

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symlok SR, 23,75mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symlok SR, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symlok SR, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symlok SR, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 190 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 200 mg winianu metoprololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Symlok SR, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 9 na 5 mm, z linią podziału po obu stronach.

Symlok SR, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 11 na 6 mm, z linią podziału po obu stronach.

Symlok SR, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 16 na 8 mm, z linią podziału po obu stronach.

Symlok SR, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 19 na 10 mm, z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli:

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dusznicza bolesna.
- Leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością lewej komory.
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału.
- Zaburzenia rytmu serca, szczególnie w przypadku tachykardii nadkomorowych, ekstrasystolii pochodzenia komorowego i migotania przedsionków (w celu zwolnienia czynności komór).
- Czynnościowe zaburzenia pracy serca z napadowymi zaburzeniami rytmu.
- Profilaktyka migreny.

Dzieci i młodzież w wieku 6 do 18 lat:

Nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Symlok SR tabletki należy przyjmować jeden raz na dobę, rano. Tabletki mogą być dzielone na pół, nie należy ich żuć ani kruszyć. Tabletki należy przyjmować popijając je wodą (co najmniej pół szklanki).

Dawkę produktu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta tak, aby nie występowała bradykardia. Podane niżej dawki należy traktować jako zalecane.

- *Nadciśnienie tętnicze*

Zalecana dawka wynosi od 47,5 mg do 95 mg bursztynianu metoprololu raz na dobę (co odpowiada 50-100 mg winianu metoprololu) w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym. U pacjentów, u których dawka 95 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100 mg winianu metoprololu) nie jest wystarczająco skuteczna, można dołączyć do leczenia inny produkt leczniczy obniżający ciśnienie tętnicze krwi, najlepiej z grupy diuretyków lub antagonistów wapnia, z grupy pochodnych dihydropirydyny, lub zwiększyć dawkę produktu leczniczego Symlok SR.

- *Dusznicza bolesna*

Zalecana dawka wynosi od 95 mg do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100-200 mg winianu metoprololu) raz na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększyć lub dołączyć do leczenia leki z grupy azotanów.

- *Leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca*

Leczenie można rozpocząć u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca. Pacjent nie powinien mieć zaostrzeń niewydolności serca w ciągu ostatnich 6 tygodni, a leczenie podstawowe nie powinno być zmieniane w ciągu ostatnich 2 tygodni.

Po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca beta-adrenolitykami może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów choroby. W przypadku zaostrzenia objawów, u części pacjentów jest możliwe kontynuowanie leczenia tą samą lub mniejszą dawką produktu leczniczego Symlok SR. U części pacjentów konieczne jest odstawienie leku. Leczenie ciężkiej niewydolności serca (grupa IV NYHA–

New York Heart Association) produktem leczniczym Symlok SR powinni rozpoczynać lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z grupy II NYHA

Zalecana dawka początkowa wynosi 23,75 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 25 mg winianu metoprololu), raz na dobę. Dawkę początkową należy stosować przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 47,5 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 50 mg winianu metoprololu), raz na dobę. Dawkę można podwajać co dwa kolejne tygodnie, do dawki 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu). W leczeniu długotrwałym zalecana dawka wynosi 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu), raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z grupy III i IV NYHA

Zalecana dawka początkowa wynosi 11,88 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 12,5 mg winianu metoprololu) tj. 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 pacjentów może dojść do zaostrzenia objawów niewydolności serca. Po 1 do 2 tygodni dawka może być zwiększona do 23,75 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 25 mg winianu metoprololu), raz na dobę. Po kolejnych dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 47,5 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 50 mg winianu metoprololu), raz na dobę. U pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie, dawkę można podwajać co kolejne dwa tygodnie do dawki maksymalnej 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu), raz na dobę. U pacjentów, u których wystąpi bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze krwi, konieczne może być zmniejszenie dawek innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu niewydolności serca lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Symlok SR. Niedociśnienie tętnicze krwi występujące w czasie ustalania dawki produktu leczniczego Symlok SR nie oznacza, że dawka ta nie będzie tolerowana w trakcie długotrwałego leczenia. Nie należy jednak zwiększać dawki produktu leczniczego do czasu stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego krwi należy szczególnie zwrócić uwagę na ocenę wydolności nerek.

- *Zaburzenia rytmu serca*

Zalecana dawka wynosi od 95 mg do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100-200 mg winianu metoprololu), raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć.

- *Zapobieganie nagłej śmierci sercowej i wystąpieniu ponownego zawału serca u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału*

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu), raz na dobę.

- *Czynnościowe zaburzenia pracy serca z napadowymi zaburzeniami rytmu*

Zalecana dawka wynosi 95 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę.

W razie konieczności dawkę można zwiększyć.

- *Profilaktyka migreny*

Zalecana dawka wynosi od 95 mg do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100-200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ czynność nerek tylko w niewielkim stopniu wpływa na eliminację leku.

Zaburzenia czynności wątroby

Z reguły nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z marskością wątroby. Jeśli występują objawy bardzo ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Dzieci i młodzież

Zalecana początkowa dawka bursztynianu metoprololu u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nadciśnieniem tętniczym wynosi 0,48 mg/kg mc. raz na dobę. Dawkę można zwiększyć do 0,95 mg/kg mc., ale nie więcej niż 47,5 mg bursztynianu metoprololu. Docelowa dawka wyrażona w miligramach powinna odpowiadać w przybliżeniu najbliższej dawce obliczonej w mg/kg mc. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na 0,48 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do 0,95 mg/kg mc., ale nie więcej niż 47,5 mg bursztynianu metoprololu. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na 0,95 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej bursztynianu metoprololu, wynoszącej 1,9 mg/kg mc. U dzieci i młodzieży nie oceniano stosowania dawek bursztynianu metoprololu większych niż 190 mg raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku < 6 lat, dlatego nie zaleca się stosowania metoprololu w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inny beta-adrenolityk lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zmniejszenie przepływu krwi lub niedociśnienie tętnicze krwi).
- Krótkotrwałe lub długotrwałe leczenie produktami leczniczymi o działaniu inotropowym, działającymi agonistycznie na receptory beta-adrenergiczne.
- Istotna klinicznie bradykardia zatokowa lub niedociśnienie tętnicze krwi.
- Podejrzanie świeżego zawału mięśnia sercowego, jeśli czynność serca jest wolniejsza niż 45 skurczów na minutę, odstęp PQ jest dłuższy niż 0,24 s lub ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg.
- Metoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca i powtarzającym się ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia)
- Ciężkie choroby tętnic obwodowych z ryzykiem wystąpienia zgorzeli.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy podawać dożylnie werapamilu pacjentom leczonym beta-adrenolitykami.

Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chromaniem przestankowym, ciężką niewydolnością nerek, w ciężkim stanie ogólnym, jeżeli jednym z objawów jest kwasica metaboliczna. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i produktów naparstnicy.

Częstość i nasilenie zaostrzeń dławicy Prinzmetala może zależeć od blokady receptorów beta-adrenergicznych, której skutkiem jest skurcz naczyń wieńcowych. Dlatego u pacjentów z dławicą Prinzmetala nie należy stosować nieselektywnych beta-adrenolityków. Leki z grupy selektywnych beta-1-adrenolityków należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, jednocześnie z produktem leczniczym Symlok SR

należy stosować leki rozszerzające oskrzela.

W niektórych przypadkach może być konieczne kontrolowanie dawki beta-2-mimetyków i jej zwiększenie .

Podczas leczenia metoprololem ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania nieselektywnych beta-adrenolityków.

W rzadkich przypadkach podczas leczenia metoprololem mogą nasilić się zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (mogące prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego). Z powodu ujemnego wpływu na czas przewodzenia, u pacjentów z blokiem serca I stopnia należy zachować szczególną ostrożność.

W przypadku wystąpienia lub nasilenia bradykardii dawkę produktu leczniczego Symlok SR należy zmniejszyć lub odstawić lek, stopniowo zmniejszając dawkę.

Leczenie wstrząsu anafilaktycznego u pacjentów leczonych beta-1-adrenolitykami może być trudniejsze. Adrenalina podana w zwykłych dawkach może być nieskuteczna.

W przypadkach podawania produktu leczniczego Symlok SR pacjentom z rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leku alfa-adrenolitycznego.

Dane z badań klinicznych, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia metoprololem pacjentów z ciężką, stabilną niewydolnością serca (z grupy IV NYHA), są ograniczone. Leczenie produktem leczniczym Symlok SR w tej grupie pacjentów powinni rozpoczynać lekarze z doświadczeniem w leczeniu ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.2).

Do badań klinicznych, dotyczących leczenia niewydolności serca nie byli kwalifikowani pacjenci z objawami niewydolności serca w przebiegu zawału mięśnia sercowego i z niestabilną chorobą niedokrwinną serca. Nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia metoprololem w tej grupie pacjentów, dlatego stosowanie tego leku w niestabilnej zdekompensowanej niewydolności serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nagle odstawianie beta-adrenolityków jest niebezpieczne, szczególnie u pacjentów należących do grup dużego ryzyka. Gwałtowne odstawienie produktu może spowodować zaostrzenie objawów przewlekłej niewydolności serca lub zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu leczniczego Symlok SR, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni. Za każdym razem dawkę produktu należy zmniejszyć o połowę, w stosunku do dawki podawanej poprzednio. Ostatnią, najmniejszą dawkę produktu (pół tabletki 23,75 mg) należy stosować przez co najmniej cztery dni. Następnie produkt można odstawić. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się wydłużenie czasu odstawiania produktu.

Symlok SR może być stosowany wyłącznie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca.

U pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie lub u pacjentów z niewielką rezerwą sercową należy rozważyć włączenie leczenia glikozydami naparstnicy i (lub) lekami moczopędnymi.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym, należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu produktu leczniczego Symlok SR. Nie jest zalecane przerywanie leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów operowanych. Nie należy nagle rozpoczynać stosowania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niezwiązanym z sercem, ponieważ może to spowodować bradykardię, niedociśnienie lub udar mózgu, w tym ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów z czynnikami ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6. Produkty lecznicze będące inhibitorami izoenzymu CYP2D6 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 leczenia tymi produktami leczniczymi, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Symlok SR może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Symlok SR.

Nie należy stosować produktu Symlok SR jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi:

Pochodne kwasu barbiturowego

Barbiturany (badania przeprowadzono z pentobarbitem) przyspieszają metabolizm metoprololu przez zwiększenie aktywności enzymów.

Propafenon

Po zastosowaniu propafenonu u czterech pacjentów leczonych jednocześnie metoprololem, stężenie metoprololu w osoczu zwiększało się od 2 do 5 razy, a u dwóch pacjentów wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla metoprololu. Ta interakcja została potwierdzona w badaniach klinicznych u 8 zdrowych ochotników. Prawdopodobną przyczyną wystąpienia interakcji propafenonu i metoprololu jest zmniejszenie aktywności izoenzymu 2D6 cytochromu P450 przez propafenon (podobny wpływ ma również chinidyna). Jednoczesne leczenie metoprololem i propafenonem sprawia trudności, ponieważ propafenon również blokuje receptory beta.

Werapamil

Jednoczesne stosowanie werapamilu i beta-adrenolityków (opisane dla atenololu, propranololu i pindololu) może spowodować bradykardię i nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Werapamil i beta-adrenolityki stosowane jednocześnie, wzajemnie nasilają działanie hamujące przewodzenie w węzle zatokowo-przedsionkowym oraz czynność węzła zatokowego.

Stosowanie produktu leczniczego Symlok SR z następującymi produktami leczniczymi może powodować konieczność zmiany dawek tych produktów:

Amiodaron

W przypadku stosowania amiodaronu i metoprololu opisywano przypadki występowania istotnej klinicznie bradykardii. Należy zwrócić uwagę, że amiodaron ma długi okres półtrwania (wynoszący około 50 dni). W związku z tym interakcja z metoprololem może występować długo po odstawieniu amiodaronu.

Leki przeciw arytmiczne grupy I (leki stabilizujące błonę komórkową)

Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwarytmicznych grupy I i beta-adrenolityków działania inotropowe ujemne obydwu leków sumują się. Dlatego u pacjentów z niewydolnością lewej komory mogą wystąpić ciężkie zaburzenia hemodynamiczne. Nie należy stosować jednocześnie tych dwóch grup produktów leczniczych u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Opisana interakcja jest najlepiej udokumentowana dla dyzopiramidu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jednocześnie z beta-adrenolitykami powoduje zmniejszenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej leków beta-adrenolitycznych. Badania dotyczyły głównie indometacyny. Interakcja ta prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku. W badaniach dotyczących jednoczesnego podawania diklofenaku i metoprololu nie zaobserwowano występowania tego rodzaju interakcji.

Glikozydy naparstnicy

Glikozydy naparstnicy stosowane w połączeniu z beta-adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i powodować bradykardię.

Difenhydramina

Difenhydramina zmniejsza (2,5-krotnie) przemianę metoprololu do alfa-hydroksymetoprololu, zachodzącą z udziałem izoenzymu CYP2D6 u pacjentów, u których szybko zachodzą procesy hydroksylacji. Działanie metoprololu jest wówczas silniejsze. Difenhydramina prawdopodobnie może także wpływać na przemianę innych substancji metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Diltiazem

Diltiazem i beta-adrenolityki stosowane jednocześnie powodują wzajemne nasilenie działania hamującego przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz czynność węzła zatokowego. Opisywano przypadki znaczącej klinicznie bradykardii po jednoczesnym zastosowaniu diltiazemu i metoprololu.

Adrenalina

Stwierdzono około 10 przypadków interakcji nieselektywnych beta-adrenolityków (w tym pindololu i propranololu) z adrenaliną. U pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze krwi i bradykardia. Interakcja obserwowana klinicznie została potwierdzona w badaniach, w których brali udział zdrowi ochotnicy. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić, jeżeli dojdzie do donaczyniowego podania środków miejscowo znieczulających, zawierających adrenalinę. Ryzyko wystąpienia tego typu interakcji jest prawdopodobnie mniejsze, jeżeli stosowane są kardioselektywne beta-adrenolityki.

Fenylpropanolamina

U zdrowych ochotników, u których stosowano fenylpropanolaminę (norefedrynę) w dawce 50 mg obserwowano zwiększenie ciśnienia rozkurczowego powyżej wartości prawidłowych. Podanie propranololu przeciwdziałała zwiększeniu ciśnienia związanemu z zastosowaniem fenylpropanolaminy. Były również opisywane przypadki paradoksalnego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu beta-adrenolityków, u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki fenylpropanolaminy. W kilku przypadkach obserwowano wystąpienie przełomów nadciśnieniowych podczas stosowania fenylpropanolaminy w monoterapii.

Chinidyna

Chinidyna wpływa hamująco na metabolizm metoprololu u pacjentów, u których szybko zachodzą procesy hydroksylacji. Skutkiem tego jest zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu i nasilenie 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

Po nagłym odstawieniu klonidyny u pacjenta może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów leczonych jednocześnie beta-adrenolitykami podwyższenie ciśnienia krwi może być większe. Jeżeli pacjent jest leczony jednocześnie klonidyną i metoprololem, a konieczne jest przerwanie leczenia, należy najpierw stopniowo zakończyć podawanie metoprololu i następnie w ciągu kilku dni zakończyć podawanie klonidyny.

Ryfampicyna

Ryfampicyna może powodować zwiększenie metabolizmu metoprololu i zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

Selektywni antagoniści zwrotnego wychwytu serotoniny

Zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu może wystąpić po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy selektywnych antagonistów zwrotnego wychwytu serotoniny (np. paroksetyny, fluoksetyny i sertraliny).

Inne beta-adrenolityki i inhibitory monoaminooksydazy

Pacjentów leczonych jednocześnie innymi beta-adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) należy szczególnie uważnie nadzorować.

Wziewne anestetyki

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, wziewne anestetyki zwiększają ich hamujący wpływ na układ krążenia.

Leki przeciwcukrzycowe

Może być konieczna zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych, u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami.

Cymetydyna, Hydralazyna

W przypadku jednoczesnego podawania cymetydyny lub hydralazyny może zwiększać się stężenie metoprololu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Symlok SR nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Beta-adrenolityki mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy o tym pamiętać, jeżeli beta-adrenolityki są stosowane w ostatnim trymestrze ciąży i w okresie okołoporodowym.

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki mogą powodować bradykardię u dziecka karmionego piersią. Metoprolol przenika do mleka matki, jednak wpływ na dziecko karmione piersią jest nieznaczący klinicznie, jeżeli matka stosuje produkt w dawkach leczniczych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu produktu, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub objawy zmęczenia upośledzające sprawność psychofizyczną, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem. Ich wystąpienie i nasilenie zależy zwykle od wielkości dawki.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane metoprololu pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością 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 $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko

Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość
Zaburzenia układu nerwowego		Zaburzenia snu, parestezja	Koszmary senne, zaburzenia pamięci, splątanie, nerwowość, stany lękowe, omamy, depresja
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia, suchość i(lub) podrażnienie oczu
Zaburzenia ucha i błędnika			Szumy uszne
Zaburzenia serca	Bradykardia, uczucie zimna w obwodowych częściach kończyn, kołatanie serca	Przemijające zaostrenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego	Wydłużony czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, obrzęki, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Skrócenie oddechu, skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową	
Zaburzenia Żołądka i jelit	Nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka lub zaparcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Skórne reakcje nadwrażliwości, zaostrenie objawów łuszczycy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy	Ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała	Nadmierna potliwość, wypadanie włosów, zaburzenia smaku, przemijające zaburzenia libido

Pojedyncze doniesienia dotyczyły występowania bólów stawów, zapalenia wątroby, skurczy mięśni, suchości w jamie ustnej, objawów zapalenia spojówek, zapalenia błony śluzowej nosa, zaburzeń koncentracji oraz zgorzeli u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego.

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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Możliwe objawy przedawkowania to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze krwi, ostra niewydolność serca i skurcze oskrzeli.

Ogólna procedura leczenia przedawkowania:

Zaleca się dokładną obserwację pacjenta, podjęcie leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej, przeprowadzenie płukania żołądka, podanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających, aby zapobiec wchłanianiu produktu z przewodu pokarmowego oraz podanie osocza lub zamienników osocza, aby leczyć niedociśnienie tętnicze krwi i udar mózgu.

Ciężka bradykardia może być kontrolowana atropiną podawaną dożylnie w dawce 1-2 mg i (lub) poprzez zastosowanie rozrusznika serca. Jeśli konieczne, zastosować można glukagon w dużej dawce dożylniej, wynoszącej 10 mg. Bolus dożylny można powtórzyć lub podać glukagon w infuzji dożylniej w dawce 1-10 mg/godzinę, w zależności od reakcji pacjenta, jeśli jest to konieczne. Jeśli brak jest odpowiedzi na glukagon lub jeśli jest on niedostępny, zastosować można produkt stymulujący receptor beta-adrenergiczny, taki jak dobutamina w dawce 2,5 do 10 µg/kg/minutę w infuzji dożylniej. Dobutamina, ze względu na swoje działanie inotropowe dodatnie, może być również stosowana w leczeniu niedociśnienia tętniczego i ostrej niewydolności serca. Prawdopodobne jest, że stosowane dawki dobutaminy nie będą wystarczające aby odwrócić wpływ beta-adrenolityków na pracę serca, jeśli przedawkowanie było znaczące. Dawkę dobutaminy należy w razie potrzeby zwiększyć, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź kliniczną.

Należy rozważyć podanie jonów wapnia. Skurcze oskrzeli powinny ustąpić po zastosowaniu produktów leczniczych rozszerzających oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Metoprolol jest selektywnym beta-1-adrenolitykiem. Oznacza to, że blokuje on znajdujące się w sercu receptory beta 1, w dawkach znacznie mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów beta 2 w naczyniach obwodowych i oskrzelach. Metoprolol ma niewielkie działanie stabilizujące błonę komórkową i nie pobudza receptorów beta. Beta-adrenolityki wykazują ujemne działanie inotropowe i chronotropowe.

Metoprolol ogranicza lub hamuje działanie amin katecholowych uwalnianych podczas wysiłku fizycznego lub stresu. Oznacza to, że odruchowe zwiększenie częstości rytmu serca, rzutu serca, kurczliwości mięśnia sercowego i ciśnienia tętniczego krwi spowodowane gwałtownym zwiększeniem stężenia amin katecholowych są zmniejszone przez metoprolol. Reakcja na stres polegająca na

rozszerzeniu łożyska naczyniowego pod wpływem adrenaliny uwolnionej z nadnerczy nie jest znoszona przez zastosowanie metoprololu. W dawkach leczniczych metoprolol ma dużo mniejszy wpływ na skurcz błony mięśniowej oskrzeli niż nieselektywne beta-adrenolityki. Metoprolol może być stosowany jednocześnie z beta-2-mimetykami u pacjentów z astmą lub objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Metoprolol w mniejszym stopniu niż nieselektywne beta-adrenolityki wpływa na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów, i dlatego może być stosowany u pacjentów z cukrzycą. Reakcja układu krążenia (np. przyspieszenie czynności serca) w przypadku wystąpienia hipoglikemii jest mniej zaburzona u pacjentów przyjmujących metoprolol niż u pacjentów stosujących nieselektywne beta-adrenolityki. Jednocześnie szybciej dochodzi do wyrównania stężenia glukozy w osoczu, do wartości prawidłowych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt leczniczy Symlok SR obniża ciśnienie tętnicze przez całą dobę, zarówno w pozycji stojącej, leżącej, jak i podczas wykonywania wysiłku. Po rozpoczęciu leczenia metoprololem można zaobserwować krótkotrwałe zwiększenie oporu naczyń obwodowych. W czasie leczenia długotrwałego całkowity opór naczyniowy zmniejsza się. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w czasie długotrwałego leczenia metoprololem zależy między innymi od zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego i od niezmienionej wartości pojemności minutowej serca. U mężczyzn z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi leczonych metoprololem, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego. Nie zaobserwowano zaburzeń elektrolitowych w czasie leczenia metoprololem.

Przewlekła niewydolność serca

W badaniu klinicznym o nazwie MERIT-HF, w którym brało udział 3991 pacjentów z niewydolnością serca (z grup II-IV NYHA) i zmniejszoną frakcją wyrzutową ($\leq 0,40\%$), po zastosowaniu metoprololu zaobserwowano zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie częstości hospitalizacji. W czasie długotrwałego leczenia metoprololem zaobserwowano poprawę dotyczącą objawów niewydolności serca (według grup NYHA oraz w skali Ogólnych Skutków Leczenia - Overall Treatment Evaluation score). Dodatkowo, zaobserwowano, że w czasie leczenia metoprololem zwiększa się frakcja wyrzutowa, natomiast zmniejsza się objętość końcowo-skurczowa i końcowo-rozkurczowa lewej komory.

U pacjentów z zaburzeniami rytmu z szybką czynnością serca, metoprolol wpływa hamująco na pobudzenie układu współczulnego. Dzięki temu zmniejsza się automatyzm komórek układu przewodzącego serca i czas przewodzenia w układzie przewodzącym. Metoprolol zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu sercowego u pacjentów po zawale mięśnia sercowego.

Dzieci i młodzież

W trwającym 4 tygodnie badaniu z udziałem 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że winian metoprololu w dawce 0,2 mg/kg mc. (co odpowiada 0,19 mg/kg mc. bursztynianu metoprololu) zmniejsza skurczowe ciśnienie tętnicze o 5,2 mmHg ($p=0,145$), w dawce 1 mg/kg mc. (co odpowiada 0,95 mg/kg mc. bursztynianu metoprololu) o 7,7 mmHg ($p=0,027$), a w dawce 2 mg/kg mc. (co odpowiada 1,9 mg/kg mc. bursztynianu metoprololu) o 6,3 mmHg ($p=0,049$) w porównaniu z 1,9 mmHg po podaniu placebo. Maksymalna dawka zastosowania w badaniu to 200mg/dobę (co odpowiada 190 mg bursztynianu metoprololu).

W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego, zmniejszenie to wynosiło, odpowiednio 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 mmHg ($p=0,017$) i 2,1 mmHg. Nie stwierdzono wyraźnej zależności między zmniejszeniem ciśnienia tętniczego a wiekiem pacjentów, fazą rozwoju wg skali Tannera lub rasą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Każda tabletką o przedłużonym uwalnianiu leku Symlok SR zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która ogranicza szybkość uwalniania metoprololu.

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu rozpuszcza się szybko, a granulki o przedłużonym uwalnianiu rozprzestrzeniają się w przewodzie pokarmowym, uwalniając metoprolol w sposób ciągły przez 20 godzin.

Metabolizm

Metoprolol jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez izoenzym CYP2D6. Zidentyfikowano trzy główne metabolity, z których żaden nie wykazuje klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego.

Eliminacja

Okolo 5% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej. Pozostała część dawki wydalana jest jako metabolity.

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

Metoprolol jest dobrze znaną substancją czynną. Informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały umieszczone w innych częściach *Charakterystyki Produktu Leczniczego*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Metyloceluloza
Skrobia kukurydziana
Glicerol
Etyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

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 specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
7,10, 14, 20, 28, 30, 50,50x1, 56, 60, 98 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23,75 mg: Pozwolenie nr 18699

47,5 mg: Pozwolenie nr 18700

95 mg: Pozwolenie nr 18701

150 mg: Pozwolenie nr 18702

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/09/2011

Data przedłużenia pozwolenia: 23/03/2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/05/2018