

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symlok SR, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Symlok SR, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Symlok SR, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Symlok SR, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 25 mg winianu metoprololu.

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 50 mg winianu metoprololu.

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 100 mg winianu metoprololu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Bursztynian metoprololu, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 9 na 5 mm, z linią podziału po obu stronach.

Bursztynian metoprololu, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 11 na 6 mm, z linią podziału po obu stronach.

Bursztynian metoprololu, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 16 na 8 mm, z linią podziału po obu stronach.

Bursztynian metoprololu, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, w przybliżeniu 19 na 10 mm, z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dławica piersiowa.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy.
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego i ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału.
- Napadowe zaburzenia rytmu w przebiegu czynnościowych zaburzeń pracy serca.
- Profilaktyka migreny.

- Stabilna, objawowa niewydolność serca (II-IV kl. NYHA, z frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 40%), w skojarzeniu z innymi metodami leczenia (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. Nie należy ich przeżuwać lub rozgryzać. Tabletki należy przyjmować popijając je wodą (co najmniej pół szklanki).

Dawkę leku 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 lek 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 metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg winianu metoprololu) jeden raz na dobę.

Zapobieganie wystąpieniu zawału mięśnia sercowego:

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

Napadowe zaburzenia rytmu w przebiegu czynnościowych zaburzeń 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:

95-190 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 klasach III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu) jeden 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 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 stosowanego jednocześnie leku. Zmniejszenie ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak należy podawać mniejszą

dawkę do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek:

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z ciężkimi niezaburzeniami 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. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki leku.

Dzieci i młodzież:

Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu metoprololu u dzieci i młodzieży. Dlatego nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprolol, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zaburzony przepływ 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 kardiogeny.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Niedociśnienie (ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Nieleczony guz rdzenia nadnerczy (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B). (patrz 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 oddziały intensywnej terapii) jednoczesne podawanie dożylnie leków blokujących kanały wapniowe jak werapamil lub diltiazem, lub innych leków o działaniu przeciwartmicznym (jak dyzopiramid).

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 beta₂agonistyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę leku beta₂-adrenomimetycznego 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 uprzednio zastosować lek 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 leki beta-adrenolityczne. Nie jest zalecane odstawienie tych leków na czas operacji.

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, należy w miarę możliwości lek odstawiać stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, podczas których dawka jest stopniowo zmniejszana, aż do uzyskania najmniejszej dawki, którą jest ½ tabletki o przedłużonym uwalnianiu tj. 11,875 mg bursztynianu metoprololu (co odpowiada 12,5 mg winianu metoprololu). Tę dawkę należy stosować przez co najmniej 4 dni przed całkowitym odstawieniem leku. W przypadku wystąpienia objawów (odstawienia), dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostbrać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu.

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

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

U pacjentów z anginą Prinzmetala leki selektywnie blokujące receptory beta powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności.

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

- 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 powyżej 80 lat.
- Wiekem poniżej 40 lat.
- Hemodynamicznie istotnymi chorobami zastawek.
- Kardiomiopatią przerostową zwężającą.
- Podczas lub po zabiegu kardiochirurgicznym w trakcie czterech miesięcy poprzedzających leczenie bursztynianem metoprololu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne:

W przypadku jednoczesnego stosowania leków blokujących układ współczulny z innymi lekami beta-adrenolitycznymi (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami oksydazy monoaminowej, stan pacjenta należy szczególnie uważnie nadzorować. (Patrz również punkt 4.3).

W razie konieczności przerwania leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, lek beta-adrenergiczny 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, czy nie wystąpią u niego objawy ujemnego działania inotropowego lub chronotropowego. Antagonistów wapnia z grupy werapamilu nie należy podawać dożylnie pacjentom otrzymującym leki beta-adrenergiczne. (Patrz również punkt 4.3).

Leki przeciwaritmiczne I klasy: leki przeciwaritmiczne I klasy i preparaty beta-adrenergiczne 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. (Patrz również punkt 4.3).

U pacjentów stosujących leki beta-adrenergiczne, wziewne leki stosowane do znieczulenia ogólnego mogą nasilać bradykardię wywołaną działaniem leków beta-adrenergicznych.

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 spowolnienie czynności 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. Leki beta-adrenolityczne 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-adrenergicznych.

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

Skuteczność adrenaliny w leczeniu reakcji anafilaktycznych może być osłabiona u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenergiczne (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 może zwiększać metabolizm metoprololu, tym samym zmniejszając jego stężenie w krwi, natomiast cymetydyna, alkohol, hydrałazyna 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI), 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 przeciwaritmicznych).

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 metoprololu u kobiet w ciąży, lek można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka/płodu.

Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym leczeniu 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, 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, czy nie wystąpią u niego objawy podmiotowe i przedmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych).

Leki 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 krwi matki, jednakże całkowita jego ilość w mleku jest niska. Chociaż po stosowaniu leku w dawkach terapeutycznych ryzyko szkodliwego działania na karmionego 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 obsługiwanie maszyn

Symlok SR wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych i obsługiwaniem maszyn podczas leczenia metoprololem, gdyż mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego spożywania alkoholu lub okresu zwiększeniu dawki leku.

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 $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\,000$, częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					trombocytopenia, leukopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				zaostření 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 zaostření 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 występujący 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, zaostrenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy, łuszczyco-podobne zmiany na skórze
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			skurcze 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 zażycia leków 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 beta₁-agonistę (np. prenalterol), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskaniażądanego efektu. Jeżeli selektywny beta₁-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 1 do 10 mg glukagonu. Może być konieczne zastosowanie rozrusznika serca. Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać dożylnie lek o działaniu beta₂-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 farmakodynamiczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne
kod ATC:C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie mniejszych 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 (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza tachykardię, zwiększoną pojemność minutową 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 minimalne.

W razie konieczności, u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc metoprolol może być podawany w połączeniu z lekami beta₂-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 (bez względu na przyczynę) 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 (pulsów) pozostają takie same jak przy użyciu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu, (około 5-10%) wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletką o przedłużonym uwalnianiu leku Symlok SR zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która ogranicza 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 waha się osobniczo. 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 jest wydalane z moczem. Około 5% dawki wydalana jest 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 l/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. Jednakże 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. Jednakże zwiększona ekspozycja jest 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 l/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 pozostałych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna
Metyloceluloza
Skrobia kukurydziana
Glicerol
Etyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Celuloza mikrokryształiczna
Hypromeloza
Kwas stearynowy
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PE/PVDC/Aluminium.)
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, , 56, 60, 98 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości.

Bez szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1, 00-777 Warszawa
Polska

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18699; 18700; 18701; 18702

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

13/09/2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13/09/2011