

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metoprolol Medreg, 50 mg, tabletki powlekane  
Metoprolol Medreg, 100 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Metoprolol Medreg, 50 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg metoprololu winianu.

#### Metoprolol Medreg, 100 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg metoprololu winianu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana, 50 mg zawiera 13,8 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana, 100 mg zawiera 27,6 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

#### Metoprolol Medreg, 50 mg, tabletki powlekane

Różowe, okrągłe (średnica 7,8 mm - 8,2 mm), obustronnie wypukłe tabletki powlekane z naciętą linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznaczeniem „50” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

#### Metoprolol Medreg, 100 mg, tabletki powlekane

Białe lub białawe, okrągłe (średnica 9,8 mm - 10,2 mm) obustronnie wypukłe tabletki powlekane z naciętą linią podziału po jednej stronie i wytłoczonym oznaczeniem „100” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze
- przewlekła stabilna dławica piersiowa
- leczenie ostrego zawału mięśnia sercowego i zapobieganie powtórnemu zawałowi mięśnia sercowego
- tachyarytmie
- zapobieganie napadom migreny

Metoprolol Medreg jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Należy przestrzegać następujących zaleceń dotyczących dawkowania:

#### **Nadciśnienie tętnicze**

Od 50 mg do 100 mg metoprololu winianu dwa razy na dobę lub od 100 mg do 200 mg raz na dobę.

#### **Przewlekła stabilna dławica piersiowa**

Od 50 mg do 100 mg metoprololu winianu dwa razy na dobę.

#### **Leczenie ostrego zawału mięśnia sercowego i zapobieganie powtórному zawałowi mięśnia sercowego**

Leczenie ostre: po wcześniejszym dożylnym podaniu metoprololu winianu, 50 mg metoprololu winianu przyjmuje się 4 razy na dobę przez kolejne 48 godzin, zaczynając 15 minut po ostatnim wstrzyknięciu dożylnym.

U pacjentów, którzy dożylnie przyjęli mniej niż 15 mg metoprololu winianu, leczenie doustne należy rozpocząć ostrożnie od 25 mg metoprololu winianu.

Zapobieganie powtórному zawałowi mięśnia sercowego: 100 mg metoprololu winianu dwa razy na dobę.

#### **Tachyarytmie**

Od 50 mg do 100 mg metoprololu winianu dwa razy na dobę.

#### **Zapobieganie napadom migreny**

Od 50 mg do 100 mg metoprololu winianu dwa razy na dobę.

#### Szczególne populacje

##### *Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność metoprololu winianu u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki. Dostosowanie dawki może być konieczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (np. u pacjentów z zespolem wrotno-cieczym) (patrz punkt 5.2).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować połykać bez rozgryzania, popijając szklanką wody (patrz punkt 5.2). Należy przyjmować je rano w pojedynczej dawce lub rano i wieczorem w dwóch dawkach.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne beta-adrenolityki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia
- Niestabilna niewydolność serca (obrzęk płuc, zaburzenia przepływu krwi lub niedociśnienie), oraz ciągłe lub przerywane leczenie dodatkimi lekami inotropowymi (agonista receptora beta)

- Wyraźna, klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość rytmu serca poniżej 50 uderzeń na minutę)
- Zespół chorego węzła zatokowego (z wyłączeniem pacjentów ze stałym stymulatorem serca)
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych
- Wstrząs kardiogeny
- Nieleczony guz chromochłonny
- Niedociśnienie (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 90 mm Hg)
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba oskrzelowo-płucna
- Kwasica metaboliczna
- Jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (z wyłączeniem inhibitorów MAO-B)
- Jednoczesne dożylnie podawanie antagonistów wapnia typu z grupy werapamilu lub diltiazemu lub innych leków przeciwarytmicznych (np. dyzopiramidu) (z wyłączeniem leków intensywnej terapii)
- Ostry zawał mięśnia sercowego, przy częstości akcji serca poniżej 45 uderzeń na minutę, odstępem PQ dłuższym niż 0,24 sekundy lub skurczowym ciśnieniem krwi poniżej 100 mmHg

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

U pacjentów z astmą beta-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności. Jeśli pacjent jest leczony agonistami beta2 (doustnie lub wziewnie), ich dawkowanie należy sprawdzić na początku leczenia metoprololem i w razie konieczności zwiększyć.

Metoprolol jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi postaciami astmy oskrzelowej lub przewlekłą obturacyjną chorobą oskrzelowo-płucną (patrz punkt 4.3).

Metoprolol może wpływać na leczenie cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii (zwłaszcza tachykardię i drżenie). Ryzyko zakłócenia metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze w przypadku stosowania kardioselektywnych beta-adrenolityków, takich jak metoprolol, niż w przypadku stosowania nieselektywnych beta-adrenolityków. Niemniej jednak stężenie cukru we krwi należy kontrolować w krótszych odstępach czasu.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy lub nasilać je po odstawieniu metoprololu.

Sporadycznie zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mogą ulec nasileniu w ramach leczenia metoprololem (możliwy blok przedsionkowo-komorowy). Ze względu na negatywny wpływ na czas przewodzenia metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia.

Beta-adrenolityki mogą prowadzić do bradykardii. Jeśli tętno spoczynkowe spadnie poniżej 55 uderzeń na minutę i u pacjenta wystąpią objawy bradykardii, należy zmniejszyć dawkę lub stopniowo odstawiać metoprolol.

Metoprolol może nasilać objawy zaburzeń krążenia w tętnicach obwodowych (zespół Raynauda, chromanie przestankowe) ze względu na działanie przeciwnadciśnieniowe. Metoprolol jest przeciwwskazany w ciężkich zaburzeniach krążenia w tętnicach obwodowych (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z guzem chromochłonnym przed leczeniem i w trakcie leczenia metoprololem należy zastosować antagonistę receptorów alfa.

Nie należy nagle przerywać leczenia metoprololem bez ważnego powodu. Nagłe odstawienie może nasilić istniejącą niewydolność serca i zwiększyć ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłej śmierci sercowej.

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia, należy to robić stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, stopniowo zmniejszając dawkę, aż do osiągnięcia dawki 25 mg metoprololu winianu. Tę ostatnią dawkę należy podać co najmniej 4 dni przed zakończeniem leczenia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy odstawienne, dawkę należy zmniejszać wolniej.

Pacjenci należy bardzo dokładnie kontrolować czy występują u nich objawy nasilenia się choroby i należy podjąć niezbędne środki zaradcze.

Pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego wykazywali zwiększone ryzyko wstrząsu kardiogennego podczas leczenia metoprololem. Ponieważ szczególnie dotyczyło to pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, metoprolol należy podawać dopiero po ustabilizowaniu hemodynamiki u pacjenta z zawałem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.1).

Przed zabiegiem należy poinformować anestezjologa o leczeniu metoprololem.

Jeśli znieczulenie ogólne jest wykonywane u pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, należy wybrać środek znieczulający o jak najmniejszym ujemnym działaniu inotropowym.

Nie zaleca się odstawiania beta-adrenolityków na czas operacji.

Należy unikać nagłego rozpoczynania podawania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niekardiologicznym, ponieważ wiąże się to z ryzykiem bradykardii, niedociśnienia tętniczego i udaru, w tym prowadzących do zgonu, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

W przypadku przerwania leczenia skojarzonego z klonidyną należy stopniowo odstawiać najpierw beta-adrenolityk, a następnie klonidynę.

Metoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Podawanie adrenaliny nie zawsze prowadzi do pożądanego działania terapeutycznego w przypadku beta-adrenolityków (patrz punkt 4.5).

Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie, jak również z terapią odczulającą.

Beta-adrenolityki mogą zwiększać lub wydłużać liczbę i czas trwania napadów dławicy piersiowej u pacjentów z dławicą Prinzmetala z powodu niezakłóconego skurczu naczyń wieńcowych, w którym pośredniczy receptor alfa. Dlatego u tych pacjentów metoprolol należy stosować ostrożnie.

U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie, decyzja o podaniu metoprololu powinna być podjęta po dokładnej analizie korzyści i ryzyka.

Antagoniści receptorów beta mogą zmniejszać produkcję łez. Jest to szczególnie ważne dla osób noszących soczewki kontaktowe.

Stosowanie metoprololu winianu może prowadzić do pozytywnych wyników kontroli antydopingowych.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Interakcje farmakodynamiczne

*Leki blokujące współczulne zwojowe nerwowe, inne beta-adrenolityki, inhibitory MAO-B*  
Pacjentów leczonych lekami blokującymi współczulnych zwojów nerwowych, innymi beta-adrenolityki (np. w kroplach do oczu) lub inhibitorami MAO-B należy bardzo dokładnie kontrolować przez lekarza.

#### *Klonidyna*

W przypadku konieczności przerwania jednoczesnego leczenia klonidyną, leczenie beta-adrenolitykiem należy przerwać na kilka dni przed zakończeniem leczenia klonidyną, ponieważ beta-adrenolityki mogą spowodować gwałtowny wzrost ciśnienia krwi spowodowany odstawieniem klonidyny.

#### *Antagoniści kanału wapniowego, leki przeciwarrytmiczne*

W razie jednoczesnego stosowania antagonistów kanału wapniowego z grupy werapamilu lub diltiazemu lub leków przeciwarrytmicznych należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem ujemnych działań inotropowych i chronotropowych.

Dożylnie podawanie antagonistów wapnia z grupy werapamilu i diltiazemu lub innych leków przeciwarrytmicznych (np. dyzopiramid) jest przeciwwskazane (z wyjątkiem leków intensywnej terapii) (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwarrytmiczne klasy I i beta-adrenolityki mają addytywne ujemne działanie inotropowe, które mogą powodować poważne, niepożądane hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Należy unikać takiego skojarzenia u pacjentów z patologicznymi zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Ta interakcja została najdokładniej opisana w przypadku dyzopiramidu (patrz punkt 4.3).

#### *Środki znieczulające*

Podczas leczenia beta-adrenolitykami, bradykardia spowodowana ich działaniem na receptory beta jest zwiększana przez podawanie drogą wziewną leków znieczulających.

#### *Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych.

#### *Sympatykomimetyki*

Jednoczesne stosowanie metoprololu i noradrenaliny, adrenaliny lub innych sympatykomimetyków może spowodować istotny wzrost ciśnienia krwi.

Gdy adrenalina jest podawana pacjentom przyjmującym beta-adrenolityki w pewnych okolicznościach, kardioselektywne beta-adrenolityki mają znacznie mniejszy wpływ na regulację ciśnienia krwi niż nieselektywne beta-adrenolityki.

Działanie adrenaliny w leczeniu reakcji anafilaktycznych może się zmniejszyć u pacjentów otrzymujących terapię beta-blokerami (patrz punkt 4.4).

#### *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Jednoczesne podawanie z indometacyną lub innym inhibitorem syntezy prostaglandyn może zmniejszyć obniżające ciśnienie krwi działanie beta-adrenolityków.

#### *Rezerpina, alfa-metylodopa, klonidyna, guanfacyna i glikozydy nasercowe*

Jednoczesne stosowanie metoprololu i rezerpiny, alfa-metylodopy, klonidyny, guanfacyny lub glikozydów nasercowych może powodować ciężką bradykardię i opóźnienie przewodzenia w sercu.

#### *Leki przeciwcukrzycowe i insulina*

Metoprolol może redukować objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardii wywołanej hipoglikemią. Beta-adrenolityki mogą hamować uwalnianie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu II. Należy odpowiednio dostosować terapię hipoglikemiczną (insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) oraz regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi.

#### *Leki zawierające ksantynę*

Jednoczesne stosowanie preparatów zawierających ksantynę (amino-, teofilina) prowadzi do wzajemnego osłabienia działania.

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### *Inhibitory i induktory CYP 2D6*

Metoprolol jest substratem CYP 2D6, izoenzymu cytochromu P 450.

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna obniża, natomiast cymetydyna, alkohol i hydralazyna mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu.

Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy cytochromu (CYP) 2D6 (patrz także punkt 5.2).

Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), takie jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) i prawdopodobnie propafenon mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Działanie hamujące na CYP 2D6 zgłaszane było również w przypadku amiodaronu i chinidyny (leków przeciwartmicycznych).

Metoprolol może zmniejszyć klirens innych substancji czynnych (np. lidokainy)

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

##### Ciąża

Brak kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, metoprolol należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla zarodka lub płodu.

Beta-adrenolityki powodują zmniejszenie dopływu krwi do łożyska i mogą prowadzić do śmierci płodu i przedwczesnego porodu. Zgłaszano wewnątrzmaciczne zaburzenia wzrostu po długotrwałym stosowaniu u kobiet w ciąży z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym. Zgłaszano, że beta-adrenolityki powodują przedłużony poród i bradykardię u płodu i noworodka. Istnieją także doniesienia o hipoglikemii, niedociśnieniu, zwiększonym stężeniu bilirubiny we krwi i zahamowaniu reakcji anoksydacyjnej u noworodka.

Terapię metoprololem należy przerwać na 48 do 72 godzin przed spodziewaną datą porodu. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu pod kątem objawów blokady receptorów beta (np. powikłań sercowych i płucnych).

##### Karmienie piersią

Metoprolol osiąga około trzykrotnie wyższe stężenie w mleku kobiet karmiących niż w osoczu matki. Chociaż ryzyko działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią wydaje się być mniejsze podczas stosowania terapeutycznych dawek metoprololu, niemowlęta karmione piersią należy monitorować pod kątem objawów działania beta adrenolityków.

##### Płodność

Nie badano wpływu metoprololu na płodność ludzi.

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

Podczas prowadzenia pojazdu mechanicznego lub obsługiwanie maszyn, należy wziąć pod uwagę, że mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie, szczególnie na początku leczenia, przy zwiększaniu dawki, zmianie produktu lub jednoczesnym spożywaniu alkoholu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Podczas leczenia metoprololem zgłaszano działania niepożądane z następującą częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Bardzo rzadko:* trombocytopenia, agranulocytoza

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Niezbyt często:* zwiększenie masy ciała

*Rzadko:* może pojawić się utajona cukrzyca lub objawy cukrzycy mogą się nasilić, zwiększona hipoglikemia wywołana insuliną, zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, podwyższone stężenie triglicerydów

*Bardzo rzadko:* podwyższone stężenie cholesterolu VLDL

#### Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* depresja, trudności z koncentracją, osłabienie świadomości, senność lub bezsenność, koszmary senne

*Rzadko:* nerwowość, niepokój

*Bardzo rzadko:* amnezja, utrata pamięci, dezorientacja, omamy

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo często:* zmęczenie

*Często:* zawroty głowy, ból głowy

*Niezbyt często:* parestezja

#### Zaburzenia oka

*Rzadko:* zaburzenia widzenia, suchość oka, podrażnienie oka, zapalenie spojówek

#### Zaburzenia ucha i błędnika

*Bardzo rzadko:* szumy uszne, zaburzenia słuchu, odwracalna utrata słuchu

#### Zaburzenia serca

*Często:* bradykardia, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne (czasami z omdleniem), kołatanie serca

*Niezbyt często:* przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (patrz punkt 5.1), blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, obrzęk, ból w klatce piersiowej

*Rzadko:* zaburzenia przewodzenia, arytmie

#### Zaburzenia naczyniowe

*Często:* zimne kończyny, zespół Raynauda

*Bardzo rzadko:* nasilenie istniejących zaburzeń krążenia obwodowego, aż do gangreny

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Często:* duszność wysiłkowa

*Niezbyt często:* skurcz oskrzeli

*Rzadko:* nieżyt nosa

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

*Często:* nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia

*Niezbyt często:* wymioty

*Rzadko:* suchość w jamie ustnej

*Bardzo rzadko:* zaburzenia smaku

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Rzadko:* nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

*Bardzo rzadko:* zapalenie wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* wysypka (w postaci pokrzywki łuszczycopodobnej i dystroficznych zmian skórnych), zwiększona potliwość

*Rzadko:* łysienie

*Bardzo rzadko:* reakcje nadwrażliwości na światło, nasilenie lub pojawienie się łuszczycy lub wykwitów łuszczycopodobnych

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Niezbyt często:* osłabienie mięśni, skurcze mięśni

*Bardzo rzadko:* bóle stawów

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Rzadko:* impotencja, zaburzenia seksualne

#### 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy*

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego, bradykardii zatokowej, bradyarytmii, zaburzeń przewodzenia serca, niewydolności serca, wstrząsu kardiogennego i zatrzymania akcji serca.

Dodatkowo mogą wystąpić trudności w oddychaniu ze skurczem oskrzeli, zaburzenia świadomości, śpiączka, nudności, wymioty, sinica, hipoglikemia, a także napady drgawkowe i hiperkaliemia.

Objawy mogą ulec nasileniu w przypadku jednoczesnego przyjmowania alkoholu, leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze oznaki przedawkowania pojawiają się zwykle od 20 minut do 2 godzin po przyjęciu leku.

### *Leczenie*

Monitorowanie parametrów życiowych w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Środki terapeutyczne obejmują podanie węgla aktywowanego, środków przeczyszczających i, jeśli to konieczne, płukanie żołądka. Atropina, sympatykomimetyki lub tymczasowy stymulator serca do leczenia bradykardii i zaburzeń przewodzenia.

W przypadku wstrząsu, ostrej niewydolności serca i niedociśnienia tętniczego, w trakcie wazodylatacji podaje się: osocze lub substytuty osocza, wstrzyknięcie glukagonu w bolusie (jeśli to konieczne, a następnie dożylny wlew glukagonu), sympatykomimetyki, takie jak np. dobutamina dożylnie, a dodatkowo agonistów receptora  $\alpha_1$ .

Można również rozważyć podanie jonów wapnia.

W przypadku skurczu oskrzeli można podać lek rozszerzający oskrzela (sympatykomimetyk beta-2).

W napadach drgawkowych, zaleca się powolne dożylnie podanie diazepam.

Dawki wymagane do leczenia przedawkowania mogą być znacznie wyższe niż zwykłe dawki terapeutyczne, ponieważ receptory beta są blokowane przez beta-adrenolityki.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Wybiórcze beta-adrenolityki, Kod ATC: C07AB02

#### Mechanizm działania

Metoprolol jest selektywnym antagonistą receptora beta<sub>1</sub>; tj. sercowe receptory beta<sub>1</sub> są blokowane przy znacznie niższych stężeniach niż receptory beta<sub>2</sub>. Należy jednak wziąć pod uwagę, że kardioselektywność zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki.

Metoprolol ma tylko nieznaczne działanie stabilizujące błonę komórkową i nie wykazuje działania agonistycznego.

Metoprolol zmniejsza lub hamuje działanie amin katecholowych na serce (wydzielanych zwłaszcza w stresujących sytuacjach fizycznych i psychicznych).

Metoprolol zmniejsza tachykardię, zmniejsza pojemność minutową i kurczliwość serca oraz obniża ciśnienie krwi.

Jeśli jest to konieczne, metoprolol może być podawany pacjentom z obturacyjną chorobą płuc w połączeniu z beta<sub>2</sub>-agonistą (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Działanie w ostrym zawałe mięśnia sercowego

W chińskim badaniu (badanie COMMIT) zbadano 45 852 pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego ze zmianami w EKG (np. uniesienie odcinka ST, obniżenie odcinka ST lub blok lewej odnogi pęczka Hisa), którzy zostali przyjęci do szpitala w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów. W badaniu z randomizacją pacjenci otrzymywali metoprolol (do 15 mg dożylnie, następnie 200 mg doustnie) lub placebo do wypisu lub do 28 dni w szpitalu. W porównaniu z placebo metoprolol nie wpływał na śmiertelność ani na pierwotny połączony punkt końcowy od śmierci, zawał lub zatrzymanie akcji serca. W przypadku leczenia metoprololem rzadziej występowały ponowne zawały i migotanie komór, ale częstość występowania wstrząsu kardiogenego w ciągu pierwszych dwóch dni po ostrym zawałe była większa, zwłaszcza u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie.

W badaniu COMMIT, wstrząs kardiogeny występował istotnie częściej podczas leczenia metoprololem (5,0%) niż w przypadku placebo (3,9%). Ta różnica była szczególnie widoczna w następujących grupach pacjentów:

Względna częstość występowania wstrząsu kardiogenego w określonych grupach pacjentów w badaniu COMMIT:

Charakterystyka pacjenta	Grupa eksperymentalna	
	Metoprolol	Placebo
Starsi $\geq$ 70 lat	8,4%	6,1%
Ciśnienie krwi < 120 mmHg	7,8%	5,4%
Tętno $\geq$ 110/min	14,4%	11%
Killip klasa III klasyfikacji Killipa	15,6%	9,9%

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym metoprolol jest całkowicie wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 1,5 do 2 godzinach. Ze względu na efekt pierwszego przejścia, ogólnoustrojowa biodostępność pojedynczej doustnej dawki metoprololu wynosi około 50%. Ogólnoustrojową dostępność dawki doustnej można zwiększyć do ok. 65-70% przy jednoczesnym przyjmowaniu pokarmu.

#### Dystrybucja

Metoprolol wiąże się z białkami osocza w niewielkim stopniu (około 5-10%).

#### Biotransformacja

Metoprolol metabolizowany jest przez utlenianie w wątrobie. Trzy znane główne metabolity nie wykazały istotnego klinicznie efektu blokowania receptorów beta.

Metoprolol metabolizowany jest głównie, ale nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy cytochromu (CYP) 2D6. Szybkość metabolizmu może się zmieniać indywidualnie ze względu na polimorfizmy genu CYP2D6, przy czym osoby wolno metabolizujące (około 7-8%) wykazują większe stężenia w osoczu i wolniejszą eliminację niż osoby szybko metabolizujące. Jednak stężenia w osoczu u poszczególnych pacjentów są stabilne i odtwarzalne.

U mniej niż 10% pacjentów defekt genetyczny metabolizmu oksydacyjnego (polimorfizm genetyczny) w stosunku do dawki może powodować nieprawidłowo wysokie stężenia w osoczu ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

#### Eliminacja

Ponad 95% dawki podanej doustnie jest wydalana z moczem. Około 5% dawki, w pojedynczych przypadkach do 30% wydalane jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania metoprololu w osoczu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (od 1 do 9 godzin). Klirens całkowity wynosi około 1 l/min.

#### Szczególne populacje

##### *Starsi pacjenci*

Farmakokinetyka metoprololu nie różni się znacząco między młodszymi i starszymi pacjentami.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Biodostępność ogólnoustrojowa i eliminacja metoprololu również pozostają niezmienione u pacjentów z niewydolnością nerek, ale eliminacja metabolitów jest wolniejsza. U pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) poniżej 5 ml/min stwierdzono znaczną kumulację metabolitów. Nie prowadzi to jednak do nasilenia beta-blokującego działania metoprololu.

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby biodostępność metoprololu może być zwiększona, a całkowity klirens może być zmniejszony. Jednak wzrost biodostępności uważa się za istotny klinicznie tylko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub przeciekiem wrotno-czaszkowym. U pacjentów z przeciekiem wrotno-czaszkowym całkowity klirens wynosi około 0,3 l/min, a wartości AUC są około 6 razy większe niż u osób zdrowych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksyczności reprodukcyjnej, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach na zwierzętach beta-adrenolityki nie wykazywały potencjału teratogennego, ale prowadziły do zmniejszenia przepływu krwi przez pępowinę, spowolnienia wzrostu, zmniejszenia kostnienia i zwiększonej liczby zgonów płodowych i poporodowych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Skrobia żelowana kukurydziana (E 1401)  
Magnezu stearynian

### Otoczka tabletki:

Metoprolol Medreg, 50 mg, tabletki powlekane:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Makrogol  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Metoprolol Medreg, 100 mg, tabletki powlekane:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Makrogol

## **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**

Przezroczysty, bezbarwny blister z folii PVC/Aluminium zawierający 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek powlekanych, w tekturowym opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

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

Medreg s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

50 mg, pozwolenie nr: 26810  
100 mg, pozwolenie nr: 26811

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-12-24

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

2022-01-05