

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MetoHEXAL 25 ZK, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
MetoHEXAL 50 ZK, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
MetoHEXAL 100 ZK, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
MetoHEXAL 150 ZK, 142,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
MetoHEXAL 200 ZK, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

MetoHEXAL 25 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, glukoza i 4,45 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

MetoHEXAL 50 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, glukoza i 7,18 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

MetoHEXAL 100 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, glukoza i 7,11 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

MetoHEXAL 150 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 142,5 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 150 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, glukoza i 10,26 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

MetoHEXAL 200 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 190 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 200 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, glukoza i 10,26 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MetoHEXAL 25 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

MetoHEXAL 50 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

MetoHEXAL 100 ZK

Jasnożółte, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

MetoHEXAL 150 ZK

Białe, podłużne tabletki z dwiema liniami podziału po obu stronach.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

MetoHEXAL 200 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki zawierające metoprololu bursztynian należy przyjmować raz na dobę, najlepiej podczas śniadania. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone, nie należy ich jednak żuć ani kruszyć. Tabletki należy popijać wodą (co najmniej połową szklanki).

Dawkę należy ustalać następująco:

Nadciśnienie tętnicze

Dla pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym 47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) na dobę lub dodać do schematu leczenia inny lek przeciwnadciśnieniowy.

Dławica piersiowa

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności do schematu leczenia można dodać inne leki stosowane w leczeniu choroby wieńcowej.

Zaburzenia rytmu serca

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

Leczenie profilaktyczne po zawał mięśnia sercowego

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

Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca

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

Zapobieganie migrenie

95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) 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) raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę w drugim tygodniu. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca klasy II według NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Następnie zaleca się podwojenie dawki. Dawkę zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałym leczeniu dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał odpowiednie doświadczenie w leczeniu stabilnej objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy starannie ocenić stan pacjenta. W razie spadku ciśnienia tętniczego może być konieczne zmniejszenie dawki innego, jednocześnie stosowanego leku. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych, które wskazywałyby na konieczność innego dawkowania niż u osób w podeszłym wieku bez innych współistniejących chorób. Należy jednak zachować ostrożność, gdyż nadmierne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi lub szybkości tętna może być przyczyną niedostatecznego ukrwienia kluczowych narządów.

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Dawkę należy zwiększać u nich ze szczególną ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Zalecana początkowa dawka metoprololu bursztynianu u pacjentów w wieku co najmniej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym wynosi 0,48 mg/kg mc. raz na dobę. 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 metoprololu bursztynianu. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na 0,95 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej metoprololu bursztynianu, wynoszącej 1,9 mg/kg mc. U dzieci i młodzieży nie oceniano stosowania dawek metoprololu bursztynianu 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

- Rozpoznana nadwrażliwość na metoprolol i pochodne związku lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1; nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne (możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość między beta-adrenolitykami).
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zastój krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agonistów receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (czynność serca <50/min).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Nieleczony guz chromochłonny (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B).
- Podejrzenie zawału lub stwierdzony zawał mięśnia sercowego z częstością akcji serca poniżej 45 do 50 uderzeń/min, odstępem P-R dłuższym niż 0,24 sekundy, ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg i (lub) ciężka niewydolność serca.

Ponadto metoprololu nie wolno stosować u pacjentów z niewydolnością serca i powtarzającym się ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia).

Jednoczesne podawanie dożylnych antagonistów wapnia typu werapamilu i diltiazemu lub innych leków o działaniu przeciwaritmicznym (jak dyzopiramid) jest przeciwwskazane z wyjątkiem oddziały intensywniej opieki medycznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Układ sercowo-naczyniowy

Leków beta-adrenolitycznych, w tym metoprololu, nie należy stosować u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca (patrz punkt 4.3). Należy najpierw uzyskać stabilizację stanu klinicznego.

Ze względu na ujemny wpływ na przewodzenie przedsionkowo-komorowe, beta-adrenolityki (w tym metoprolol) należy stosować wyłącznie z zachowaniem ostrożności u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego stopnia (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z nasilającą się bradykardią (częstość akcji serca poniżej 50 do 55 uderzeń/min) dawkę produktu leczniczego należy stopniowo zmniejszać lub stopniowo przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

Zawał mięśnia sercowego

Jeśli u pacjenta z zawałem mięśnia sercowego wystąpi znaczące niedociśnienie tętnicze, należy przerwać stosowanie metoprololu i uważnie zbadać status hemodynamiczny pacjenta i rozległość niedokrwienia mięśnia sercowego. Może być konieczne intensywne monitorowanie stanu hemodynamicznego i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze wiąże się ze znaczną bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym, należy zastosować leczenie w celu wyrównania zaburzeń.

Zaburzenia czynności wątroby

Metoprolol podlega znaczącemu efektowi pierwszego przejścia i eliminowany jest głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego (patrz punkt 5.2). Dlatego zaburzenia czynności wątroby mogą spowodować zwiększoną ogólnoustrojową dostępność biologiczną metoprololu i zmniejszenie jego całkowitego klirensu, a w konsekwencji zwiększenie stężenia w osoczu.

Dławica Prinzmetalą

Beta-adrenolityki mogą zwiększyć liczbę i wydłużyć czas trwania napadów dławicowych u pacjentów z dławicą Prinzmetalą (odmiana dławicy piersiowej).

Zespół oczno-słuzówkowo-skórny

Podczas stosowania metoprololu nie obserwowano pełnego zespołu oczno-słuzówkowo-skórnego. Występowały jednak niektóre objawy tego zespołu (suchość oczu albo sama, albo sporadycznie z wysypką skórną), ustępujące w większości przypadków po przerwaniu leczenia metoprololem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy oczne, a w razie ich wystąpienia należy rozważyć odstawienie metoprololu.

Choroby spastyczne oskrzeli

Zasadniczo, pacjentom z chorobami spastycznymi oskrzeli nie należy podawać leków beta-adrenolitycznych, w tym metoprololu. Jednak ze względu na jego względną kardioselektywność, doustny metoprolol można stosować ostrożnie pacjentów z chorobami spastycznymi oskrzeli o nasileniu małym lub umiarkowanym, którzy nie reagują na inne odpowiednie leczenie lub go nie tolerują. Ponieważ wybiórczość wobec receptorów beta-1-adrenergicznych nie jest całkowita, należy stosować beta-2-adrenomimetyk jednocześnie z metoprololem w najmniejszej możliwej dawce.

Cukrzyca

Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza otrzymujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.5). Pacjentów tych należy ostrzec o możliwości maskowania przez leki beta-adrenolityczne (w tym metoprolol) tachykardii towarzyszącej hipoglikemii, bez znaczącego wpływu na inne objawy hipoglikemii, takie jak zawroty głowy i nasilone pocenie. Nasilenie pocenia może być nawet większe.

Zaburzenia krążenia obwodowego

Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami obwodowego krążenia tętniczego (np. z chorobą lub zespołem Raynauda, chromaniem przestankowym), gdyż leczenie beta-adrenolitykami może zaostrzyć ich przebieg (patrz punkt 4.3).

Guz chromochłonny

Pacjentom, u których stwierdzono lub podejrzewa się guz chromochłonny, metoprolol należy zawsze podawać w skojarzeniu z lekiem alfa-adrenolitycznym i wyłącznie po rozpoczęciu stosowania alfa-adrenolityku (patrz punkt 4.3).

Nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki maskują niektóre objawy kliniczne nadczynności tarczycy. Dlatego w przypadku podawania metoprololu pacjentom, u których stwierdzono nadczynność tarczycy lub podejrzewa się jej rozwój, należy ściśle kontrolować czynność tarczycy i serca.

Znieczulenie ogólne i zabiegi chirurgiczne

Przed dużym zabiegiem chirurgicznym nie należy rutynowo przerywać przewlekłego leczenia beta-adrenolitykiem. Osłabiona zdolność serca do odpowiedzi na bodźce z układu współczulnego może zwiększyć ryzyko związane ze znieczuleniem ogólnym i zabiegami chirurgicznymi. Jeśli pacjent leczony metoprololem musi być poddany znieczuleniu ogólnemu, należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta leku beta-adrenolitycznego. Należy zastosować lek znieczulający o możliwie najmniejszym działaniu kardiodepresyjnym (patrz punkt 4.5). Jeśli przerwanie leczenia beta-adrenolitykiem (również metoprololem) przed operacją uznane zostanie za konieczne, lek należy odstawiać stopniowo w taki sposób, aby zakończyć jego stosowanie około 48 godzin przed znieczuleniem ogólnym.

Nagle przerwanie leczenia

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości lek należy odstawiać stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, zmniejszając dawkę o połowę aż do uzyskania najmniejszej dawki stanowiącej połowę tabletki o przedłużonym uwalnianiu 23,75 mg (= 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 wystąpienia u pacjenta objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca

i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Reakcje anafilaktyczne

U pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne reakcje anafilaktyczne wywołane przez inne czynniki mogą być szczególnie ciężkie i odporne na standardowe dawki adrenaliny. Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania beta-adrenolityków (w tym metoprololu) u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem anafilaksji.

Ostrzeżenie

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Obserwowane interakcje, z powodu których jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane:

Antagoniści wapnia (podanie dożylnie)

Antagoniści wapnia typu werapamilu lub diltiazemu mogą nasilać hamujące działanie beta-adrenolityków na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, kurczliwość serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Pacjentom otrzymującym metoprolol nie należy podawać dożylnie antagonisty wapnia typu werapamilu (fenyloalkilamin) ze względu na ryzyko zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.3).

Interakcje, które należy brać pod uwagę (ze względu na wpływ na działanie metoprololu):

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie metoprololu oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych na ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj addytywne. Należy uważnie monitorować stan pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zmniejszające stężenie katecholamin, inne beta-adrenolityki (w tym również tymolol w kroplach do oczu) lub inhibitory monoaminooksydazy (MAO). Ponadto w czasie do 14 dni od odstawienia jednocześnie stosowanego nieodwracalnego inhibitora MAO istnieje teoretyczna możliwość wystąpienia znaczącego nadciśnienia tętniczego.

Antagoniści wapnia (podanie doustne)

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia może spowodować addytywne zmniejszenie kurczliwości serca na skutek ujemnego działania chronotropowego i inotropowego. Pacjentów otrzymujących doustnie antagonistę wapnia typu werapamilu w skojarzeniu z metoprololem należy ściśle monitorować.

Leki przeciwartmyczne

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać ujemne działanie inotropowe leków przeciwartmicznych i ich wpływ na czas przewodzenia przedsionkowego. W szczególności u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowo-predsionkowego jednoczesne stosowanie amiodaronu może addytywnie wpływać na czynność elektryczną serca, wywołując między innymi bradykardię, zahamowanie zatokowe i blok przedsionkowo-komorowy. Leki przeciwartmiczne, takie jak chinidyna, tokainid, prokainamid, ajmalina, amiodaron, flekainid, propafenon i dyzopiramid, mogą nasilać działanie metoprololu na częstość akcji serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Może to spowodować ciężkie hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Takiego leczenia skojarzonego należy również unikać w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dyzopiramidem.

Nitrogliceryna

Nitrogliceryna może nasilić hipotensyjne działanie metoprololu.

Znieczulenie ogólne

Niektóre wziewne leki stosowane do znieczulenia ogólnego mogą nasilać kardiodepresyjne działanie beta-adrenolityków (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP2D6

Silne inhibitory aktywności tego enzymu mogą zwiększyć stężenie metoprololu w osoczu. Znaczne zahamowanie aktywności CYP2D6 mogłoby spowodować zmianę fenotypu pacjenta na słabego metabolizera (fenokopowanie, patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2D6 i metoprololu. Do znanych, klinicznie istotnych, silnych inhibitorów aktywności CYP2D6 należą leki przeciwdepresyjne (takie jak fluwoksamina, fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, bupropion, klomipramina, dezypramina), leki przeciwpsychotyczne (takie jak flufenazyna, haloperydol, tiorydazyna, chlorpromazyna, trifluopromazyna i chloroprotysen), leki przeciwaritmiczne (takie jak chinidyna lub propafenon), leki przeciwwirusowe (np. rytonawir), leki przeciwhistaminowe (takie jak difenhydramina), leki przeciwmalaryczne (takie jak hydroksychlorochina lub chinidyna) i leki przeciwgrzybiczne (np. terbinafina).

Opisywano również działanie hamujące aktywność enzymu CYP2D6 w przypadku amiodaronu i chinidyny (leków przeciwaritmicznych).

Hydralazyna

Jednocześnie stosowana hydralazyna może hamować metabolizm pierwszego przejścia metoprololu, co prowadzi do zwiększenia jego stężenia.

Antagoniści receptora alfa-adrenergicznego

Ostre niedociśnienie ortostatyczne, które może wystąpić po podaniu pierwszej dawki prazosyny lub doksazosyny, może być silniejsze u pacjentów przyjmujących lek beta-adrenolityczny.

Glikozydy naparstnicy

Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy może spowodować nadmierną bradykardię i (lub) wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Zaleca się kontrolowanie częstości akcji serca i odstępu PR.

Sympatykomimetyki

Adrenalina lub inne leki sympatykomimetyczne (np. zawarte w lekach przeciwkaszlowych lub kroplach do nosa i oczu) stosowane jednocześnie z beta-adrenolitykami mogą powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Jest to mniej prawdopodobne podczas stosowania leczniczych dawek wybiórczych leków beta-1-adrenolitycznych niż niewybiórczych beta-adrenolityków.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2) i beta-adrenolityków może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie metoprololu. Prawdopodobną przyczyną jest zahamowanie syntezy prostaglandyn w nerkach oraz retencja sodu i płynów w wyniku działania NLPZ.

Leki indukujące enzymy wątrobowe

Leki indukujące aktywność enzymów wątrobowych mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Przykładowo, ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu.

Interakcje, które powodują wpływ na inne leki

Leki adrenolityczne

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać przeciwnadciśnieniowe działanie leków alfa-adrenolitycznych (takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, alfa-metylodopa lub klonidyna). Również przeciwnie, leki beta-adrenolityczne mogą nasilać nadciśnienie tętnicze jako odpowiedź na odstawienie klonidyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie klonidynę i beta-adrenolityk. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, metoprolol należy odstawić na kilka dni wcześniej przed odstawieniem klonidyny.

Leki przeciwcukrzycowe i insulina

Beta-adrenolityki mogą zakłócać prawidłową odpowiedź hemodynamiczną organizmu na hipoglikemię i powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi związanego z ciężką bradykardią. U pacjentów z cukrzycą, którzy otrzymują insulinę, leczenie beta-adrenolitykiem może spowodować nasilenie lub przedłużenie hipoglikemii. Beta-adrenolityki mogą również antagonizować hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika. Ryzyko każdego z tych działań jest mniejsze podczas stosowania wybiórczego leku beta-1-adrenolitycznego (takiego jak metoprolol) niż niewybiórczego beta-adrenolityku. Jednak pacjentów z cukrzycą otrzymujących metoprolol należy monitorować, aby upewnić się, że utrzymana jest u nich kontrola glikemii (patrz również punkt 4.4).

Lidokaina (ksylokaina)

Metoprolol może zmniejszyć wydalanie lidokainy, powodując nasilenie jej działania.

Alkaloidy sporyszu

Jednocześnie stosowane leki beta-adrenolityczne mogą nasilać zwężające naczynia krwionośne działanie alkaloidów sporyszu.

Dipirydamol

Stosowanie leku beta-adrenolitycznego należy zasadniczo wstrzymać przed wykonaniem testu z dipirydamolem, a po jego podaniu uważnie monitorować częstość akcji serca.

Alkohol

Jednoczesne spożywanie alkoholu i przyjmowanie metoprololu może spowodować, że stężenie alkoholu we krwi osiąga większą wartość i może wolniej się zmniejszać.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Po potwierdzeniu ciąży pacjentka powinna natychmiast poinformować o tym swojego lekarza. Brak odpowiednio kontrolowanych badań z stosowaniem metoprololu u kobiet w ciąży, a dane dotyczące leczenia metoprololem kobiet w ciąży są ograniczone. Z tego względu metoprolol można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w razie bezwzględnej konieczności.

Leki beta-adrenolityczne powodują zmniejszenie perfuzji łożyska i mogą powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leki beta-adrenolityczne mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu i noworodka. U noworodków notowano również hipoglikemię, niedociśnienie tętnicze, zwiększoną bilirubinemię oraz zmniejszoną odpowiedź na niedotlenienie tkanek.

Jeśli metoprolol stosowany jest w czasie ciąży, należy podawać możliwie najmniejszą jego dawkę i rozważyć przerwanie leczenia na 48 do 72 godzin przed spodziewanym terminem porodu. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy obserwować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu, czy nie występują u niego objawy podmiotowe i przedmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych).

Leki beta-adrenolityczne nie wykazywały działania teratogenne u zwierząt, ale stwierdzano zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie wzrostu płodu, osłabione kostnienie oraz zwiększoną częstość zgonów w okresie przed- i poporodowym.

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Wprawdzie po podaniu leku w dawkach terapeutycznych ryzyko działań niepożądanych u oseska jest niewielkie (z wyjątkiem osób o powolnym metabolizmie), niemowlę karmione piersią należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych.

Płodność

Nie badano wpływu metoprololu na płodność ludzi.

W badaniach płodności zwierząt wykazano, że winian metoprololu podawany w dawkach leczniczych wpływa na spermatogenezę u samców szczurów, zaś w znacznie większych dawkach nie ma wpływu na odsetek zapłodnień.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8), dlatego pacjenci powinni ocenić, jaka jest ich reakcja na lek zanim zaczną prowadzić samochód lub obsługiwać maszyny. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie leku.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są przeważnie lekkie i przemijające. Działania niepożądane wymienione niżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas stosowania w lecznictwie i dotyczyły głównie metoprololu winianu w tabletkach. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 i <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 i <1/100	Rzadko ≥1/10 000 i <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000, w tym pojedyncze przypadki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				zaostrzenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			depresja, senność, bezsenność, koszmary senne	nerwowość, napięcie	zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju)
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy	parestezje	zmniejszony poziom świadomości	
Zaburzenia oka				osłabione widzenie, suchość oczu, podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					szumy uszne, zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca		bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko połączone z omdleniem),	niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w klatce	czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu, zaburzenia	

		kołatanie serca	piersiowej	przewodzenia	
Zaburzenia naczyniowe	znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego i niedociśnienie ortostacyjne, bardzo rzadko z omdleniem	zimne dłonie i stopy		nasilenie chromania przestankowego lub objawu Raynauda	martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli	zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności i wymioty, bóle brzucha, biegunka, zaparcie		suchość błony śluzowej jamy ustnej	zaburzenia smaku, zwłóknienie zaotrzewnowe (nie ustalono ostatecznie związku przyczynowego ze stosowaniem metoprololu)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (pokrzywka łuszczyco-podobna i dystroficzne zmiany skórne), zwiększone pocenie	wypadanie włosów	reakcje nadwrażliwości na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczyco-podobne zmiany skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni		bóle stawów, osłabienie mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja i zaburzenia libido, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	uczucie zmęczenia		obrzęk		

podania					
---------	--	--	--	--	--

Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń oraz przypadki literaturowe (częstość nieznana)

W okresie po wprowadzeniu metoprololu do obrotu wymienione niżej reakcje niepożądane zostały zgłoszone w spontanicznych raportach lub opisane w piśmiennictwie. Ponieważ informacje dotyczą dobrowolnych zgłoszeń od populacji o nieznaną liczebności i podlegają mylącym czynnikom, Niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości, więc określono ją jako nieznaną.

Zaburzenia układu nerwowego

Stan splątania.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia triglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedawkowanie metoprololu może powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze, zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie czynności serca, skurcz oskrzeli, zaburzenia świadomości (lub nawet śpiączkę), drgawki, nudności, wymioty, sinicę i zgon.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być nasilone w przypadku przyjmowania w tym samym czasie alkoholu, leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy przedawkowania występują po upływie od 20 minut do 2 godzin od przyjęcia leku. Objawy znacznego przedawkowania mogą utrzymywać się przez kilka dni, mimo zmniejszenia stężenia metoprololu w osoczu.

Postępowanie

Pacjenta należy umieścić w szpitalu i zasadniczo leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej, ciągle monitorując czynność serca, gazometrię i parametry biochemiczne krwi. Jeśli to wskazane, należy zastosować leczenie podtrzymujące w nagłych sytuacjach, np. wentylację mechaniczną lub stymulator serca. Nawet pacjentów w pozornie dobrym stanie, którzy w niewielkim stopniu przedawkowali metoprolol, należy uważnie obserwować przez co najmniej 4 godziny, czy nie występują u nich objawy zatrucia.

W razie potencjalnie zagrażającego życiu doustnego przedawkowania należy wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka (jeśli od zażycia metoprololu nie upłynęło więcej niż 4 godziny) i (lub) podać węgiel aktywowany w cel usunięcia leku z przewodu pokarmowego. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była przydatna w usunięciu metoprololu z organizmu.

Inne objawy kliniczne przedawkowania należy leczyć objawowo, zgodnie z nowoczesnymi metodami stosowanymi w warunkach intensywnej opieki medycznej.

Po przedawkowaniu mogą wystąpić objawy z odstawienia beta-adrenolityku (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: wybiórcze beta-adrenolityki. Kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta-1-adrenolitycznym, tzn. blokuje receptory beta-1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów beta-2-adrenergicznych.

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

Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza tachykardię, zwiększoną pojemność minutową i kurczliwość serca, wywoływane zwykle przez nagły wyrzut katecholamin, a ponadto zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi.

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów beta-1-adrenergicznych) metoprololu bursztynianu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków beta-1-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek.

Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania beta-1-adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków beta-1-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponadto ryzyko działań niepożądanych związanych z występowaniem maksymalnych stężeń leku w osoczu (np. bradykardii lub osłabienia kończyn) jest minimalne.

W razie konieczności metoprolol można podawać w skojarzeniu z lekami beta-2-adrenomimetycznymi pacjentom z objawami obturacyjnej choroby płuc.

Wpływ na niewydolność serca

Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca (tj. lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub pochodną hydrałazyny, jeśli inhibitor ACE nie jest tolerowany, długo działającym azotanem lub antagonistą receptora angiotensyny II i, w razie konieczności, glikozydem naparstnicy) wykazało, między innymi, zmniejszenie umieralności ogólnej o 34% [$p=0,0062$ (wartość skorygowana); $p=0,00009$ (wartość nominalna)]. Umieralność ze wszystkich przyczyn wynosiła 145 w grupie pacjentów otrzymujących 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].

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 metoprololu bursztynian w dawce 0,2 mg/kg mc. zmniejsza skurczowe ciśnienie tętnicze o 5,2 mmHg ($p=0,145$), w dawce 1,0 mg/kg mc. o 7,7 mmHg ($p=0,027$), a w dawce 2,0 mg/kg mc. o 6,3 mmHg ($p=0,049$) w porównaniu z 1,9 mmHg po podaniu placebo. Maksymalna dawka zastosowania w badaniu to 200 mg/dobę. 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

Wchłanianie i dystrybucja

Metoprolol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Ze względu 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, co nie ma jednak istotnego znaczenia klinicznego, gdyż wartości AUC (krzywa zależności tętna od czasu) pozostają takie same, jak po zastosowaniu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielka część metoprololu (około 5-10%) wiąże się z białkami osocza.

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. Okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (patrz Metabolizm i wydalanie). Przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę maksymalne stężenie metoprololu w osoczu osiąga dwukrotną wartość stężenia minimalnego.

Metabolizm i wydalanie

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. Ze względu na polimorfizm genu CYP2D6 szybkość metabolizmu waha się osobniczo, 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.

Ponad 95% dawki doustnej wydalane jest w moczu. Około 5% (w pojedynczych przypadkach do 30%) dawki wydalane jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (zakres 1-9 godzin). Całkowity klirens wynosi około 1 l/min.

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

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 17 lat) z nadciśnieniem tętniczym jest zbliżony do farmakokinetyki opisaną wcześniej u dorosłych. Pozorny klirens metoprololu po podaniu doustnym (CL/F) zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak nieklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka (250-355 µm)

Sacharoza 80-91,5%

Skrobia kukurydziana 8,5-20%
Syrop glukozowy NMT 5,0%
Poliakrylanu dyspersja 30% (w przeliczeniu na suchą substancję)
Talk
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka

Opadry II
Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 4000

Dodatkowo żelaza tlenek żółty (E172) – tylko MetoHEXAL 100 ZK

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii PP/Aluminium lub PVC/aclar/Aluminium
18 miesięcy

Butelki z HDPE
2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PP/Aluminium
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Blistry z folii PVC/aclar/Aluminium
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki z HDPE z wieczkiem HDPE
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 i 112 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Blistry z folii PVC/aclar/Aluminium w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60, 100 i 112 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE z wieczkiem HDPE w tekturowym pudełku
Wielkość opakowań: 30, 60, 100, 250 i 500 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do

stosowania.

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1 A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11711

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.07.2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2015 r.