do zmniejszenia jego stężenia w osoczu.

Pacjentów leczonych jednocześnie metoprololem i innymi beta-adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAO) należy szczególnie uważnie obserwować. U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami stosowanie wziewnych leków ogólnie znieczulających nasila ich hamujący wpływ na serce. Może być konieczna zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami. Jednoczesne podawanie cymetydyny lub hydralazyny może wiązać się ze zwiększeniem stężenia metoprololu w osoczu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### *Ciąża*

Preparatu Metoprololum 123ratio nie należy stosować w trakcie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Beta-adrenolityki mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy o tym pamiętać w przypadku stosowania beta-adrenolityków w ostatnim trymestrze ciąży i w okresie okołoporodowym. Metoprololum 123ratio należy odstawiać stopniowo w ciągu 48-72 godzin przed spodziewanym porodem. Jeżeli nie jest to możliwe, konieczna jest obserwacja noworodka przez 48-72 godzin po porodzie ze względu na możliwość wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych blokady receptorów beta (np. powikłania sercowe i płucne).

##### *Karmienie piersią*

Metoprolol przenika do mleka matki w ilości w przybliżeniu trzy razy większej od ilości stwierdzonej w osoczu matki. W przypadku przyjmowania dawek terapeutycznych leku, ryzyko szkodliwych reakcji u karmionego piersią dziecka wydaje się niewielkie. Należy je jednak obserwować ze względu na możliwość wystąpienia objawów blokady receptorów beta.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po zastosowaniu preparatu Metoprololum 123ratio u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie. Należy to wziąć pod uwagę podczas wykonywania zadań wymagających szczególnej koncentracji, na przykład w trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem i przeważnie są

zależne od dawki.

W ocenie działań niepożądanych uwzględniono następujące częstości ich występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często $\geq 1/100$ i $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Przyrost masy ciała	
Zaburzenia psychiczne			Zaburzenia snu	Koszmary senne, depresja, zaburzenia pamięci, splątanie, Nerwowość, niepokój, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Zmęczenie, ból głowy zawroty głowy	Parestezje	
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, suche lub podrażnione oczy
Zaburzenia ucha i błędnika				Szumy uszne
Zaburzenia serca		Bradykardia, kołatanie serca	Ból w klatce piersiowej, przemijające pogorszenie objawów niewydolności serca, wstrząs pochodzenia sercowego u pacjentów po ostrym zawale serca	Wydłużony czas przewodzenia przedsionkowo komorowego, zaburzenia rytmu serca, obrzęki omdlenia,
Zaburzenia naczyniowe		Zimne ręce i stopy		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skrócenie oddechu, skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub astmą przewlekłą	
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, nudności,		Zaburzenia smaku

		wymioty, biegunka, zaparcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka (pokrzywka łuszczycopodobna oraz zmiany dystroficzne skóry)	Zwiększona potliwość, wypadanie włosów, skórne reakcje nadwrażliwości, zaostrzenie objawów łuszczycy, nadwrażliwość na światło.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Odwracalne zaburzenia libido

U pacjentów z ciężką chorobą naczyń obwodowych opisywano pojedyncze przypadki bólu stawów, zapalenia wątroby, kurczów mięśni, suchości błony śluzowej jamy ustnej, objawów podobnych do zapalenia spojówek, nieżyty błony śluzowej nosa, zaburzeń koncentracji oraz zgorzeli.

#### 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**

*Toksyczność:* Podanie dawki 7,5 g osobie dorosłej spowodowało śmiertelne zatrucie. Po przyjęciu dawki 100 mg przez pięcioletnie dziecko, u którego wykonano następnie płukanie żołądka, nie stwierdzono żadnych objawów. Podanie dawki 450 mg dwunastoletniemu dziecku i 1,4 g osobie dorosłej spowodowało umiarkowane zatrucie, podanie dawki 2,5 g osobie dorosłej spowodowało ciężkie zatrucie, a podanie dawki 7,5 g osobie dorosłej spowodowało bardzo ciężkie zatrucie.

*Objawy:* Główne objawy przedawkowania dotyczą układu sercowo-naczyniowego. W niektórych przypadkach, szczególnie u dzieci, mogą dominować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub objawy depresji oddechowej. Do objawów przedawkowania należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy I – III stopnia, wydłużenie odstępu QT (w pojedynczych przypadkach), zatrzymanie serca, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia obwodowego, dekompensacja serca, wstrząs kardiogeny, depresja oddechowa, bezdech. Inne: zmęczenie, splątanie, utrata świadomości, drobne drżenia mięśniowe, drgawki, potliwość, parestezje, skurcz oskrzeli, nudności, wymioty, potencjalnie skurcz przełyku, hipoglikemia (zwłaszcza u dzieci) lub hiperglikemia, hiperkaliemia, działanie na nerki, przejściowe objawy miastonii. Jednoczesne spożycie alkoholu lub przyjęcie innych leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów może pogorszyć stan pacjenta. Pierwsze objawy przedawkowania mogą wystąpić po upływie od 20 minut do 2 godzin od zażycia preparatu.

*Leczenie:* Jeżeli jest to wskazane, należy wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany. UWAGA! Z powodu ryzyka pobudzenia nerwu błędnego, przed rozpoczęciem płukania żołądka



należy podać atropinę (w dawce 0,25-0,5 mg dożylnie u dorosłych, 10-20 mikrogramów/kg mc. u dzieci). Jeżeli jest to wskazane, pacjenta należy zaintubować i zastosować u niego wentylację wspomaganą. Konieczne jest właściwe nawadnianie pacjenta. Wskazane jest podanie glukozy we wlewie dożylnym. Należy monitorować zapis EKG pacjenta. W razie potrzeby można powtarzać podawanie atropiny w dawce 1-2 mg dożylnie (przede wszystkim w celu zmniejszenia objawów pobudzenia nerwu błędnego). W przypadku wystąpienia niewydolności serca należy podać pacjentowi dobutaminę lub dopaminę we wlewie dożylnym jednocześnie z 10-20 ml glubionianu wapnia o stężeniu 9 mg/ml. Można również zastosować glukagon, najpierw we wstrzyknięciu dożylnym (w dawce 50-150 mikrogramów/kg mc, podawanej w ciągu 1 minuty), a następnie we wlewie dożylnym, a także amrynon. W niektórych przypadkach skuteczne było podanie epinefryny (adrenaliny). W przypadku poszerzenia zespołu QRS lub wystąpienia arytmii należy podać wlew dożylny preparatów zawierających jony sodowe (chlorek sodu lub wodorowęglan sodu). Należy rozważyć zastosowanie stymulatora serca. W przypadku zatrzymania krążenia w związku z przedawkowaniem leku może być wskazana resuscytacja, którą należy kontynuować w razie konieczności nawet przez kilka godzin. W przypadku skurczu oskrzeli należy rozważyć podanie terbutaliny (we wstrzyknięciu lub wziewnie). Prowadzić leczenie objawowe.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Beta-adrenolityki, wybiórcze  
Kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym beta1-adrenolitykiem. Oznacza to, że blokuje on znajdujące się w sercu receptory beta1 w mniejszych dawkach niż dawki konieczne do zablokowania receptorów beta2 w naczyniach obwodowych i oskrzelach. Selektywność preparatu Metoprololum 123ratio jest zależna od dawki, jednak ze względu na to, że maksymalne stężenie tego preparatu w osoczu jest istotnie mniejsze niż w przypadku tradycyjnych tabletek, zastosowanie postaci ZOC pozwoliło na zwiększenie selektywności leku w stosunku do receptorów beta1.

Metoprolol wykazuje niewielkie działanie stabilizujące błonę komórkową i nie pobudza receptorów beta. Beta-adrenolityki wykazują ujemne działania inotropowe i chronotropowe.

Metoprolol osłabia działanie amin katecholowych uwalnianych podczas wysiłku fizycznego lub stresu i powoduje zwolnienie czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca i obniżenie ciśnienia tętniczego. Metoprolol nie hamuje prawidłowych reakcji fizjologicznych w warunkach stresu, zachodzących pod wpływem adrenaliny uwolnionej z nadnerczy. W dawkach leczniczych metoprolol w dużo mniejszym stopniu powoduje skurcz mięśniówki oskrzeli niż nieselektywne beta-adrenolityki. Ta właściwość ułatwia stosowanie leku jednocześnie z beta2-mimetykami u pacjentów z astmą oskrzelową lub z innymi istotnymi obturacyjnymi chorobami płuc. Metoprolol w mniejszym stopniu niż nieselektywne beta-adrenolityki wpływa na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów, w związku z czym może być również stosowany u pacjentów z cukrzycą. Metoprolol w mniejszym stopniu wpływa na reakcję układu sercowo-naczyniowego (np. przyspieszenie czynności serca) na stan hipoglikemii niż nieselektywne beta-adrenolityki, a podczas jego stosowania szybciej dochodzi do normalizacji stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym preparat Metoprololum 123ratio powoduje trwające ponad 24 godziny istotne obniżenie ciśnienia tętniczego mierzonego zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej oraz podczas wykonywania wysiłku. W początkowym okresie leczenia metoprololem obserwuje się zwiększenie oporu naczyń obwodowych. Jednak w trakcie długotrwałego leczenia uzyskane obniżenie ciśnienia tętniczego wynika ze zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego przy niezmięnionej wartości pojemności minutowej serca. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym leczonych metoprololem stwierdzono zmniejszenie ryzyka śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. W trakcie leczenia metoprololem nie występują zaburzenia gospodarki elektrolitowej.

U 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym w badaniu 4-tygodniowym, metoprolol powodował zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 5,2 mmHg, z 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), 7,7 mmHg do 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) i 6,3 mmHg do 2,0 mg/kg, dawki ( $p = 0,049$ ) z maksimum 200 mg/dzień, w porównaniu do 1,9 mm Hg w grupie placebo. Dla ciśnienia rozkurczowego, redukcja ta wynosiła 3,1 ( $p = 0,655$ ), 4,9 ( $p = 0,280$ ), 7,5 ( $p = 0,017$ ) i 2,1 mm Hg. Nie stwierdzono różnic w redukcji ciśnienia tętniczego w zależności od wieku, stadium Tannera, czy rasy. Przewlekła niewydolność serca: W badaniu klinicznym IMERIT-HF, w którym brało udział 3991 pacjentów z niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA) i zmniejszoną frakcją wyrzutową ( $< 0,40$ ), po zastosowaniu metoprololu zaobserwowano zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie częstości hospitalizacji. W czasie długotrwałego leczenia metoprololem uzyskano ogólną poprawę objawów niewydolności serca (według klasyfikacji New York Heart Association i skali Overall Treatment Evaluation).

Wykazano również, że leczenie metoprololem prowadzi do zwiększenia frakcji wyrzutowej i zmniejszenia objętości późnoskurczowej i późnorozkurczowej lewej komory.

U pacjentów z zaburzeniami rytmu z szybką czynnością serca metoprolol wpływa hamująco na pobudzenie układu współczulnego, co zmniejsza częstość rytmu, przede wszystkim w wyniku zmniejszenia automatyzmu komórek bodźcotwórczych, a także w wyniku wydłużenia czasu przewodzenia nadkomorowego. Metoprolol zmniejsza ryzyko ponownego zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych, zwłaszcza nagłego zgonu w przebiegu zawału mięśnia sercowego.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Metoprololu bursztynian zawarty w preparacie Metoprololum 123ratio przybiera postać mikrokapsułkowanych granulek, z których każda stanowi jednostkę o przedłużonym uwalnianiu. Każda z granulek otoczona jest błoną polimerową zapewniającą uwalnianie substancji czynnej. Po połknięciu tabletki szybko rozpuszcza się w kontakcie z płynem, a powlekane granulki rozpraszają się na znacznym obszarze przewodu pokarmowego. Uwalnianie metoprololu nie zależy od pH otaczającego płynu i następuje ze względnie stałą szybkością przez około 20 godzin. Ta postać preparatu zapewnia niezmiennie stężenie w osoczu i utrzymywanie się działania metoprololu przez 24 godziny od podania.

Po podaniu doustnym lek wchłania się całkowicie, w całym przewodzie pokarmowym, także w okrężnicy. Dostępność biologiczna preparatu Metoprololum 123ratio wynosi około 30-40%. Metoprolol jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie przez izoenzym CYP2D6. Zidentyfikowano trzy główne metabolity leku, z których żaden nie wykazuje klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego. Około 5% podanej dawki metoprololu wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki ulega wydaleniu w formie metabolitów.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci z nadciśnieniem w wieku 6-17 lat jest podobny do opisanej powyżej farmakokinetyki u dorosłych. Klirens metoprololu po podaniu doustnym ( $CL / F$ ) wzrastał liniowo wraz ze wzrostem masy ciała.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wskazują na istnienie szczególnych zagrożeń u człowieka.

# **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Sacharoza, ziarenka (zawierające skrobię kukurydzianą)

Makrogol 6000  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%  
Talk  
Powidon K90  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza  
Talk  
Makrogol 6000  
Tytanu dwutlenek (E 171)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister Aluminium/Aluminium  
28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelka HDPE z zakrętką (PP)  
30, 60, 100, 250, 500 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

**7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

123ratio Sp. z o.o., ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16594

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

15.03.2010

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

15.03.2010/19.09.2013/17.06.2014