CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metoprolol Biofarm ZK, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Metoprolol Biofarm ZK, 190 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach ok. 19 na 10 mm, z linią podziału po obu stronach.

Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE 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 niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu Metoprolol Biofarm ZK należy przyjmować raz na dobę, rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone. Nie wolno ich żuć ani kruszyć. Tabletki należy popijać wodą (co najmniej pół szklanki).

Dawkę należy ustalać według następujących wskazówek:

Nadciśnienie tętnicze
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem 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 zastosować dodatkowo inny lek hipotensyjny do schematu leczenia.

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

W razie konieczności można zastosować dodatkowo 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 zawale mięśnia sercowego
190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) 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).

Profilaktyka migreny
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, dawka metoprololu bursztynianu jest ustalana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III-IV wg 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) na dobę w drugim tygodniu leczenia. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II wg NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia Po dwóch pierwszych tygodniach zaleca się podwojenie dawki. Dawkę zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałej terapii dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub na poziomie maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał odpowiednie doświadczenie w leczeniu stabilnej objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy starannie ocenić stan pacjenta W razie wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego może zachodzić konieczność zmniejszenia 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
Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, na przykład w przypadku pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną, może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

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

Dzieci i młodzież
Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu metoprololu u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprololu bursztynian, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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 (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <50/min).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Wstrząs kardiogenny.
- 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 także punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B) (patrz także punkt 4.5).

Metoprololu nie wolno podawać pacjentom z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego i częstością akcji serca poniżej 45 uderzeń/min, odstępem PQ > 0,24 sekundy lub ciśnieniem skurczowym <100 mm Hg.

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

Przeciwwskazane jest (z wyjątkiem oddziału intensywnej terapii) jednoczesne podawanie dożylne leków blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwarytmicznym (jak dyzopiramid) (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje lek $beta_2$-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub wziewnie), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę $beta_2$-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory $beta_2$-adrenergiczne słabiej niż selektywne leki $beta_1$-adrenolityczne w postaci tradycyjnych tabletek.

Metoprolol może zmniejszać skuteczność leczenia przeciwcukrzycowego i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze przy zastosowaniu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku selektywnych leków $beta_1$-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz znacząco 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 ze względu na działanie hipotensyjne.

W przypadku, gdy metoprolol przepisywany jest pacjentom z guzem chromochłonnym (patrz punkt 4.3), wcześniej musi być zastosowany lek o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuowane jego podawanie jednocześnie z metoprololem.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Przed zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne. Ich odstawienie na czas operacji nie jest zalecane.

Leków beta-adrenolitycznych nie wolno odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości lek 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 4 dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca oraz zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Podobnie jak inne leki beta-adrenolityczne, metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądany skutek terapeutyczny u osób leczonych lekami beta-adrenolitycznymi (patrz również punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

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

Selektywne leki $beta_1$-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala.

Dotychczas nie uzyskano wystarczającego doświadczenia terapeutycznego dotyczącego stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z następującymi czynnikami:
- niestabilną niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA),
- ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni,
- zaburzeniami czynności nerek,
- zaburzeniami czynności wątroby,
- wiekiem powyżej 80 lat,
- wiekiem poniżej 40 lat,
- istotnymi hemodynamicznie chorobami zastawek,
- kardiomiopatią przerostową zwężającą,
- podczas lub po operacji kardiochirurgicznej w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia metoprololu bursztynianem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Jeśli lek blokujący zwoje współczulne podawany jest jednocześnie z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami MAO, stan pacjenta należy starannie monitorować. (Patrz także punkt 4.3).

W razie konieczności przerwania leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, lek beta-adrenolityczny należy odstawić kilka dni wcześniej.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamilu lub diltiazemu, bądź z lekami przeciwarytmicznymi, należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia ujemnego działania inotropowego lub chronotropowego. Antagonistów kanału wapniowego z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom otrzymującym leki beta-adrenolityczne. (Patrz także punkt 4.3).

Leki przeciwarytmiczne I klasy: leki przeciwarytmieczne I klasy i leki beta-adrenolityczne mają addytywne ujemne działanie inotropowe, które może spowodować ciężkie hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Należy również unikać jednoczesnego stosowania tych leków w zespole chorej zatoki i zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dyzopiramidem (Patrz punkt 4.3).

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 leków obniżających ciśnienie tętnicze

krwi.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z noradrenaliną, adrenaliną lub innymi lekami sympatykomimetycznymi może wystąpić znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu z rezerpiną, alfa-metylodopą, klonidyną, guanfacyną lub glikozydami nasercowymi może wystąpić znaczne zmniejszenie częstości akcji serca i zwolnienie przewodzenia w sercu.

Pacjenci stosujący jednocześnie inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. tymolol zawarty w kroplach do oczu) 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 2. Zaleca się regularną kontrolę oznaczanie stężenia glukozy we krwi i odpowiednie dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego (insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

Jednoczesne stosowanie z indometacyną lub niektórymi innymi inhibitorami syntezy prostaglandyn może zmniejszać działanie hipotensyjne leków beta-adrenolitycznych.

Jeżeli w pewnych okolicznościach pacjentowi otrzymującemu leki beta-adrenergiczne poda się adrenalinę, kardioselektywne leki beta-adrenolityczne znacznie słabiej wpływają 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

Interakcje farmakokinetyczne

Leki indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu.
Ryfampicyna przyspiesza metabolizm metoprololu i zmniejsza jego stężenie we krwi, natomiast cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz również punkt 5.2). Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna, fluoksetyna i sertralina), difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu.

Działanie hamujące na enzym CYP 2D6 opisywane było również w przypadku amiodaronu i chinidyny (leków przeciwarytmicznych).

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 meloprololu u kobiet w ciąży, produkt można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.

Leki beta-adrenolityczne zmniejszają perfuzję łożyska i mogą powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie 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 także doniesienia o występowaniu hipoglikemii, niedociśnienia,

hiperbilirubinemii oraz zmniejszonej odpowiedzi na niedotlenienie u noworodka. Stosowanie metoprololu 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 potencjalnego działania teratogennego u zwierząt, ale stwierdzano zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie wzrostu płodu, osłabione kostnienie oraz zwiększoną śmiertelność w okresie przed- i poporodowym.

Laktacja
Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu matki, mimo to jego całkowita ilość w mleku jest niewielka. Chociaż po stosowaniu produktu w dawkach terapeutycznych ryzyko działań niepożądanych u oseska 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 obsługiwania maszyn

Metorpololu bursztynian wykazuje niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie, dlatego pacjenci powinni ocenić, jaka jest ich reakcja na lek zanim zaczną prowadzić samochód lub obsługiwać maszyny. Opisane objawy mogą nasilać się w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie na inny produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas zastosowania w lecznictwie i dotyczyły głównie metoprololu winianu w postaci tabletek. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano zgodnie z konwencją MedDRA.

	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000, nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				Zaostrzenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, osłabienie koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarne sny	Nerwowość, niepokój	Zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju).
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, bóle 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	Przejściowe zaostrzenie objawów 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 krwi i niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem	Zimne dłonie i stopy			Martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, nasilenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność wysiłkowa	Skurcz oskrzeli	Nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia	Wymioty	Suchość w ustach	Zaburzenia smaku
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), nasilone pocenie	Wypadanie włosów	Reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczyco-podobne zmiany skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśni		Bóle stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Impotencja oraz inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia		Obrzęk		

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

Leczenie
Węgiel aktywowany, w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu $beta_1$-adrenomimetycznym (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskania żądanego efektu. Jeżeli selektywny $beta_1$-adrenomimetyk nie jest dostępny, można zastosować dopaminę. Można również podać siarczan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zablokowania nerwu błędnego.

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

Pacjentowi można również podać 1 do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie stymulatora serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu $beta_2$-adrenomimetycznym.

Uwaga
Dawki wymagane w leczeniu przedawkowania są dużo większe od zwykle stosowanych dawek terapeutycznych z uwagi na zablokowanie receptorów beta przez lek beta-adrenolityczny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Metoprolol jest selektywnym lekiem $beta_1$-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory $beta_1$-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów $beta_2$-adrenergicznych.

Metoprolol wykazuje jedynie nieznaczne 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, pojemność minutową i kurczliwość serca, a ponadto obniża 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 wzrostów stężenia leku w osoczu (np. bradykardii lub osłabienia kończyn) jest minimalne.

W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w skojarzeniu z lekami beta$_2$-adrenomimetycznymi.

Wpływ na niewydolność serca:
Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV wg NYHA, frakcja wyrzutowa $\leq$ 40%), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca (tj. lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub pochodną hydralazyny przy braku tolerancji inhibitora ACE, długo działającym azotanem lub antagonistą receptora angiotensyny II i, w razie potrzeby, glikozydem nasercowym) wykazało, poza innymi wynikami, zmniejszenie śmiertelności ogólnej o 34% [p = 0,0062 (wartość skorygowana); p = 0,00009 (wartość nominalna)]. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn 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].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchanianie i dystrybucja
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, co nie ma jednak istotnego znaczenia klinicznego, gdyż wartości AUEC (krzywa zależności tętna od czasu) pozostają takie same jak przy użyciu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu (około 5-10%) wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletka 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 wynosi średnio 3,5 godziny (patrz punkt: Metabolizm i wydalanie). Przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę maksymalne stężenie metoprololu w osoczu osiąga w przybliżeniu 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. Z uwagi na polimorfizm genu CYP 2D6, tempo 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 wydala się z moczem. Około 5% dawki wydala się w postaci niezmienionej, 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 osób 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, 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 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 lub z zespoleniem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespoleniem 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak innych przedklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza wymienionymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Metyloceluloza
Skrobia kukurydziana
Glicerol
Etyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Sepifilm LP 770 White):
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Kwas stearynowy
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania,

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium
Wielkość opakowań:
7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

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

Metoprolol Biofarm ZK, 190 mg:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO