

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Selmet, 50 mg, tabletki powlekane
Selmet, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 50 mg metoprololu winianu.
Jedna tabletkę powlekana zawiera 100 mg metoprololu winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Selmet 50 mg:

Okrągłe tabletki powlekane barwy brzoskwiniowej o średnicy 8,1 mm z wytłoczoną na jednej stronie literą „C” nad liczbą „74” oraz głęboką linią podziału na drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Selmet 100 mg:

Okrągłe tabletki powlekane barwy jasnoniebieskiej o średnicy 10,6 mm z wytłoczoną na jednej stronie literą „C” nad liczbą „75” oraz głęboką linią podziału na drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Selmet jest wskazany do stosowania u osób dorosłych:

- w nadciśnieniu tętniczym,
- w dławicy piersiowej,
- w tachyarytmii, szczególnie w częstoskurczu nadkomorowym,
- w zapobieganiu zgonowi sercowemu i ponownemu zawałowi mięśnia sercowego po ostrej fazie zawału,
- w zapobieganiu napadom migreny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W każdym przypadku dawka musi być dostosowana do indywidualnego zapotrzebowania pacjenta i nie powinna ona przekraczać 400 mg/dobę. Poniżej podano wytyczne dotyczące dawkowania:

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze: Początkowo 100 mg na dobę. Dawkę tę można zwiększyć, jeśli istnieje taka konieczność, do 200 mg na dobę w dawce pojedynczej lub w dawkach podzielonych. W celu dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego można rozważyć skojarzone stosowanie omawianego produktu leczniczego z innym hipotensyjnym produktem leczniczym.

Dławica piersiowa: Zwykle 50-100 mg dwa razy na dobę. Dawkę tę można dalej zwiększać lub stosować łącznie z nitratami.

Tachyarytmie: Zwykle wystarcza stosowanie dawki dobowej wynoszącej 100-200 mg. W razie konieczności dawkę tę można zwiększyć.

Po leczeniu dożylnym zawału mięśnia sercowego w ostrej fazie: Doustne podawanie tego produktu leczniczego należy rozpocząć 15 minut po ostatnim wstrzyknięciu dożylnym, stosując dawkę 50 mg co 6 godzin przez 48 godzin.

Zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego: Dawka podtrzymująca wynosi 100 mg dwa razy na dobę.

Zapobieganiu napadom migreny: 50-100 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Czynność nerek nie wpływa w sposób istotny na tempo eliminacji omawianego produktu leczniczego z organizmu, w związku z czym nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zwykle metoprolol może być podawany w tej samej dawce pacjentom z marskością wątroby co pacjentom z prawidłową czynnością tego narządu. Zmniejszenie dawkowania należy rozważyć tylko wówczas, gdy obecne są objawy ciężkiego zaburzenia czynności wątroby (np. u pacjentów z zespolem wrotno-układowym) (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Podczas zwiększania dawkowania należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż może u nich dochodzić do nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego lub częstości rytmu serca.

Dzieci i młodzież

Dane na temat stosowania metoprololu u dzieci i młodzieży są ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania u nich produktu leczniczego Selmet.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować na czczo (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprolol, inne beta-adrenolityki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Nieustabilizowana lub ostra zdekompensowana niewydolność serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie), w których to przypadkach wskazane jest ciągłe lub okresowe dożylnie podawanie agonistów receptorów beta-adrenergicznych o działaniu inotropowym.
- Objawowy i klinicznie istotny rzadkoskurcz zatokowy (z częstością rytmu serca poniżej 50 uderzeń na minutę).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężka choroba tętnic obwodowych.
- Niedociśnienie (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 50 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężka postać astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- Blok zatokowo-przedsionkowy wyższego stopnia.

Metoprololu nie wolno podawać pacjentom z podejrzeniem świeżego zawału mięśnia sercowego i częstością rytmu serca poniżej 50 uderzeń na minutę, odstępem PQ przekraczającym 0,24 s lub skurczowym ciśnieniem tętniczym poniżej 100 mm Hg.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie dożylnych antagonistów wapnia z grupy werapamilu lub diltiazemu oraz innych leków przeciwaritmicznych (np. dyzopiramidu); wyjątek – oddział intensywnej opieki medycznej (patrz punkt 4.5).

Nieleczony guz chromochłonny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z astmą beta-adrenolityki muszą być stosowane z zachowaniem ostrożności. Jeśli w momencie włączania metoprololu pacjent stosuje już beta₂-mimetyk (w postaci tabletek lub w postaci wziewnej), wówczas dawkę beta₂-mimetyku należy skontrolować i, jeśli stwierdzi się taką potrzebę, zwiększyć.

Metoprolol może zmniejszyć działanie leków przeciwcukrzycowych i maskować objawy hipoglikemii.

W rzadkich przypadkach w związku ze stosowaniem metoprololu może dochodzić do nasilenia zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (z ewentualnym blokiem przedsionkowo-komorowym). U pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia beta-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.3).

Z powodu działania hipotensyjnego metoprolol może zaostrzać objawy chorób naczyń obwodowych

Jeśli pacjentowi z guzem chromochłonnym lekarz przepisuje metoprolol, wówczas przed rozpoczęciem jego stosowania oraz w trakcie jego stosowania musi być również stosowany alfa-adrenolityk.

U pacjentów z dławicą Prinzmetala beta₁-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności ze względu na ryzyko zwiększenia częstości i czasu trwania napadów dławicowych.

Metoprolol może maskować objawy tyreotoksykozy. Metoprolol należy w związku z tym stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z potwierdzeniem lub podejrzeniem tyreotoksykozy oraz uważnie monitorować czynność tarczycy i serca.

Przed zabiegiem operacyjnym anestezjolog musi zostać poinformowany o tym, że pacjent stosuje beta-adrenolityki. Nie zaleca się przerwania stosowania beta-adrenolityku na czas zabiegu operacyjnego.

Nie wolno nagle przerwać stosowania beta-adrenolityków. Jeśli stosowanie omawianego produktu leczniczego musi zostać przerwane, wówczas – jeśli to tylko możliwe – dawka powinna być stopniowo zmniejszana przez okres co najmniej dwóch tygodni do dawki 25 mg na dobę, a przez ostatnie 6 dni poprzedzających całkowite przerwanie stosowania omawianego produktu leczniczego powinien on być stosowany w dawce 25 mg na dobę. Jeśli u pacjenta pojawiają się jakiegokolwiek objawy, wówczas dawkę należy zmniejszać wolniej. Nagłe przerwanie stosowania beta-adrenolityka może doprowadzić do zaostrzenia niewydolności serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Metoprolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, może też prowadzić do zwiększenia wrażliwości na alergen i zwiększenia nasilenia reakcji anafilaktycznych. U pacjentów otrzymujących beta-adrenolityki adrenalina nie zawsze daje pożądaną działania terapeutycznego (patrz także punkt 4.5).

Beta-adrenolityki mogą wywoływać lub zaostrzać łuszczycę.

Brak wystarczających danych na temat stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współwystępującą z wymienionymi poniżej czynnikami towarzyszącymi:

- niestabilną niewydolnością serca (w IV klasie czynnościowej wg NYHA),
- świeżym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w okresie minionych 28 dni,
- zaburzeniem czynności nerek,
- zaburzeniem czynności wątroby,
- w wieku powyżej 80 lat,
- w wieku poniżej 40 lat,
- hemodynamicznie istotnymi wadami zastawkowymi serca,
- kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory,
- w trakcie lub po zabiegu kardiochirurgicznym w okresie czterech miesięcy przed rozpoczęciem stosowania metoprololu.

W przypadku narastającego rzadkoskurczu dawkowanie należy zmniejszyć bądź przerwać stosowanie omawianego produktu leczniczego.

Produktu leczniczego Selmet nie wolno podawać pacjentom z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca. W pierwszej kolejności bowiem zastoinową niewydolność serca należy wyrównać. Jeśli jednocześnie stosowana jest digoksyna, należy pamiętać, że oba produkty lecznicze zmniejszenie przewodzenia przedsionkowo-komorowe i że w związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia rozkojarzenia przedsionkowo-komorowego. Oprócz tego mogą pojawić się łagodne powikłania krążeniowe objawiające się zawrotami głowy, rzadkoskurczem i skłonnością do zapaści.

Opisywano przypadki suchości oczu lub sporadycznie suchości oczu współwystępującej z wysypką skórą. W większości przypadków objawy te ustępowały po odstawieniu metoprololu. Pacjentów należy obserwować ze względu na wystąpienie ewentualnych działań niepożądanych dotyczących narządu wzroku. Jeśli działania te wystąpią, należy rozważyć odstawienie metoprololu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania metoprololu z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi.

Pochodne kwasu barbiturowego. Barbiturany (badania przeprowadzono na pentobarbitalu) nasilają metabolizm metoprololu poprzez indukcję enzymów.

Propafenon. Kiedy rozpoczęto stosowanie propafenonu u czterech pacjentów przyjmujących metoprolol, stężenie metoprololu w osoczu uległo zwiększeniu o 2 do 5 razy, a u dwóch pacjentów wystąpiły typowe działania niepożądane metoprololu. Interakcje te potwierdzono w badaniu z udziałem ośmiu zdrowych ochotników. Opisane interakcje są najprawdopodobniej wynikiem tego, że propafenon – podobnie jak chinidyna – hamuje metabolizm metoprololu odbywający się z udziałem izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Pacjenci przyjmujący propafenon i metoprolol są trudni w prowadzeniu ze względu na to, że propafenon również wykazuje działanie blokujące receptory beta-adrenergiczne.

Antagoniści wapnia. W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu i antagonistów wapnia z grupy werapamilu i diltiazemu może dochodzić do nasilenia działania inotropowego ujemnego i chronotropowego ujemnego. Antagonistów wapnia z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom leczonym beta-adrenolitykami ze względu na ryzyko wystąpienia niedociśnienia, zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz niewydolności lewej komory (patrz punkt 4.3). U pacjentów z zaburzeniem czynności serca stosowanie metoprololu z antagonistami wapnia jest przeciwwskazane. Jak w przypadku pozostałych beta-adrenolityków, jednoczesne stosowanie metoprololu i antagonistów wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (np. nifedypiny i amlodypiny) może zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia, a u pacjentów z utajoną niewydolnością serca stan ten może ulec ujawnieniu.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi może istnieć konieczność zmodyfikowania dawkowania:

Amiodaron. Analiza jednego przypadku wskazuje na to, że u pacjentów leczonych amiodaronem może wystąpić ciężki rzadkoskurcz zatokowy podczas jednoczesnego stosowania metoprololu. Amiodaron cechuje się bardzo długim okresem półtrwania (wynoszącym około 50 dni), co oznacza, że inne produkty lecznicze mogą z nim wchodzić w interakcje jeszcze długo po jego odstawieniu.

Przeciwwąrtymiczne produkty lecznicze klasy I. Podczas jednoczesnego stosowania przeciwwąrtymicznych produktów leczniczych klasy I i beta-adrenolityków dochodzi do sumowania się działania inotropowego ujemnego, co może prowadzić do wystąpienia poważnych hemodynamicznych działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory. Tęgo połączenia produktów leczniczych należy unikać w zespole chorego węzła zatokowego oraz w zaburzeniach przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Interakcje tego rodzaju są najlepiej udokumentowane dla diyzopiramidu.

Niesteroidowe leki przeciwwzapalne (NLPZ). Leki przeciwwgorączkowe typu NLPZ znoszą działanie hipotensyjne beta-adrenolityków. Badania przeprowadzono głównie na indometacynie. Nie uważa się, aby interakcje te zachodziły w przypadku sulindaku. Nie było możliwe wykazanie tego rodzaju interakcji w badaniu dotyczącym diklofenaku.

Inhibitory CYP2D6. Metoprolol jest substratem CYP2D6. Stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność tego enzymu może prowadzić do zwiększenia stężenia metoprololu w osoczu. Przykładami klinicznie istotnych inhibitorów CYP2D6 są np.: leki przeciwwdepresyjne, takie jak fluoksetyna, paroksetyna czy bupropion, leki przeciwwpsychotyczne, takie jak tiorydazyna, leki przeciwwąrtymiczne, takie jak propafenon, leki przeciwwwirusowe, takiej jak rytonawir, leki przeciwwhistaminowe, takie jak difenhydramina, leki przeciwwmalaryczne, takie jak hydroksychlorochina czy chinidyna, leki przeciwwgrzybicze, takie jak terbinafina, oraz leki stosowane w chorobie wrzodowej żołądka, takie jak cymetydyna. W przypadku rozpoczęcia stosowania wymienionych produktów leczniczych u pacjentów leczonym metoprololem może być konieczne zmniejszenie dawki metoprololu.

Difenhydramina. Difenhydramina zmniejsza (2,5 razy) klirens metoprololu do alfa-hydroksymetoprololu u osób szybko hydroksylujących za pośrednictwem CYP2D6, w wyniku czego nasila działanie metoprololu.

Glikozydy nasercowe. Glikozydy nasercowe w skojarzeniu z beta-adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i indukować rzadkoskurcz.

Adrenalina (epinefryna). Opublikowano dwanaście doniesień dotyczących ciężkiego niedociśnienia i rzadkoskurczu u pacjentów leczonych nieselektywnymi beta-adrenolitykami (w tym pindololem i propranololem), którym to pacjentom podawano adrenalinę. Obserwacje te potwierdzono w badaniach z udziałem zdrowych ochotników. Wysunięto też sugestię, że adrenalina podawana w ramach znieczulenia miejscowego może wywoływać wspomniane reakcje przy podaniu donaczyniowym. Ryzyko to powinno być znacznie mniejsze w przypadku kardioselektywnych beta-adrenolityków.

Noradrenalina (fenylopropanolamina). U zdrowych osobników noradrenalina w dawkach pojedynczych wynoszących 50 mg może zwiększać rozkurczowe ciśnienie tętnicze do nieprawidłowych wartości. Zasadniczo propranolol zapobiega zwiększeniu ciśnienia tętniczego spowodowanemu przez noradrenalinę. Beta-adrenolityki mogą jednak wywoływać paradoksalne reakcje hipertensyjne u pacjentów przyjmujących duże dawki noradrenaliny. Opisano dwa przypadki przełomu nadciśnieniowego u pacjentów otrzymujących wyłącznie noradrenalinę.

Chinidyna. Chinidyna hamuje metabolizm metoprololu u osób szybko hydroksylujących (którzy stanowią nieco ponad 90% populacji Szwecji), co prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia metoprololu w osoczu i nasilenia objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych. Podobnej

reakcji można się spodziewać w przypadku innych beta-adrenolityków metabolizowanych przez ten sam izoenzym (CYP2D6).

Produkty lecznicze hamujące przewodnictwo w zwojach nerwowych układu współczulnego oraz inne beta-adrenolityki. Pacjenci stosujący łącznie z metoprololem produkty lecznicze hamujące przewodnictwo w zwojach nerwowych układu współczulnego bądź też inne beta-adrenolityki (w tym beta-adrenolityki w postaci kropli do oczu) wymagają ciągłego monitorowania.

Inhibitory MAO. Inhibitory MAO powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, gdyż jednoczesne ich stosowanie z beta-adrenolitykami może prowadzić do rzadkoscureczu i nasilonego działania hipotensyjnego. Na początku stosowania tego połączenia produktów leczniczych zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego i częstości rytmu serca.

Hipotensyjne produkty lecznicze o działaniu ośrodkowym (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metyldopa, rylmenidyna). Nagłe ich odstawienie, szczególnie przed przerwaniem stosowania beta-adrenolityka, może zwiększać ryzyko wystąpienia tzw. nadciśnienia z odbicia. Jednoczesne stosowanie klonidyny z nieselektywnym beta-adrenolitykiem, ale też niewykluczone, że z selektywnym beta-adrenolitykiem, zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia z odbicia. Jeśli klonidyna jest stosowana jednocześnie z beta-adrenolitykiem, wówczas jej stosowanie należy kontynuować jeszcze przez jakiś czas po odstawieniu beta-adrenolityku.

Paroksetyna. Paroksetyna może zwiększać stężenie metoprololu w osoczu, prowadząc do nasilenia działania blokującego receptorów beta-adrenergicznych.

Ergotamina. Ponieważ beta-adrenolityki mogą wpływać na krążenie obwodowe, podczas stosowania leków o podobnym działaniu, np. ergotaminy, należy zachować ostrożność.

Azotany. Nitraty mogą nasilać działanie hipotensyjne metoprololu.

Parasympatykomimetyki. Jednoczesne stosowanie parasympatykomimetyków może powodować długo utrzymujący się rzadkoscurecz.

Sympatykomimetyki. Metoprolol zmniejsza działanie pobudzania receptorów beta₁-adrenergicznych przez sympatykomimetyki, a jego wpływ na działanie rozkurczające oskrzela wywierane przez beta₂-mimetyki powinien być niewielki.

Leki do znieczulenia ogólnego. Nie można wykluczyć nasilenia działania kardiodepresyjnego podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i wziewnych leki do znieczulenia; ponieważ jednak blokada receptorów beta-adrenergicznych może zapobiegać nadmiernym wahaniom ciśnienia tętniczego podczas, gdy pacjent jest zaintubowany i blokadę tę można szybko znieść za pomocą beta-mimetyków, jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych nie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Insulina i doustne leki hipoglikemizujące. Beta-adrenolityki, szczególnie nieselektywne, mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny i doustnych leków hipoglikemizujących. W tym wypadku dawkowanie doustnych leków hipoglikemizujących musi być zmodyfikowane.

Alfa-adrenolityki, takie jak prazosyna, tamsulozyna, terazosyna, doksazosyna. Zwiększone ryzyko niedociśnienia, szczególnie ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego.

Floktafenina. Beta-adrenolityki mogą zaburzać kompensacyjne reakcje układu krążenia na zmniejszenie ciśnienia tętniczego lub wstrząs, który może być indukowany przez floktafeninę.

Produkty lecznicze zwiotczające mięśnie szkieletowe. Stosowanie produktów leczniczych zwiotczających mięśnie szkieletowe typu kurary z metoprololem nasilało blokadę przewodzenia nerwowo-mięśniowego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i – jeśli konieczne – odpowiednio modyfikować dawkowanie leków hipotensyjnych.

Lidokaina. Metoprolol może zmniejszać klirens lidokainy.

Substancje indukujące enzymy wątrobowe. Substancje indukujące enzymy wątrobowe (np. ryfampicyna) mogą powodować zmniejszenie stężenia metoprololu w osoczu.

Meflochina. Zwiększone ryzyko rzadkoskurczu.

Produkty lecznicze zobojętniające kwas żołądkowy. Kiedy metoprolol był podawany jednocześnie z produktem leczniczym zobojętniającym kwas żołądkowy, obserwowano zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu.

Alkohol. Podczas spożywania alkoholu w trakcie stosowania metoprololu stężenie alkoholu we krwi może osiągać większe stężenie i zmniejszać się wolniej.

Wpływ metoprololu i innych hipotensyjnych produktów leczniczych na ciśnienie tętnicze zwykle sumuje się. Należy zachować ostrożność w przypadku łącznego stosowania metoprololu z innymi hipotensyjnymi produktami leczniczymi bądź produktami leczniczymi mogącymi zmniejszać ciśnienie tętnicze, np. tricyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, barbituranami i pochodnymi fenotiazyny. Należy jednak pamiętać o tym, że leczenie skojarzone kilkoma hipotensyjnymi produktami leczniczymi często może być stosowane z korzyścią dla pacjenta w postaci lepszej kontroli nadciśnienia tętniczego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono żadnych dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, dlatego metoprolol można stosować w ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki przewyższają zagrożenia dla zarodka lub płodu.

Beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska i mogą być przyczyną obumarcia płodu i przedwczesnego porodu. Po długotrwałym leczeniu kobiet w ciąży z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym obserwowano przypadki wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrastania płodu. Beta-adrenolityki mogą być przyczyną przedłużającego się porodu oraz rzadkoskurczu u płodu i noworodka. Opisywano ponadto przypadki hipoglikemii, niedociśnienia, hiperbilirubinemii i zahamowania reakcji na niedotlenienie u noworodków. Należy w związku z tym stosować najmniejszą możliwą dawkę, a stosowanie omawianego produktu leczniczego należy przerwać 48 do 72 godzin przed wyliczoną datą porodu. Jeśli nie jest to możliwe, wówczas w okresie 48 do 72 godzin po urodzeniu noworodka należy monitorować w celu wykrycia objawów blokady beta-adrenergicznej (np. powikłań ze strony serca i płuc).

Nie stwierdzono, aby beta-adrenolityki działały teratogennie u zwierząt, choć stwierdzano zmniejszenie przepływu krwi przez pępowinę, spowolnienie wzrastania, zaburzenia kostnienia i zwiększoną liczbę przypadków obumarcia płodu i zgonu po urodzeniu.

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku kobiecym jest w przybliżeniu trzykrotnie większe od stężenia metoprololu w osoczu matki. Choć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią wydaje się małe w przypadku podawania dawek terapeutycznych omawianego produktu leczniczego (z wyjątkiem osób z zaburzeniami metabolicznymi), karmione piersią dzieci należy tak czy inaczej monitorować w celu wykrycia ewentualnych objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Metoprolol – podobnie jak pozostałe beta-adrenolityki – może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania

zawrotów głowy i uczucia zmęczenia. Pacjentów należy o tym uprzedzić. Działania te mogą się najprawdopodobniej nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub zmianie na stosowanie innego produktu leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

Metoprolol jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane występujące podczas jego stosowania są z reguły łagodne i odwracalne. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym omawianego produktu leczniczego jest uczucie zmęczenia. Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów) może wystąpić zgorzel (u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych), małopłytkowość i agranulocytoza. Poniżej wymieniono działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych i podczas rutynowego stosowania. W wielu przypadkach nie udało się ustalić ponad wszelką wątpliwość związku ze stosowaniem (winianu) metoprololu.

	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Działania niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				Zaostrzenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, zaburzenia skupienia uwagi, senność lub bezsenność, koszmary senne	Nerwowość, objawy lękowe	Zapominanie lub zaburzenia pamięci, dezorientacja, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju)
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, ból głowy	Parestezje		
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					Szumy uszne, zaburzenia słuchu

	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Działania niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia serca		Rzadko-skurcz, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko z towarzyszącymi omdleniami), kołatanie serca	Przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, ból w okolicy przedsercowej	Czynnościowe zaburzenia serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia	
Zaburzenia naczyniowe	Nasilone zmniejszenie ciśnienia tętniczego i niedociśnienie ortostatyczne bardzo rzadko omdlenia	Zimne ręce i stopy			Martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych przed rozpoczęciem stosowania omawianego produktu leczniczego, zaostrzenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność czynnościowa	Skurcz oskrzeli	Zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, ból brzucha, zaparcia	Wymioty	Suchość w jamie ustnej	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby	Zapalenie wątroby

	Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$)	Działania niepożądane występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Działania niepożądane występujące niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Działania niepożądane występujące rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Działania niepożądane występujące bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka (pokrzywka przypominająca łuszczycę i dystroficzne zmiany skórne), nadmierna potliwość	Wypadanie włosów	Reakcje nadwrażliwości na światło, zaostrenie łuszczycy, pojawienie się nowych objawów łuszczycy, zmiany dermatologiczne przypominające łuszczycę
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśniowe		Bóle stawowe, osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Impotencja i inne dysfunkcje płciowe, stwardnienie plastyczne prącia (zespół 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:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Przyjęcie przez osobę dorosłą dawki 7500 mg spowodowało u tej osoby śmiertelne zatrucie. Przyjęcie przez 5-letnie dziecko dawki 100 mg nie powodowało żadnych objawów po wykonaniu płukania żołądka. Przyjęcie dawki 450 mg przez 12-letnie dziecko oraz dawki 1400 mg przez osobę dorosłą powodowało umiarkowane zatrucie. Przyjęcie dawki 2500 mg przez osobę dorosłą powodowało ciężkie zatrucie, a dawki 7500 mg przez osobę dorosłą – bardzo ciężkie zatrucie.

Objawy

Przedawkowanie metoprololu może prowadzić do nasilonego niedociśnienia, rzadkoskurczu zatokowego, bloku przedsionkowo-komorowego, niewydolności serca, wstrząsu kardiogenego, zatrzymania czynności serca, asystolii, wydłużenia odstępu QT (pojedyncze przypadki), zaburzenia perfuzji obwodowej, skurczu oskrzeli, utraty przytomności (ze śpiączką włącznie), nudności, wymiotów i sinicy. Może też wystąpić depresja oddechowa, bezdech, drżenie drobnofalowe, drgawki, wzmożona potliwość, parestezje, ewentualnie skurcz przełyku, hipoglikemia (szczególnie u dzieci) lub hiperglikemia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, przemijające objawy nużliwości mięśni.

W określonych przypadkach, szczególnie u dzieci i młodzieży, mogą dominować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz depresja oddechowa.

Objawy te mogą być nasilane przez jednoczesne spożycie alkoholu lub jednoczesne stosowanie hipotensyjnych produktów leczniczych, klonidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy przedawkowania pojawiają się w okresie do 20 minut do 2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego. Skutki masywnego przedawkowania mogą utrzymywać się przez kilka dni mimo zmniejszającego się stężenia metoprololu w osoczu.

Leczenie

Pacjent powinien zostać przyjęty do szpitala i generalnie leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej z ciągłym monitorowaniem czynności serca, gazometrii i parametrów biochemicznych. Jeśli konieczne, powinny zostać podjęte natychmiastowe postępowanie podtrzymujące podstawowe czynności życiowe, takie jak sztuczna wentylacja czy elektrostymulacja serca. Nawet pacjenci po niewielkim przedawkowaniu, którzy wyglądają na zdrowych, powinni być ściśle obserwowani w celu wykrycia objawów zatrucia przez co najmniej 4 godziny.

Jeśli konieczne, należy podać węgiel aktywowany i wykonać płukanie żołądka. **UWAGA!** Atropina (w dawce 0,25-0,50 mg iv. u dorosłych lub w dawce 10-20 µg/kg mc. u dzieci) powinna zostać *podana przed* płukaniem żołądka (ze względu na ryzyko pobudzenia nerwu błędnego). Intubację i wentylację wspomaganą należy stosować zależnie od bardzo szerokich wskazań. Należy odpowiednio uzupełniać płyny. Należy podać glukozę we wlewie dożylnym. Pacjenta należy podłączyć do monitora EKG. W celu zablokowania nerwu błędnego można podać siarczan atropiny (w dawce 0,5-2,0 mg dożylnie). Podawanie atropiny można powtarzać.

W przypadku ciężkiego niedociśnienia, rzadkoskurczu lub ryzyka rozwoju niewydolności serca pacjentowi można podać beta₁-mimetyk (np. prenalterol lub izoprenalinę) dożylnie w odstępie od 2 do 5 minut bądź we wlewie dożylnym do uzyskania pożądanego działania. Jeśli selektywny beta₁-mimetyk nie jest dostępny, wówczas można zastosować dopaminę.

Jeśli nie udaje się uzyskać pożądanego działania, wówczas można zastosować inny sympatykomimetyk, np. dobutaminę lub noradrenalinę.

Pacjentowi można też podać glukagon w dawce od 1 do 10 mg. Może być konieczne zastosowanie stymulatora serca. Aby zapobiec skurczowi oskrzeli można pacjentowi podać beta₂-mimetyk, jednak wówczas – w trakcie oraz po zakończeniu podawania leku rozkurczającego oskrzela – pacjenta należy monitorować kątem celu wykrycia zaburzeń rytmu serca.

Uwaga! Ze względu na zablokowanie receptorów beta-adrenergicznych dawki konieczne do stosowania w leczeniu przedawkowania są dużo większe od zwykle stosowanych dawek terapeutycznych.

Uwaga! W przypadku zatrzymania krążenia po przedawkowaniu beta-adrenolityka może być przez kilka godzin konieczna resuscytacja krążeniowo-oddechowa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: beta-adrenolityki, selektywne.
Kod ATC: C 07 AB 02.

Mechanizm działania

Metoprolol to wybiórczy antagonist receptorów β_1 -adrenergicznych.

Wywiera on większe działanie blokujące receptory β_1 -adrenergiczne (czyli receptory odpowiedzialne za przyspieszanie rytmu serca i zwiększanie kurczliwości mięśnia sercowego oraz za uwalnianie kwasów tłuszczowych z magazynów tkankowych) niż działanie blokujące receptory β_2 -adrenergiczne odpowiedzialne za rozszerzenie oskrzeli i naczyń.

Metoprolol wykazuje nieistotne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie wykazuje wewnętrznej aktywności agonistycznej.

Metoprolol osłabia albo całkowicie znosi pobudzający wpływ na serce katecholamin (szczególnie wydzielanych w sytuacjach wysiłku fizycznego lub stresu). Metoprolol spowalnia rytm serca, zmniejsza pojemność minutową serca i kurczliwość mięśnia sercowego oraz obniża ciśnienie tętnicze.

Jeśli jest to konieczne, metoprolol może być podawany łącznie z β_2 -mimetykiem u pacjentów z objawami chorób układu oddechowego z zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym metoprolol ulega całkowitemu wchłonięciu, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 1,5 do 2 godzin po podaniu. Z powodu silnego efektu pierwszego przejścia biodostępność metoprololu po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 50%. Przyjęcie metoprololu z pokarmem zwiększa jego dostępność biologiczną do około 70%. Jedynie niewielka frakcja metoprololu (około 5-10%) wiąże się z białkami osocza. Metoprolol przenika przez łożysko i do mleka kobiecego.

Metabolizm i eliminacja

Metoprolol metabolizowany jest drogą utleniania w wątrobie. Trzy zidentyfikowane dotąd metabolity okazały się nie wykazywać klinicznie istotnego działania blokującego receptory β -adrenergiczne.

Metoprolol metabolizowany jest głównie, choć nie wyłącznie, przez występujący w wątrobie izoenzym 2D6 cytochromu P450. Ze względu na polimorfizm genu kodującego CYP2D6 szybkość obrotu wykazuje dużą zmienność osobniczą. U osób wolno metabolizujących (ok. 7-8%) stwierdza się większe stężenia w osoczu i wolniejszą eliminację niż u osób szybko metabolizujących. Stężenia w osoczu są jednak u danej osoby stabilne i powtarzalne.

Ponad 95% dawki podanej doustnie ulega wydaleniu z moczem. Około 5% podanej dawki, a u pojedynczych pacjentów nawet 30%, ulega wydaleniu w postaci niezmienionej. Okres półtrwania metoprololu w osoczu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (zakres – od 1 do 9 godzin). Klirens całkowity wynosi około 1 l/min.

Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się w sposób istotny do farmakokinetyki w młodszych populacjach. Biodostępność ogólnoustrojowa i eliminacja metoprololu u pacjentów z niewydolnością nerek jest taka sama jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Eliminacja metabolitów jest jednak wolniejsza. Znaczne kumulowanie się metabolitów stwierdzono u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min. Zjawisko kumulowania się metabolitów nie nasila wykazywanego przez metoprolol działania blokującego receptory β -adrenergiczne.

U pacjentów z marskością wątroby może dochodzić do zwiększenia biodostępności metoprololu i spadku klirensu całkowitego. Jednak owo zwiększenie ekspozycji na metoprolol ma znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub zespoleciem portokawalnym. U pacjentów z zespoleciem portokawalnym klirens całkowity wynosi około 0,3 l/min, a wartości AUC są w przybliżeniu sześciokrotnie większe od wartości AUC u zdrowych osobników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak innych istotnych danych przedklinicznych, które nie byłyby wymienione w pozostałych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Sodu laurylosiarczan
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

50 mg:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Polisorbat 80
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

100 mg:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Polisorbat 80
Talk
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Selmet dostępny jest w następujących opakowaniach:

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku: po 20, 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek.

Butelka z HDPE z zamknięciem z PP w tekturowym pudełku: po 30 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kiełczowska 2
55-095 Mirków
Polska

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

21313 - 50 mg
21314 - 100 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 2013-07-10

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-07-10
2014-01-17
2014-04-15
2016-03-10
2017-09-18