

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Metocard ZK, 23,75 mg: Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.
Metocard ZK, 47,5 mg: Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.
Metocard ZK, 95 mg: Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu, co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.
Metocard ZK, 190 mg: 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

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Metocard ZK, 23,75 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 9 na 5 mm, z rowkiem dzielącym z obu stron.
Metocard ZK, 47,5 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 11 na 6 mm, z rowkiem dzielącym z obu stron.
Metocard ZK, 95 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 16 na 8 mm, z rowkiem dzielącym z obu stron.
Metocard ZK, 190 mg: białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach około 19 na 10 mm, z rowkiem dzielącym z obu stron.

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 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 produktu Metocard ZK należy przyjmować jeden raz na dobę, rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone. Nie należy ich żuć ani rozgniatać. 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 bursztynianu metoprololu (co odpowiada 50 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95-190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 100-200 mg winianu metoprololu) na dobę lub dołączyć inny preparat hipotensyjny do schematu leczenia.

Dławica piersiowa

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

Zaburzenia rytmu serca

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

Leczenie profilaktyczne po zawale mięśnia sercowego

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

Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami 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

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

Stabilna objawowa niewydolność serca

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną przy pomocy innych leków, 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 odpowiada 25 mg winianu metoprololu) 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 zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 200 mg winianu metoprololu) 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) 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 preparatu stosowanego jednocześnie. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą 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 w przypadku pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną, należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Doświadczenie w stosowaniu metoprololu u dzieci i młodzieży jest niewielkie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bursztynian metoprololu, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie preparatów zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agoniści receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (częstość akcji serca <50/min).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Niedociśnienie (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 metoprololu nie wolno stosować 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 opieki medycznej) jednoczesne podawanie dożylnych preparatów blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwaritmicznym (jak dizopiramid) (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 preparat beta₂-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę beta₂-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności. Metoprolol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu działa na receptory beta₂-adrenergiczne słabiej 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 (patrz punkt 4.3), należy wcześniej zastosować preparat o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuować jego podawanie jednocześnie z metoprololem.

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

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

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości preparat należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania dawki odpowiadającej połowie najmniejszej dawki leku, 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. W przypadku wystąpienia objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie preparatów beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

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

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

Selektywne preparaty beta₁-adrenolityczne należy ostrożnie stosować u pacjentów z angina Prinzmetala.

Dotychczas nie uzyskano wystarczającego doświadczenia terapeutycznego dotyczącego stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z:

- niestabilną niewydolnością serca (klasa IV według NYHA)
- ostrym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną dławicą piersiową w ciągu ostatnich 28 dni
- zaburzeniami czynności nerek
- zaburzeniami czynności wątroby
- wiekiem 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 bursztynianem metoprololu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Po podaniu preparatu blokującego zwoje współczulne w skojarzeniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (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, preparat beta-adrenolityczny należy odstawić o kilka dni wcześniej.

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

Leki przeciwaritmiczne I klasy: leki przeciwaritmiczne I klasy 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 preparatów w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dizopiramidem. (Patrz także punkt 4.3).

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych preparatów zmniejszających 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 preparaty 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-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 z indometacyną lub niektórymi innymi inhibitorami syntezy prostaglandyn może zmniejszać działanie hipotensyjne preparatów beta-adrenolitycznych.

Jeżeli w pewnych okolicznościach pacjentowi otrzymującemu preparaty beta-adrenolityczne 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 preparaty beta-adrenolityczne (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Interakcje farmakokinetyczne

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna zmniejsza, natomiast cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu (CYP) 2D6 (patrz punkt 5.2). Substancje o działaniu hamującym na CYP 2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, jak 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 przeciwaritmicznych).

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Preparaty beta-adrenolityczne 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. Preparaty beta-adrenolityczne 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).

Preparaty beta-adrenolityczne 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 preparatu 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

Metocard ZK wykazuje niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych będących w ruchu. 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 urządzenia mechaniczne w ruchu. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub po zmianie preparatu.

4.8 Działania niepożądane

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.

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano zgodnie z konwencją MedDra.

	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$	Bardzo rzadko $< 1/10\,000$, nie znane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				zaostrenie utajonej cukrzycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			zwiększenie masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			depresja, osłabienie koncentracji, senność lub bezsenność, koszmarne sny	nerwowość, napięcie	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 zaostrenie 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 naczyń	wyraźne 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, pogorszenie 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), zwiększona potliwość	wypadanie włosów	reakcje związane z nadwrażliwością na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczyco-podobne zmiany na skórze
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			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, zażycia preparatów hipotensyjnych, chinidyny lub barbituranów.

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

Leczenie:

Węgiel leczniczy, w razie konieczności płukanie żołądka. W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać preparat 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 siarczan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie) w celu zablokowania nerwu błędnego.

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne.

Kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem β_1 -adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory β_1 -adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów β_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, zwiększoną pojemność minutową i kurczliwość serca, a ponadto zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi.

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów β_1 -adrenergicznych) bursztynianu metoprololu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków β_1 -adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek.

Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania β_1 -adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków β_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 połączeniu z preparatami β_2 -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 (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

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 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: 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 β -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 kłębkowej 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 przedklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna
Metyloceluloza 15 mPa.s
Skrobia kukurydziana
Glicerol
Etyloceluloza 100 mPa.s
Magnezu stearynian

Otoczka:

White Sepifilm 752 o składzie -
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloz 6 mPa.s
Makrogolu stearynian 40
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 PVC/PE/PVDC/Aluminium
Wielkość opakowań: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości 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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska

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

Metocard ZK, 23,75 mg:

Metocard ZK, 47,5 mg:

Metocard ZK, 95 mg:

Metocard 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**