CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

METOSTAD, 47,5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

METOSTAD 47,5 mg to biała, owalna, dwuwypukła tabletka, wielkości około 11 na 6 mm, z nacięciem po obydwu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dławica piersiowa.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy.
- Profilaktyka w celu zapobiegania zgonu z przyczyn sercowych i ponownego zawału serca po przebytej ostrej fazie zawału mięśnia sercowego.
- Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca.
- Profilaktyka migreny.
- 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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki bursztynianu metoprololu należy przyjmować jeden raz na dobę, rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone. Tabletek nie należy żuć ani rozgniatać. Tabletki należy popić wodą (co najmniej pół szklanki).

Dawkowanie należy ustalać zgodnie z następującymi zaleceniami:
Nadciśnienie tętnicze:
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym 47,5 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 50 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95 mg - 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100 mg - 200 mg winianu metoprololu) na dobę lub dołączyć inny lek hipotensyjny do schematu leczenia.

Dławica piersiowa:
95 mg - 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100 mg - 200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę. W razie konieczności do schematu leczenia można dołączyć inne produkty stosowane w leczeniu miażdżycy.

Zaburzenia rytmu serca:
95 mg - 190 mg bursztynianu metoprololu na dobę (co odpowiada 100 mg - 200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę.

Leczenie profilaktyczne po zawale serca:
190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę.

Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca:
95 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu).

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

Stabilna objawowa niewydolność serca:
U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca, leczoną przy pomocy innych produktów leczniczych, dawka bursztynianu metoprololu jest ustalana indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 12,5 mg winianu metoprololu), jeden raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawkę można zwiększyć do 23,75 mg bursztynianu metoprololu (co stanowi odpowiada 25 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę w drugim tygodniu. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie II według NYHA wynosi 23,75 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 25 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Po dwóch pierwszych tygodniach zaleca się podwojenie dawki. Dawkę należy zwiększać co drugi tydzień do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałej terapii dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę lub na poziomie maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał odpowiednią wiedzę na temat leczenia 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 produktu leczniczego stosowanego jednocześnie. Spadek ciśnienia tętniczego krwi nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek:
Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby:
U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, na przykład w przypadku pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główna dolną należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku:
Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów powyżej 80 lat. Dawkę leku należy zwiększać ze szczególną ostrożnością.

Dzieci i młodzież:
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bursztynian metoprololu, inne beta-blokery lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zmniejszenie przepływu krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie leków zwiększających kurczliwość serca (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa lub klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca < 50/min).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Wstrząs kardiogenny.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe< 90 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Nie leczony guz chromochłonny nadnerczy (*phaeochromocytoma)* (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów MAO (za wyjątkiem inhibitorów MAO –B) (patrz także punkt 4.5).

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

Ponadto metoprolol jest przeciwskazany u pacjentów z niewydolnościa serca i powtarzającym się ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg (wskazane jest badanie przed rozpoczęciem leczenia).

Przeciwwskazane jest (z wyjątkiem oddziału intensywnej opieki medycznej) jednoczesne podawanie dożylne leków blokujących kanał wapniowy, jak werapamil lub diltiazem lub innych leków o działaniu przeciwarytmicznym (jak dizopiramid) (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Beta-blokery należy stosować z ostrożnością u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę oskrzelową stosuje leki z grupy $beta_2$–agonistów (w postaci tabletek lub wziewnie), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę leku $beta_2$–agonistycznego i zwiększyć ją w razie potrzeby. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory $beta_2$ w mniejszym stopniu, niż tradycyjne postacie tabletek selektywnych $beta_1$-blokerów. Metoprolol może zmniejszać działanie leków przeciwcukrzycowych i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze w przypadku zastosowania metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, niż w przypadku zwykłych postaci tabletek selektywnych $beta_1$-blokerów i znacząco mniejsze, niż w przypadku nieselektywnych beta-blokerów.

Zaburzenia przewodnictwa 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 nadnerczy (patrz punkt 4.3), przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia metoprololem, należy zastosować alfa-bloker.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

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

Leczenia beta-blokerem nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości produkt należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę aż do uzyskania najmniejszej dawki odpowiadającej połowie tabletki o przedłużonym uwalnianiu o najniższej mocy, czyli 11,875 mg bursztynianu metoprololu (odpowiadające 12,5 mg winianu metoprololu). Tą końcową dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta jakichkolwiek objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie beta-blokera może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

Podobnie jak inne beta-blokery, metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądany skutek terapeutyczny u osób leczonych beta-blokerami (patrz również punkt 4.5).

Beta-blokery mogą powodować wystąpienie łuszczycy lub zaostrzyć jej przebieg.

U pacjentów z anginą Prinzmetala selektywne $beta_1$- adrenolityki należy stosować z ostrożnością.

Poza wymienionymi sytuacjami, dotychczas nie uzyskano wystarczających danych dotyczących stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca, współistniejącą z czynnikami wymienionymi poniżej:
- niestabilna niewydolność serca (klasa IV według NYHA),
- ostry zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu poprzednich 28 dni,
- zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia czynności wątroby,
- wiek powyżej 80 lat,
- wiek poniżej 40 lat,
- istotne hemodynamicznie choroby zastawek,
- kardiomiopatia przerostowa zwężająca,
- podczas lub po operacji kardiochirurgicznej w ciągu ostatnich 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia bursztynianem metoprololu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

Po podaniu leku blokującego zwoje współczulne w skojarzeniu z innymi beta-blokerami (np. w kroplach 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, beta-bloker należy odstawić o kilka dni wcześniej.

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

Leki przeciwarytmiczne I klasy: leki przeciwarytmiczne I klasy i beta-blokery mają addytywne ujemne działanie inotropowe, które mogą 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 dizopiramidem (patrz także punkt 4.3).

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

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

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

Pacjenci stosujący jednocześnie inne leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (np. krople do oczu zawierające tymolol) powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Bursztynian metoprololu może osłabiać objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię. Beta-blokery 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 z indometacyną lub niektórymi innymi inhibitorami syntezy prostaglandyn może zmniejszać działanie hipotensyjne beta-blokerów.

Jeżeli w pewnych okolicznościach pacjentowi otrzymującemu beta-blokery poda się adrenalinę, kardioselektywne beta-blokery znacznie słabiej wpływają na kontrolę ciśnienia krwi niż nieselektywne beta-blokery.

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

Interakcje farmakokinetyczne
Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna może zwiększać metabolizm metoprololu, zmniejszając 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 także punkt 5.2). Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, triflupromazyna, chlorprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą podwyższać 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 Ciąża i laktacja

Ciąża
Ze względu na brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, produkt leczniczy można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.
Beta-blokery mogą zmniejszać perfuzję łożyska i 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. Beta-blokery mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu i noworodka. Istnieją także doniesienia o występowaniu hipoglikemii, niedociśnienia, zwiększonej bilirubinemii oraz utrudnionej odpowiedzi na niedotlenienie tkanek 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).
Beta-blokery nie wykazywały działania teratogennego u zwierząt, ale stwierdzano zmniejszony przepływ krwi przez pępowinę, opóźnienie rozwoju, osłabione kostnienie oraz zwiększoną częstość występowania zgonów w okresie przed- i poporodowym.

Laktacja
Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Chociaż po stosowaniu leku w dawkach terapeutycznych ryzyko szkodliwego działania na dziecko 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 mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

METOSTAD wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.
Podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie, dlatego pacjenci powinni ocenić, jaka jest ich reakcja na produkt leczniczy zanim zaczną prowadzić samochód lub obsługiwać urządzenia mechaniczne w ruchu. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie leku.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mają przeważnie charakter łagodny i przemijający. Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas zastosowania w lecznictwie i dotyczyły głównie winianu metoprololu 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), Nieznane (nie może być określona na dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				Zaostrzenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie wagi ciała		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarne sny	Nerwowość, niepokój	Zaburzenia lub osłabienie pamięci, dezorientacja, halucynacje, 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	Przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, ból w okolicy przedsercowej	Czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodnictwa w sercu	
Zaburzenia naczyniowe		Wyraźne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, niedociśnie-nie ortostatyczne bardzo rzadko z omdleniem	Zimne dłonie i stopy		Martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych, występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania przestankowego lub zespołu Reynaud'a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność wysiłkowa	Skurcz oskrzeli	Nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności, ból 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 łuszczycopodobn a i dystroficzne zmiany skórne), zwiększona potliwość	Wypadanie włosów	Reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczycopodobne zmiany skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze mięśni		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Impotencja lub inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyrone'a)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmecze-nie		Obrzęk		

4.7 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 i sinicę.

Objawy mogą ulegać zaostrzeniu w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu lub zażycia leków hipotensyjnych, chinidyny lub barbituranów. Pierwsze objawy przedawkowania pojawiają się po upływie od 20 minut do 2 godzin od przyjęcia produktu leczniczego.

Leczenie:

Węgiel leczniczy, w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu $beta_1$-agonistycznym (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskania żądanego efektu. Jeżeli selektywny $beta_1$-agonista 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 l do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie rozrusznika serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu $beta_2$-agonistycznym.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne;
Kod ATC: C07AB02
Metoprolol jest selektywnym beta-blokerem, 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 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 $beta_1$- adrenergicznych) bursztynianu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych $beta_1$- blokerów w postaci tradycyjnych tabletek.

Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania $beta_1$- adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków $beta_1$- blokerów 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 połączeniu z $beta_2$- agonistami.

Wpływ na niewydolność serca
Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IY według NYHA, frakcja wyrzutowa < 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 (l l ,0%) w grupie otrzymującej placebo, względne ryzyko 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie 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 AUC (krzywa pulsacyjna) pozostają takie same jak przy użyciu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu, około 5-10%, wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletka bursztynianu metoprololu 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: 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. 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 l 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 kłębkowej (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 jest przedklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku, poza zawartymi 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:
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropylometyloceluloza
Makrogolu stearynian
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne
Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości
3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30^0 C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania
Blistry PVC/PE/PVDC/AL.

Wielkość opakowań: 7, 20, 30, 50, 98 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 **Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**
Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arznenmittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie MZ nr: 15199

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

18.03.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.10.2010