

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mecorlong, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mecorlong, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mecorlong, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Mecorlong, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

23,75 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 25 mg winianu metoprololu.
47,5 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 50 mg winianu metoprololu.
95 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 100 mg winianu metoprololu.
190 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 200 mg winianu metoprololu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

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

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

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

190 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe, ok. 19 x 10 mm, tabletki powlekane z nacięciem po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkę należy ustalać według poniższych wskazówek:

Nadciśnienie tętnicze:

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

Dławica piersiowa:

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

Zaburzenia rytmu serca:

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

Profilaktyka po zawale mięśnia sercowego:

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

Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca:

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

Profilaktyka migreny

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

Stabilna objawowa niewydolność serca

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną przy pomocy innych leków, dawkę bursztynianu metoprololu ustala się 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. Dawka może zostać zwiększona do 23,75 mg bursztynianu metoprololu, (co odpowiada 25 mg winianu metoprololu) w drugim tygodniu leczenia. 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. Zaleca się podwojenie dawki po dwóch pierwszych tygodniach leczenia. Dawkę zwiększa się co kolejne dwa tygodnie do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) na dobę lub do maksymalnej, tolerowanej przez pacjenta dawki. W leczeniu przewlekłym dawka docelowa wynosi 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) na dobę lub do osiągnięcia maksymalnej dawki, dobrze tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał niezbędną wiedzę na temat leczenia stabilnej, objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy bardzo starannie ocenić stan pacjenta. W razie wystąpienia spadku ciśnienia tętniczego może wystąpić konieczność zmniejszenia dawki innego, jednocześnie stosowanego leku. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi stanowić przeszkody w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu metoprololu u dzieci i młodzieży jest ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

Metoprolol jest przeciwwskazany w przypadku:

- Nadwrażliwości na bursztynian metoprololu, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub trzeciego stopnia.
- Nieleczzonej niewydolności serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ tkankowy lub niedociśnienie) oraz konieczność stałego lub okresowego stosowania leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowej i klinicznie istotnej bradykardii zatokowej (częstość akcji serca <50/min).
- Zespołu chorego węzła zatokowego.
- Wstrząsu kardiogenego.
- Ciężkich chorób naczyń obwodowych.
- Niedociśnienia (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg).
- Kwasicy metabolicznej.
- Ciężkiej astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- Jednoczesnego stosowania inhibitorów monoaminooksydazy (w wyjątku inhibitorów MAO-B).

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

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

Jednoczesne podawanie dożylnych leków blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwarytmicznym (jak dizopiramid) jest przeciwwskazane (z wyjątkiem oddziały intensywnej opieki medycznej).

Nieleczony guz chromochłonny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli chory na astmę stosuje lek beta₂-adrenomimetyczny (jako tabletki lub w postaci inhalacji) to rozpoczynając leczenie metoprololem należy sprawdzić dawkę beta₂-adrenomimetyku i zwiększyć ją, jeżeli występuje taka konieczność. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na

receptory beta₂-adrenergiczne w mniejszym stopniu niż tradycyjne postacie tabletek selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych.

Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy 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 beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz wyraźnie mniejsze niż w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych.

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, wcześniej oraz w trakcie leczenia metoprololem musi być zastosowany lek o działaniu alfa-adrenolitycznym.

U pacjentów z anginą Prinzmetala selektywne leki beta₁-adrenolityczne należy podawać z zachowaniem ostrożności.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne. Nie zaleca się odstawienia beta-adrenolityków na czas operacji.

Leków beta-adrenolitycznych nie wolno odstawiać nagle. Jeżeli zalecane jest przerwanie leczenia, jeśli jest to możliwe, 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 bursztynianu metoprololu (co odpowiada 12,5 mg winianu metoprololu). Tę końcową dawkę należy stosować, przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Jeżeli takie objawy występują, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej.

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

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

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

- Niestabilną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA).
- Ostрым zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni.
- Zaburzeniami czynności nerek.
- Zaburzeniami czynności wątroby.
- Wiekem pacjenta powyżej 80 lat.
- Wiekem pacjenta poniżej 40 lat.
- Istotnymi hemodynamicznie chorobami zastawek serca.
- Kardiomiopatią przerostową zawężającą
- Podczas lub po operacji kardiochirurgicznej w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych, innych leków obniżających ciśnienie tętnicze 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 z tymololem) powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Bursztynian metoprololu może osłabiać objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię.

Beta-adrenolityki mogą hamować uwalnianie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu II. Zaleca się regularną kontrolę glikemii i odpowiednie dostosowanie leczenia przeciwcukrzycowego (insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

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

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

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

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu.

Ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu, podczas gdy cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie tylko, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz punkt 5.2).

Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, tj. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chlorpromazyna, 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 przeciwaritmicznych).

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, lek można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano przypadki opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po

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

Leki beta-adrenolityczne nie wykazywały działania teratogennego u zwierząt, ale stwierdzono 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 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Lek Mecorlong nie ma istotnego wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjent powinien ocenić, jaka jest jego reakcja na lek zawierający metoprolol zanim zacznie prowadzić samochód lub obsługiwać urządzenie mechaniczne w ruchu, ponieważ podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie leku.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane mają na ogół charakter łagodny i są przemijające.

Działania niepożądane wymienione poniżej występowały w trakcie badań klinicznych lub podczas stosowania terapeutycznego i dotyczyły głównie winianu metoprololu w tabletkach. W wielu przypadkach nie potwierdzono związku przyczynowego z zastosowaniem metoprololu.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100; <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000; <1/100)	Rzadko (≥1/10000; <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000, włączając pojedyncze przypadki)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					Trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				Pogorszenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			Depresja, osłabienie	Nerwowość, napięcie	Zapominanie

			koncentracji, senność, Bezsennaś, koszmara senne		lub osłabienie pamięci, Splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju)
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia				
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	Przejęciowe zaostrenie niewydolności serca, blok przedsionko-wo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przedsercowej	Czynnościowe objawy zaburzeń pracy serca, zaburzenia przewodzenia w sercu	
Zaburzenia naczyń	Wyraźne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem	Zimne ręce i stopy			Martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność wysiłkowa	Skurcz oskrzeli	Nieżyt nosa	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		Nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcie	Wymioty	Suchość w ustach	Zaburzenia smaku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Nieprawidłowe wartości wyników badań	Zapalenie wątroby

				czynności wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka (łuszczycopodobna pokrzywka i zmiany skórne dystroficzne), zwiększona potliwość	Łysienie	Reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, zmiany skórne łuszczycopodobne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			Kurcze mięśni		Bóle stawów, osłabienie mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Impotencja i inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie		Obrzęk		

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Przedawkowanie metoprololu może powodować ciężkie niedociśnienie, znaczne zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, skurcz oskrzeli, utratę przytomności (nawet śpiączkę), nudności, wymioty i sinicę. Objawy mogą ulegać zaostrzeniu w przypadku jednoczesnego spożycia alkoholu lub zażywania leków hipotensyjnych, chinidyny lub barbituranów.

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

Leczenie:

Węgiel leczniczy, a w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu β_1 -adrenomimetycznym (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskaniażądanego efektu.

Jeżeli selektywny β_1 -adrenomimetyk nie jest dostępny, można zastosować dopaminę. Można również podać siarazan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zmniejszenia napięcia nerwu błędnego.

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

Pacjentowi można również podać od 1 do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie stymulacji serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu β_2 -adrenomimetycznym.

Uwaga !

Dawki leków stosowane 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 beta₁-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów beta₂-adrenergicznych.

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

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

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów beta₁-adrenergicznych) bursztynianu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek.

Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania beta₁-adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponadto, ryzyko działań niepożądanych związanych z występowaniem wzrostów stężenia leku w osoczu (np. bradykardii lub osłabienia kończyn) jest znikome.

W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami beta₁-adrenomimetycznymi.

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 wykazało zmniejszenie śmiertelności ogólnej. 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

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. Tylko niewielki odsetek metoprololu, około 5-10%, wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletką 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 punkt "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 wykazuje różnice osobnicze, przy czym osoby o powolnym metabolizmie (około 7-8%) wykazują większe stężenia leku w osoczu i wolniejsze tempo wydalania w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie. Jednak u tej samej osoby stężenia leku w osoczu są stałe i powtarzalne.

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 poniżej 5 ml/min. Kumulacja metabolitów nie nasila jednak działania beta-adrenolitycznego metoprololu.

U pacjentów z marskością wątroby biodostępność metoprololu może się zwiększać, a całkowity klirens ulegać zmniejszeniu. Zwiększona ekspozycja jest jednakże uznana za klinicznie istotną jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub z zespolem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespolem 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 istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku, danych przedklinicznych poza tymi zawartymi w innych punktach niniejszej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, metyloceluloza, skrobia kukurydziana, glicerol, etyloceluloza, magnezu stearynian, hypromeloza, makrogolu stearynian, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być wprowadzone do obrotu.

6.6 Instrukcja dotycząca usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

23,75 mg

47,5 mg

95 mg

190 mg

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO