

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mecorlong, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Mecorlong, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Mecorlong, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

23,75 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.  
47,5 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.  
95 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

23,75 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 9 x 5 mm, z nacięciem po obu stronach.

47,5 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 11 x 6 mm, z nacięciem po obu stronach.

95 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 16 x 8 mm, z nacięciem po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Dzieci i młodzież w wieku 6-18 lat

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu zawierające metoprololu bursztynian powinny być przyjmowane jeden raz na dobę, najlepiej rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone. Tabletek nie wolno żuć ani rozgniatać. Tabletki należy popijać płynem (co najmniej pół szklanki).

Dawkę należy ustalać według poniższych wskazówek:

*Nadciśnienie tętnicze:*

47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) podawane jeden raz na dobę pacjentom z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) na dobę lub dodać do leczenia inny lek przeciwnadciśnieniowy.

*Dławica piersiowa:*

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) podawane jeden raz na dobę. W razie potrzeby do leczenia można dodać inne leki stosowane w leczeniu miażdżycy.

*Zaburzenia rytmu serca:*

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

*Leczenie profilaktyczne po zawale mięśnia sercowego:*

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

*Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca:*

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

*Profilaktyka migreny*

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

*Stabilna objawowa niewydolność serca*

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca, leczoną innymi lekami, dawkę metoprololu bursztynianu ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawka może zostać zwiększona do 23,75 mg metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) w drugim tygodniu leczenia. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca klasy II według NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) jeden raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Zaleca się podwojenie dawki po dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Dawkę zwiększa się co kolejne dwa tygodnie do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub do maksymalnej, tolerowanej przez pacjenta dawki. W leczeniu długotrwałym dawka docelowa wynosi 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub jest to maksymalna dawka, dobrze tolerowana przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał niezbędną wiedzę na temat leczenia stabilnej, objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy bardzo starannie ocenić stan pacjenta. W razie wystąpienia obniżenia ciśnienia tętniczego może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki innego, jednocześnie stosowanego leku. Obniżenie ciśnienia tętniczego nie musi stanowić przeszkody w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Podczas zwiększania dawki leku należy zachować ostrożność.

### *Dzieci i młodzież*

Zalecana dawka początkowa stosowana u dzieci w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym wynosi 0,5 mg/kg mc. (0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu) jeden raz na dobę. Dawka końcowa podawana w miligramach powinna być najbardziej zbliżonym przybliżeniem dawki obliczonej w mg/kg mc. Jeśli pacjent nie reaguje na dawkę 0,5 mg/kg mc., można zwiększyć dawkę do 1,0 mg/kg mc. (0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), ale dawka nie może być większa niż 50 mg (47,5 mg metoprololu bursztynianu). Jeśli pacjent nie reaguje na dawkę 1,0 mg/kg mc., można zwiększyć dawkę do 2,0 mg/kg mc. (1,9 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu). Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem u dzieci i młodzieży dawek większych niż 200 mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę.

Nie przeprowadzano badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Mecorlong w tej grupie pacjentów.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Metoprolol jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na metoprololu bursztynian, inne leki beta-adrenolityczne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub trzeciego stopnia,
- nieleczonej niewydolności serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ tkankowy lub niedociśnienie) oraz konieczność stałego lub okresowego stosowania leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- objawowej i klinicznie istotnej bradykardii zatokowej (częstość akcji serca <50/min),
- zespołu chorego węzła zatokowego,
- wstrząsu kardiogennego,
- ciężkich chorób naczyń obwodowych,
- niedociśnienia (ciśnienie skurczowe <90 mmHg),
- kwasicy metabolicznej,
- ciężkiej astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- jednoczesnego stosowania inhibitorów monoaminooksydazy (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B).

Metoprolol nie może być podawany pacjentom z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego i częstością akcji serca poniżej 45 uderzeń/min, odstępem PQ>0,24 sekundy lub ciśnieniem skurczowym <100 mmHg.

Metoprolol jest także przeciwwskazany u pacjentów z niewydolnością serca i ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg w powtarzalnych pomiarach (przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest kontrola ciśnienia tętniczego).

Jednoczesne dożylnie podawanie antagonistów wapnia, takich jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwartmicyjnym (jak dyzopiramid) jest przeciwwskazane (z wyjątkiem oddziały intensywnej opieki medycznej).

Nieleczony guz chromochłonny.

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

Leki beta-adrenolityczne należy stosować z ostrożnością u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli pacjent z astmą stosuje lek beta<sub>2</sub>-adrenomimetyczny (jako tabletki lub w postaci inhalacji) to rozpoczynając leczenie metoprololem należy sprawdzić dawkę beta<sub>2</sub>-adrenomimetyku i zwiększyć ją, jeżeli występuje taka konieczność. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory beta<sub>2</sub>-adrenergiczne w mniejszym stopniu niż tradycyjne postacie tabletek selektywnych leków beta<sub>1</sub>-adrenolitycznych.

Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze podczas stosowania metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku selektywnych leków beta<sub>1</sub>-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz wyraźnie mniejsze niż w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych.

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mogą niekiedy ulegać nasileniu podczas leczenia metoprololem (możliwość wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego).

Metoprolol może nasilać objawy chorób naczyń obwodowych z uwagi na działanie hipotensyjne.

W przypadku, gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z guzem chromochłonnym, wcześniej oraz w trakcie leczenia metoprololem musi być zastosowany lek o działaniu alfa-adrenolitycznym.

U pacjentów z dławicą Prinzmetala selektywne leki beta<sub>1</sub>-adrenolityczne należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym, anestezjolog musi być poinformowany o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne. Nie zaleca się odstawienia beta-adrenolityków na czas operacji.

Leków beta-adrenolitycznych nie wolno odstawiać nagle. Jeżeli zalecane jest przerwanie leczenia, o ile jest to możliwe, produkt należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania najmniejszej dawki odpowiadającej połowie tabletki o najmniejszej mocy, tj. 11,875 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu). Tę końcową dawkę należy stosować, przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku występowania u pacjentów jakichkolwiek objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, metoprolol może zwiększać wrażliwość na alergeny, jak również nasilać reakcje anafilaktyczne. Leczenie adrenaliną nie zawsze daje pożądany skutek terapeutyczny u pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi (patrz również punkt 4.5).

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

Dotychczas nie uzyskano wystarczającego doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z następującymi stanami:

- niestabilną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA)
- ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni
- zaburzeniami czynności nerek
- zaburzeniami czynności wątroby
- wiekiem pacjenta powyżej 80 lat
- wiekiem pacjenta poniżej 40 lat
- istotnymi hemodynamicznie chorobami zastawek serca
- kardiomiopatią przerostową zawężającą
- podczas lub po operacji kardiochirurgicznej w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

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

### *Interakcje farmakodynamiczne*

Po jednoczesnym podaniu leku blokującego zwoje współczulne z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (np. kropli do oczu) lub inhibitorami MAO, stan pacjenta należy starannie monitorować.

W razie konieczności przerwania leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, lek beta-adrenolityczny musi być odstawiony o kilka dni wcześniej.

Pacjent musi być monitorowany pod kątem wystąpienia negatywnego działania inotropowego lub chronotropowego w przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z antagonistami wapnia, takimi jak werapamil lub diltiazem, bądź z lekami przeciwartmicznymi. Antagonistów wapnia z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne.

Leki przeciwartmiczne klasy I: leki przeciwartmiczne klasy I i leki beta-adrenolityczne mają addytywne, ujemne działanie inotropowe, które może spowodować poważne hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Należy również unikać jednoczesnego stosowania tych leków w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dyzopiramidem.

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych, innych leków obniżających ciśnienie tętnicze.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu i noradrenaliny, adrenaliny lub innych leków sympatykomimetycznych może wystąpić znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu i rezerpiny, alfa-metylodopy, klonidyny, guanfacyny lub glikozydów nasercowych może wystąpić wyraźne zmniejszenie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia w sercu.

Pacjenci stosujący jednocześnie inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. krople do oczu z tymololem) muszą pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Metoprololu bursztynian może osłabiać objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię. Beta-adrenolityki mogą hamować uwalnianie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu II. Zaleca się regularną kontrolę glikemii i odpowiednie dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego (insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

Jednoczesne stosowanie indometacyny lub innych inhibitorów syntezy prostaglandyn może powodować zmniejszenie działania hipotensyjnego leków beta-adrenolitycznych.

Jeżeli pacjentowi otrzymującemu leki beta-adrenolityczne w pewnych warunkach zostanie podana adrenalina, kardioselektywne leki beta-adrenolityczne znacznie słabiej będą wpływać na kontrolę ciśnienia krwi niż nieselektywne leki beta-adrenolityczne.

Skuteczność adrenaliny w leczeniu reakcji anafilaktycznych może być osłabiona u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne (patrz punkt 4.4).

### *Interakcje farmakokinetyczne*

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu, podczas gdy cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie tylko, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz punkt 5.2).

Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, tj. selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu.

Opisywano również hamujące działanie na enzym CYP 2D6 amiodaronu i chinidyny (leków przeciwarrytmicznych).

Metoprolol może powodować zmniejszenie wydalania innych leków (np. lidokainy).

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

##### *Ciąża*

Ze względu na brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, lek można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano przypadki opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leki beta-adrenolityczne mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu i noworodka. Istnieją również doniesienia o występowaniu hipoglikemii, niedociśnienia, zwiększonej bilirubinemii oraz zahamowanej odpowiedzi na niedotlenienie tkanek u noworodka. Leczenie metoprololem należy przerwać na 48 do 72 godzin przed planowanym porodem. W przypadku, gdy nie jest to możliwe, noworodka należy obserwować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych).

Leki beta-adrenolityczne nie wykazywały działania teratogenne u zwierząt, ale stwierdzono zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie rozwoju, osłabione kostnienie oraz zwiększoną częstość występowania zgonów płodów i noworodków.

##### *Karmienie piersią*

Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Chociaż w przypadku stosowania produktu w dawkach terapeutycznych ryzyko szkodliwego działania na dziecko karmione piersią jest niewielkie (z wyjątkiem osób o powolnym metabolizmie), niemowlę karmione piersią należy obserwować w kierunku objawów zablokowania receptorów beta-adrenergicznych.

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

Produkt leczniczy Mecorlong nie ma istotnego wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjent powinien zwrócić uwagę, jaka jest jego reakcja na metoprolol zanim zacznie prowadzić pojazd lub obsługiwać maszynę, ponieważ podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie na inny produkt leczniczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Reakcje niepożądane mają na ogół charakter łagodny i są przemijające. Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas stosowania terapeutycznego i dotyczyły głównie metoprololu winianu w tabletkach. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				pogorszenie cukrzycy utajonej	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmary senne	nerwowość, niepokój	zapominanie lub zaburzenia pamięci, splątanie, 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
Zaburzenia serca		bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko połączone z omdleniem), kołatanie serca	przemijające zaostrzenie niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przedsercowej	czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia w sercu	

Zaburzenia naczyniowe	znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego i niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem	ziębnięcie rąk i stóp			martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli	nieżyt błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie	wymioty	suchość błony śluzowej jamy ustnej	zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (łuszczycopodobna pokrzywka i zmiany skórne dystroficzne), zwiększona potliwość	łysienie	reakcje nadwrażliwości na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, zmiany skórne o typie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni		ból stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja i inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie		obrzęk		



### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

### *Objawy:*

Przedawkowanie metoprololu może powodować ciężkie niedociśnienie, znaczne zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, utratę przytomności (nawet śpiączkę), nudności, wymioty i sinicę.

Objawy mogą ulegać zaostrzeniu w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu lub zażywania leków hipotensyjnych, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy przedawkowania pojawiają się po upływie od 20 minut do 2 godzin od przyjęcia leku.

### *Leczenie:*

Węgiel leczniczy, a w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu beta<sub>1</sub>-adrenomimetycznym (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskaniażądanego efektu. Jeżeli selektywny beta<sub>1</sub>-adrenomimetyk nie jest dostępny, można zastosować dopaminę. Można również podać siarczan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zmniejszenia napięcia nerwu błędnego.

Jeżeli nie udaje się uzyskaćżądanego efektu, można zastosować inny lek sympatykomimetyczny, np. dobutaminę lub noradrenalinę.

Pacjentowi można również podać od 1 do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie stymulacji serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu beta<sub>2</sub>-adrenomimetycznym.

### *Uwaga!*

Dawki leków stosowane w leczeniu przedawkowania są dużo większe od zwykle stosowanych dawek terapeutycznych z uwagi na zablokowanie receptorów beta przez leki beta-adrenolityczne.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta<sub>1</sub>-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta<sub>1</sub>-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie mniejszych od koniecznych do zablokowania receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych.

Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych.

Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin, (które uwalniają się zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza efekty wywoływane przez nagły wyrzut katecholamin, takie jak tachykardia, zwiększona pojemność minutowa i kurczliwość serca, a ponadto obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów beta<sub>1</sub>-adrenergicznych) metoprololu bursztynianu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków beta<sub>1</sub>-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania beta<sub>1</sub>-adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków beta<sub>1</sub>-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ryzyko działań niepożądanych związanych z występowaniem maksymalnych stężeń leku w osoczu (np. bradykardia lub osłabienie kończyn) jest także znikome.

W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami beta<sub>1</sub>-adrenomimetycznymi.

#### *Wpływ na niewydolność serca*

Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa ≤40%), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca wykazało np. zmniejszenie śmiertelności ogólnej. Śmiertelność (niezależnie od przyczyny) wynosiła 145 w grupie pacjentów przyjmujących metoprolol (7,2% na pacjenta po roku) w porównaniu z 217 (11,0%) w grupie otrzymującej placebo, względne ryzyko 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

W trwającym 4 tygodnie badaniu z udziałem 144 pacjentów (w wieku od 6 do 16 lat) w samoistnym nadciśnieniu tętniczym, metoprololu bursztynian powodował zmniejszenie ciśnienia skurczowego o 5,2 mmHg dla dawki 0,2 mg/kg mc. (p=0,145), 7,7 mmHg dla dawki 1,0 mg/kg mc. (p=0,027) i 6,3 mmHg dla dawki 2,0 mg/kg mc. (p=0,049), podczas stosowania maksymalnie 200 mg na dobę i w porównaniu do 1,9 mmHg dla placebo. Ciśnienie rozkurczowe było zmniejszane o odpowiednio: 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) i 2,1 mmHg. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zmniejszeniu ciśnienia krwi ze względu na wiek, stopień rozwoju fizycznego czy rasę.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### *Wchłanianie*

Metoprolol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Z uwagi na znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 50%. Biodostępność tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest o około 20-30% mniejsza niż tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu, około 5-10%, wiąże się z białkami osocza.

### *Dystrybucja*

Każda tabletkę metoprololu bursztynianu o przedłużonym uwalnianiu zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która reguluje 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. Przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę maksymalne stężenie metoprololu w osoczu osiąga dwukrotną wartość stężenia minimalnego.

### *Metabolizm*

Metoprolol jest metabolizowany przez utlenianie w wątrobie. Trzy znane, główne metabolity nie wykazują klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego.

Metoprolol jest metabolizowany głównie, lecz nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6. Z uwagi na polimorfizm genu CYP 2D6, tempo metabolizmu wykazuje różnice osobnicze, przy czym osoby o powolnym metabolizmie (około 7-8%) wykazują większe

stężenia leku w osoczu i wolniejsze tempo wydalania w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jednak u tej samej osoby stężenia leku w osoczu są stałe i powtarzalne.

#### *Eliminacja*

Ponad 95% dawki doustnej wydalą się z moczem. Około 5% dawki wydalą się w postaci niezmiennionej, w pojedynczych przypadkach do 30%. Okres półtrwania metoprololu wynosi średnio 3,5 godziny (zakres 1-9 godzin). Całkowity klirens wynosi około 1 litr/min.

Farmakokinetyka metoprololu u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej w populacji osób młodszych. Biodostępność układowa i wydalanie metoprololu są prawidłowe u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednakże wydalanie metabolitów odbywa się wolniej. Znaczącą kumulację metabolitów obserwowano u pacjentów ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej poniżej 5 ml/min. Kumulacja metabolitów nie nasila jednak działania beta-adrenolitycznego metoprololu.

U pacjentów z marskością wątroby biodostępność metoprololu może się zwiększać, a całkowity klirens ulegać zmniejszeniu. Zwiększona ekspozycja jest jednakże uznana za klinicznie istotną jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub z zespoleciem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespoleciem żyły wrotnej z żyłą główną dolną wynosi około 0,3 litra/min, a wartości AUC są w przybliżeniu 6-krotnie większe niż u osób zdrowych.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym jest podobny do opisanego profilu farmakokinetycznego u dorosłych. Pozorny klirens (CL/F) metoprololu zwiększa się liniowo, odpowiednio do masy ciała pacjenta.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Metyloceluloza  
Skrobia kukurydziana  
Glicerol  
Etyloceluloza  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki  
Hypromeloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kwas stearynowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być wprowadzone do obrotu.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

23,75 mg: Pozwolenie nr 15253  
47,5 mg: Pozwolenie nr 15254  
95 mg: Pozwolenie nr 15255

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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