

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metogen SC, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metogen SC, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Metogen SC, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 0,1 mg D-glukozy i maksymalnie 1,84 mg sacharozy.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 0,2 mg D-glukozy i maksymalnie 3,68 mg sacharozy.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera maksymalnie 0,4 mg D-glukozy i maksymalnie 7,36 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, podłużne, dwuwypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Stabilna, przewlekła, łagodna do umiarkowanej niewydolność serca z zaburzoną czynnością lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$), w uzupełnieniu leczenia standardowego inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz – o ile to wymagane – glikozydami naparstnicy (szczegółowe informacje, patrz punkt 5.1)
- Nadciśnienie tętnicze
- Dusznicza bolesna
- Zaburzenia rytmu serca w postaci częstoskurczu, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy

- Leczenie podtrzymujące po przebytych zawale mięśnia sercowego
- Zespół nadpobudliwości serca
- Profilaktyka migreny

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

- Leczenie nadciśnienia tętniczego

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę leku należy ustalać według następujących wskazówek:

Stabilna przewlekła, łagodna do umiarkowanej niewydolność serca z zaburzeniem czynności lewej komory

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną przy pomocy innych leków, dawka metoprololu bursztynianu jest ustalana indywidualnie.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca w klasie III według NYHA wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu, (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 metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) 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 metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałej terapii dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) na dobę lub na poziomie maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta.

Zaleca się, aby lekarz prowadzący posiadał 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 leku stosowanego jednocześnie. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego, 47,5 mg metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu). Jeżeli to konieczne, dawkę można zwiększyć od 95 do 190 mg metoprololu bursztynianu na dobę, (co odpowiada 100 do 200 mg metoprololu winianu), lub dołączyć do terapii inny lek obniżający ciśnienie tętnicze krwi.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa u dzieci, w wieku powyżej 6 lat, z nadciśnieniem tętniczym wynosi **0,48 mg/kg mc. produktu leczniczego Metogen SC (0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu)** raz na dobę. Dawka podtrzymująca wyrażona w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki obliczonej na podstawie mg/kg mc. U pacjentów nie reagujących na metoprolol w dawce 0,48 mg/kg, dawka może być zwiększona do **0,95 mg/kg produktu leczniczego Metogen SC (0,95 mg / kg mc. metoprololu bursztynianu)**, nie przekraczając **47,5 mg produktu leczniczego Metogen SC (47,5 mg metoprololu bursztynianu)**. U pacjentów nie reagujących na dawkę 0,95 mg/kg, dawka może być zwiększona do maksymalnej dawki dobowej **1,9 mg/kg mc. produktu leczniczego Metogen SC (1,9 mg/kg metoprololu bursztynianu)**. Dawki powyżej **190 mg produktu leczniczego Metogen SC**

(190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Metogen SC w tej grupie wiekowej.

Dusznicza bolesna

47,5 do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 do 200 mg winianu metoprololu), raz na dobę. W razie potrzeby można dołączyć inny lek stosowany w leczeniu choroby wieńcowej serca.

Zaburzenia rytmu serca w postaci częstoskurczu

47,5 do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada od 50 do 200 mg metoprololu winianu), raz na dobę.

Leczenie podtrzymujące po przebytych zawałach mięśnia sercowego

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

Zespół nadpobudliwości serca

47,5 do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 do 200 mg metoprololu winianu), raz na dobę.

Profilaktyka migreny

95 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100 mg metoprololu winianu), raz na dobę. Generalnie, podawanie 95 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100 mg metoprololu winianu), raz na dobę jest wystarczające.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 tych pacjentów.

Populacja pediatryczna

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

Dostosowanie dawkowania lub zaprzestanie leczenia

Jakiegokolwiek przerwanie leczenia lub dostosowanie dawki powinno odbywać się tylko po konsultacji z lekarzem. Czas trwania leczenia jest określany przez lekarza prowadzącego.

Jeżeli leczenie metoprololem ma być przerwane (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca, chorobą wieńcową lub zawałem mięśnia sercowego), lek zawsze należy odstawiać stopniowo, przez co najmniej 2 tygodnie, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania najmniejszej dawki ½ tabletki o mocy 23,75 mg metoprololu bursztynianu, (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu). Tę dawkę należy stosować przez co najmniej 4 dni przed całkowitym odstawieniem leku. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Metogen SC należy przyjmować raz na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia, najlepiej rano. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone, ale nie należy ich żuć ani kruszyć. Tabletki należy przyjmować z wodą (co najmniej ½ szklanki).

4.3 Przeciwwskazania

Metoprolol jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia
- blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia
- objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (spoczynkowa częstość akcji serca przed leczeniem <50/min.)
- zespół chorego węzła zatokowego
- wstrząs kardiogeny
- ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego
- niedociśnienie (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg)
- nieleczonego guza rdzenia nadnerczy (phaeochromocytoma)
- kwasica metaboliczna
- ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc
- jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B)

Ponadto, metoprololu bursztynian nie może być stosowany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca:

- z niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie)
- u których stale lub okresowo stosowane są leki beta-sympatykomimetyczne o działaniu inotropowym dodatnim
- z czynnością serca <68 skurczów na minutę w spoczynku, przed rozpoczęciem leczenia
- u których wielokrotnie wystąpiło obniżenie ciśnienia tętniczego <100 mmHg (przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest ponowna ocena kliniczna)

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

U pacjentów leczonych metoprololem przeciwwskazane jest (z wyjątkiem oddziały intensywniej terapii) jednoczesne podawanie dożylnych antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazem, lub innych leków przeciwaritmicznych (jak dyzopiramid).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Astma

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą oskrzelową. Jeżeli pacjent stosuje lek beta₂-adrenomimetyczny (w postaci tabletek lub inhalacji), wówczas rozpoczynając leczenie metoprololem należy skontrolować dawkę beta₂-adrenomimetyku i zwiększyć ją w razie konieczności. Jednak ze względu na stałe stężenie w osoczu działanie produktu leczniczego Metogen SC w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu na receptory beta₂-adrenergiczne jest słabsze niż działanie wybiórczych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tabletek o nie modyfikowanym uwalnianiu.

Cukrzyca

Metoprolol może zaburzać kontrolę glikemii w leczeniu cukrzycy i maskować objawy hipoglikemii. Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze przy zastosowaniu produktu leczniczego Metogen SC tabletki o przedłużonym uwalnianiu niż w przypadku selektywnych leków beta₁-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek oraz wyraźnie mniejsze niż w przypadku nieselektywnych leków beta-adrenolitycznych. Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z cukrzycą i dużymi zmianami stężenia cukru we krwi, jak również u pacjentów poszcząjących.

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego

Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego mogą niekiedy ulegać nasileniu podczas leczenia metoprololem (możliwość wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego).

Zaburzenia serca

U pacjentów z dławicą Prinzmetala wybiórcze beta₁-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności.

U pacjentów z ostrym zawałem serca, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia wstrząsu kardiogennego w trakcie leczenia metoprololem. Ponieważ dotyczy to zwłaszcza pacjentów w stanie niestabilnym hemodynamicznie, dlatego metoprolol można stosować dopiero po ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego pacjentów z zawałem mięśnia sercowego.

Obwodowe zaburzenia krążenia

Metoprolol może nasilać objawy chorób naczyń obwodowych z uwagi na działanie hipotensyjne.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Guz chromochłonny nadnerczy (phaeochromocytoma)

W przypadku gdy metoprolol przepisany jest pacjentom z guzem chromochłonnym, należy wcześniej zastosować lek o działaniu alfa-adrenolitycznym i kontynuować jego podawanie jednocześnie z metoprololem.

Nadczynność tarczycy

Leczenie metoprololem może maskować objawy nadczynności tarczycy.

Znieczulenie i zabiegi operacyjne

Przed zabiegiem operacyjnym należy poinformować anestezjologa o tym, że pacjent przyjmuje leki beta-adrenolityczne.

Należy unikać nagłego rozpoczynania leczenia dużymi dawkami metoprololu u pacjentów poddawanych niekardiochirurgicznym zabiegom operacyjnym, ponieważ wiązało się z to bradykardią, niedociśnieniem i udarem mózgu (w tym zakończonym zgonem) u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Odstawienie leków beta-adrenolitycznych na czas operacji nie jest zalecane.

Przerwanie leczenia

Leków beta-adrenolitycznych nie należy odstawiać nagle. Jeżeli leczenie ma zostać przerwane, w miarę możliwości lek należy odstawiać stopniowo przez okres, co najmniej dwóch tygodni (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia objawów, dawkę należy zmniejszać jeszcze wolniej. Nagłe odstawienie leków beta-adrenolitycznych może zaostrzać niewydolność serca i zwiększać ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu, choroby niedokrwiennej serca z nasileniem dusznicy bolesnej i nawrotu nadciśnienia.

Wrażliwość na alergeny i leczenie anafilaksji

Metoprolol może zwiększać zarówno wrażliwość na alergeny, jak i nasilenie reakcji anafilaktycznych. Adrenalina nie zawsze daje pożądany skutek terapeutyczny u osób leczonych lekami beta-adrenergicznymi (patrz również punkt 4.5).

Łuszczyca

Leki beta-adrenolityczne (np. metoprolol) mogą zaostrzać objawy łuszczycy lub powodować jej wystąpienie. U pacjentów z łuszczycą w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym, leki beta-adrenolityczne można stosować jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Stosowanie w niewydolności serca

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

- niestabilną niewydolnością serca klasy IV według NYHA (pacjenci z hipoperfuzją, niedociśnieniem tętniczym i (lub) obrzękiem płuc)
- 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
- po lub w trakcie planowej operacji serca, w ciągu 4 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia metoprololu bursztynianem

Testy antydopingowe

Stosowanie metoprololu może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Produkty lecznicze zawierające glukozę i sacharozę

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

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, ale nadciśnienie tętnicze może nadal utrzymywać się.

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

Inhibitorów MAO (z wyjątkiem inhibitorów MAO-B) nie należy podawać jednocześnie z metoprololem (patrz punkt 4.3). Po podaniu leku blokującego zwoje współczulne w skojarzeniu z innymi lekami beta-adrenergicznymi (np. w kroplach do oczu) lub inhibitorami MAO-B, stan pacjenta należy starannie monitorować.

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

Metoprolol może nasilać działanie jednocześnie stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi, na przykład antagonistów wapnia typu nifedypiny i prazosyny.

W przypadku jednoczesnego stosowania metoprololu, noradrenaliny, adrenaliny lub innych leków sympatykomimetycznych (np. leki na kaszel, krople do nosa i krople do oczu) 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.

Metoprololu bursztynian może nasilać działanie insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących lub zmniejszać objawy hipoglikemii, zwłaszcza tachykardię. Leki beta-adrenolityczne mogą hamować uwalnianie insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2. Zaleca się regularną kontrolę stężenia glukozy we krwi i odpowiednie dostosowanie leczenia obniżającego stężenie glukozy we krwi (insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi).

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

Interakcje farmakokinetyczne

Metoprolol jest substratem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450.

Substancje indukujące lub hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Ryfampicyna zmniejsza, natomiast cymetydyna, alkohol, hydralazyna mogą podwyższać stężenie metoprololu w osoczu. Metoprolol jest metabolizowany głównie, choć nie wyłącznie, przez enzym wątrobowy układu cytochromu CYP2D6 (patrz również punkt 5.2). Substancje o działaniu hamującym na CYP2D6, takie jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, jak paroksetyna, fluoksetyna i sertralina, difenhydramina, hydroksychlorochina, celekoksyb, terbinafina, neuroleptyki (np. chloropromazyna, trifluopromazyna, chloroprotyksen) i prawdopodobnie również propafenon, mogą zwiększać stężenie metoprololu w osoczu. Przy jednoczesnym leczeniu produktami będącymi inhibitorami CYP2D6 i metoprololem może być konieczne zmniejszenie dawki metoprololu.

Działanie hamujące na enzym CYP2D6 opisywane było również w przypadku amiodaronu i chinidyny (leków przeciwartmicycznych).

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 lub płodu (szczególnie w pierwszym trymestrze).

Leki beta-adrenergiczne 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. Leki beta-adrenergiczne 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).

Leki beta-adrenergiczne 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.

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. Choć 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 i obsługiwanie urządzeń

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

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych została oparta na podstawie następujących częstości ich występowania:

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 $/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukocytopenia

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: zaostrzenie utajonej cukrzycy

Nieznana: maskowanie objawów hipoglikemii (np. tachykardii)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmary senne

Rzadko: nerwowość, niepokój

Bardzo rzadko: zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. zmiany nastroju).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: parestezja

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia, suchość lub podrażnienie oczu, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szumy uszne, zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, zaburzenia równowagi (bardzo rzadko w połączeniu z omdleniami), kołatanie serca

Niezbyt często: przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, wstrząs kardiogeny (związany z ostrym zawałem serca), ból w okolicy serca

Rzadko: czynnościowe zaburzenia pracy serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: wyraźne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi i niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem

Często: zimne ręce i stopy

Bardzo rzadko: martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem, pogorszenie chromania przestankowego lub zespołu Raynauda

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność wysiłkowa

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Rzadko: nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcia

Niezbyt często: wymioty

Rzadko: suchość w ustach

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka (pokrzywka łuszczycopodobna i dystroficzne zmiany skórne), zwiększona potliwość

Rzadko: wypadanie włosów

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, zaostrzenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy,

łuszczypodobne zmiany skórne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: kurcze mięśni

Bardzo rzadko: bóle stawów, osłabienie mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: impotencja oraz inne zaburzenia seksualne, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zmęczenie

Niezbyt często: obrzęk

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie metoprololu może powodować ciężkie niedociśnienie, bradykardię zatokową, blok przedsionkowo-komorowy, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie akcji serca, trudności w oddychaniu, skurcz oskrzeli, utratę przytomności (nawet śpiączkę), nudności, wymioty, sinicę i uogólnione napady drgawkowe. Jednoczesne spożycie alkoholu, zażycie leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów może nasilić objawy.

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

Leczenie

Podanie węgla aktywnego i, w razie konieczności, płukanie żołądka w celu zmniejszenia wchłaniania z przewodu pokarmowego.

W przypadku wstrząsu i niedociśnienia tętniczego można podawać osocze lub jego substytuty.

W przypadku ciężkiego niedociśnienia, bradykardii lub ryzyka niewydolności serca, pacjentowi należy podawać lek o działaniu beta₁-adrenomimetycznym (np. prenalterol lub dobutaminę), dożylnie w odstępach 2 do 5 minut lub w postaci stałego wlewu kroplowego aż do uzyskaniażądanego efektu. Jeżeli selektywny beta₁-adrenomimetyk nie jest dostępny, można zastosować dopaminę. Można również podać siarczan atropiny (0,5 do 2,0 mg dożylnie w bolusie) w celu zablokowania nerwu błędnego.

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

Pacjentowi można również podać dożylnie glukagon w dawce od 1 do 10 mg, a następnie w postaci wlewu ciągłego w dawce 2 – 2,5 mg/godz.

W przypadku bradykardii opornej na leczenie może być konieczne zastosowanie rozrusznika serca.

Można również rozważać podawanie jonów wapnia.

Aby uniknąć skurczu oskrzeli, można podać wziewnie, a w przypadku braku odpowiedzi na podanie wziewne, dożylnie lek o działaniu beta₂-adrenomimetycznym lub aminofilinę.

W przypadku uogólnionych napadów drgawkowych zalecane jest powolne, dożylnie podanie diazepam.

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: wybiórcze beta-adrenolityki

kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. hamuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie niższych od koniecznych do zablokowania receptorów beta₂-adrenergicznych. Jednakże w wyższych dawkach, metoprolol ma również wpływ na receptory beta₂-adrenergiczne, np. w oskrzelach i naczyniach krwionośnych.

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 beta₁ adrenergicznych) produktu leczniczego Metoprolol SC tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest 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 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].

W chińskim badaniu z udziałem 45852 pacjentów z ostrym zawałem serca (badanie COMMIT) wstrząs kardiogeny występował znacząco częściej (5,0 %) przy leczeniu metoprololem niż placebo (3,9 %). Efekt ten był szczególnie wyraźny w wymienionych niżej grupach chorych:

Względna częstość występowania wstrząsu kardiogenego w poszczególnych grupach pacjentów uczestniczących w badaniu COMMIT:

cechy pacjentów	grupa terapeutyczna	
	Metoprolol	Placebo
wiek ≥ 70 lat	8,4 %	6,1 %
ciśnienie krwi < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
puls ≥ 110 /min.	14,4 %	11,0 %
klasa III wg Killipa-Kimballa	15,6 %	9,9 %

Dzieci i młodzież

U 144 pediatrycznych pacjentów (w wieku 6 do 16 lat) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, uczestniczących w 4-tygodniowym badaniu, metoprololu bursztynian wykazał obniżenie ciśnienia skurczowego krwi odpowiednio: o 5,2 mm Hg w dawce 0,2 mg / kg ($p = 0,145$), 7,7 mmHg w dawce 1,0 mg / kg ($p = 0,027$) oraz 6.3 mmHg w dawce 2,0 mg / kg, ($p = 0,049$) przy maksymalnej dawce 200 mg na dobę, w porównaniu do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego o 1,9 mm Hg w grupie otrzymującej placebo. Dla ciśnienia rozkurczowego, obniżenie to wynosiło odpowiednio 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) i 2,1 mm Hg. Nie stwierdzono różnic w obniżeniu ciśnienia tętniczego w zależności od wieku, stadium Tannera czy rasy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Metoprolol wchłania się prawie całkowicie (95%) po podaniu doustnym. Z uwagi na znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 35%. 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 tabletko o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Metogen SC zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która reguluje szybkość uwalniania metoprololu.

Tabletko 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 eliminacja). Przy dawkowaniu leku jeden raz na dobę maksymalne stężenie metoprololu w osoczu osiąga dwukrotną wartość stężenia minimalnego.

Metabolizm i eliminacja

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 CYP2D6, 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 wydalą się z moczem. Około 5% dawki wydalą się w postaci niezmiennionej, 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, jednak wydalanie metabolitów odbywa się wolniej. Znaczącą kumulację metabolitów obserwowano u pacjentów ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. GFR) poniżej 5 ml/min. Kumulacja metabolitów nie nasila jednak działania beta-adrenolitycznego metoprololu.

U pacjentów z marskością wątroby biodostępność metoprololu może się zwiększać, a całkowity klirens ulegać zmniejszeniu. Zwiększona ekspozycja jest jednakże uznana za klinicznie istotną jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością lub z zespoleniem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną, wynosi około 0,3 l/min., a wartości AUC są w przybliżeniu 6-krotnie większe niż u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny metoprololu u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 17 lat jest podobny do farmakokinetyki opisywanej wyżej u dorosłych. Klirens pozorny metoprololu (Cl/F) po podaniu doustnym wzrasta liniowo wraz z masą ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa, toksyczności przewlekłej, genotoksyczności i karcinogenności nie wykazały żadnego specjalnego niebezpieczeństwa dla ludzi.

Podobnie jak inne beta-adrenolityki, metoprolol w dużych dawkach, podawany w ciąży jest toksyczny dla matki (zmniejsza przyjmowanie pokarmu i masę ciała) i rozwijającego się zarodka/płodu (zwiększony odsetek resorpcji, zmniejszona urodzeniowa masa ciała, opóźniony rozwój fizyczny), ale nie działa teratogenicznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Makrogol 6000
Poliakrylan
Talk
Powidon (K90)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
D-glukoza

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Talk
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Aluminium/aluminium blistry

Opakowania zawierają 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE z zakrętką z PP

Opakowania: 30, 60, 100, 250 i 500 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MYLAN S.A.S.
117 allée des Parcs
69 800 Saint-Priest
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17275 / 17276 / 17277

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 6 październik 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2016