

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg lub 190 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg metoprololu winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Sumetop 23,75 mg - biała, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z nacięciem po obydwu stronach.
Sumetop 47,5 mg - biała, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z nacięciem po obydwu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „A”.
Sumetop 95 mg - biała, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z nacięciem po obydwu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „B”.
Sumetop 190 mg - biała, owalna, dwuwypukła tabletka powlekana z nacięciem po obydwu stronach, z wytłoczonym oznakowaniem „C”.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dławica piersiowa.
- Objawowa, łagodna do ciężkiej przewlekła niewydolność serca.
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego po przebyciu ostrej fazy zawału serca.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza tachykardia nadkomorowa, dodatkowe skurcze komorowe i migotanie przedsionków.
- Kołatanie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca.
- Profilaktyka migreny.

Dzieci i młodzież w wieku 6 do 18 lat

- Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować indywidualnie, aby nie występowała bradykardia. Poniższe dawkowanie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi.

Nadciśnienie tętnicze:

47,5-95 mg metoprololu bursztynianu (50-100 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

U pacjentów nie reagujących na dawkę 95 mg metoprololu bursztynianu (100 mg metoprololu winianu), dawka 95 mg może być stosowana z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym, najlepiej z lekiem moczopędnym lub antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny lub zwiększona do 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Dławica piersiowa:

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

W razie konieczności można dołączyć do leczenia leki z grupy azotanów.

Stabilna przewlekła objawowa niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory:

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności w ciągu ostatnich 6 tygodni oraz bez istotnych zmian podstawowego leczenia w ciągu ostatnich 2 tygodni.

Leczenie niewydolności serca lekami beta-adrenolitycznymi może powodować czasowe zaostrzenie objawów. W niektórych przypadkach jest możliwe kontynuowanie leczenia lub zmniejszenie dawki, w innych przypadkach może być konieczne przerwanie leczenia. Leczenie produktem leczniczym Sumetop u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV) powinno być rozpoczynane jedynie przez lekarzy specjalnie przeszkolonych w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca, klasa czynnościowa II:

Zalecana dawka początkowa przez pierwsze dwa tygodnie wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu) raz na dobę, a następnie podwajać co drugi tydzień. Dawka docelowa podczas długotrwałego leczenia wynosi 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca, klasa czynnościowa III-IV:

Zalecana dawka początkowa wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu (12,5 mg metoprololu winianu) (pół tabletki o mocy 23,75 mg metoprololu bursztynianu /25 mg metoprololu winianu) raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie, a pacjent powinien być ściśle monitorowany podczas zwiększania dawki, ponieważ u niektórych osób może nastąpić nasilenie objawów niewydolności serca. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu) raz na dobę. Następnie, po upływie kolejnych dwóch tygodni, dawkę można zwiększyć do 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu) raz na dobę. U tych pacjentów, którzy tolerują większe dawki, dawka może być podwajana co dwa tygodnie, do maksymalnej dawki 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) na dobę.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego i (lub) bradykardii może być konieczne ograniczenie jednocześnie stosowanych leków lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sumetop. Początkowe obniżenie ciśnienia (niedociśnienie) nie musi oznaczać, że dawka produktu leczniczego Sumetop nie będzie tolerowana w leczeniu przewlekłym; jednakże dawki nie wolno zwiększać do momentu ustabilizowania stanu pacjenta, a także może być wymagana zwiększona kontrola czynności nerek.

Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego i ponownego zawału mięśnia sercowego po przebyciu ostrej fazy zawału serca:

Dawka podtrzymująca 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) podawana raz na dobę.

Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza tachykardia nadkomorowa, dodatkowe skurcze komorowe i migotanie przedsionków:

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

Kołatanie serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami pracy serca:

95 mg metoprololu bursztynianu (100 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać do maksymalnie 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Profilaktyka migreny:

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

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek ma nieznaczny wpływ na szybkość eliminacji, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Sumetop jest zazwyczaj podawany pacjentom z marskością wątroby w tej samej dawce jak pacjentom z prawidłową czynnością wątroby. Jeśli występują objawy bardzo ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Sumetop w leczeniu dzieci i młodzieży w innym wskazaniu niż nadciśnienie tętnicze. Brak dostępnych danych.

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku ≥ 6 lat z nadciśnieniem wynosi 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (0,5 mg/kg mc. metoprololu winianu) raz na dobę. Ostateczna dawka podana w miligramach powinna być jak najbliższa dawce obliczonej w mg/kg mc. U pacjentów nie reagujących na dawkę 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu dawka może być zwiększona do 0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (1,0 mg/kg mc metoprololu winianu), ale nie może być większa niż 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu). U pacjentów nie reagujących na dawkę 0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu dawka może być zwiększona do maksymalnej dawki dobowej 1,9 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (2,0 mg/kg mc metoprololu winianu). Dawki większe niż 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania metoprololu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W związku z tym metoprololu bursztynian nie jest zalecany w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Tabletki metoprololu bursztynianu należy przyjmować jeden raz na dobę, najlepiej rano. Spożyty jednocześnie posiłek nie ma wpływu na biodostępność produktu. Tabletki należy połknąć popijając co najmniej połową szklanki wody. Tabletki mogą być dzielone na pół. Nie należy ich żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie) oraz pacjenci otrzymujący ciągle lub przerywane leczenie inotropowo dodatnie o działaniu agonistycznym na receptory beta.
- Objawowa bradykardia lub niedociśnienie. Metoprololu nie należy stosować u pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego i akcją serca poniżej 45 skurczów na minutę, odstępem PQ powyżej 0,24 sekund lub ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg.
- We wskazaniu jakim jest niewydolność serca, pacjenci z wielokrotnym obniżeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej poniżej 100 mmHg powinni zostać poddani ponownej ocenie przed rozpoczęciem leczenia.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia.

- Zespół chorego węzła zatokowego (o ile nie ma stałego rozrusznika).
- Ciężka choroba tętnic obwodowych z ryzykiem zgorzeli.
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi nie należy podawać dożylnie werapamilu.

Metoprolol może nasilać objawy zaburzeń tętniczego krążenia obwodowego, m.in. chromanie przestankowe.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów jednocześnie leczonych glikozydami naparstnicy.

U pacjentów z dławicą Prinzmetala częstość i nasilenie napadów dławicowych może wzrosnąć z powodu skurczu naczyń wieńcowych, zależnego od receptorów alfa-adrenergicznych. Z tej przyczyny nieselektywne beta-adrenolityki nie mogą być stosowane w tej grupie pacjentów. Selektywne beta₁-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności.

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc należy jednocześnie podawać odpowiednie leki rozszerzające oskrzela. W razie konieczności można zwiększyć dawkę leków stymulujących receptory beta₂-adrenergiczne.

Podczas leczenia produktem leczniczym Sumetop ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.

Bardzo rzadko, istniejące uprzednio umiarkowane zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego ulegają nasileniu (co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie beta-adrenolitykami może osłabić efekty leczenia reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną w zazwyczaj stosowanej dawce nie zawsze przynosi oczekiwany skutek terapeutyczny.

Jeśli produkt leczniczy Sumetop jest stosowany u pacjenta z guzem chromochłonnym nadnerczy, należy również podawać alfa-adrenolityk.

Dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności/bezpieczeństwa w leczeniu ciężkiej, stabilnej objawowej niewydolności serca (klasa IV wg NYHA) są ograniczone. Leczenie niewydolności serca u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy posiadających szczególne doświadczenie i przeszkolonych w tym zakresie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z objawową niewydolnością serca związaną z ostrym zawałem mięśnia sercowego i niestabilną dusznicą bolesną zostali wykluczeni z badania, na którym opiera się wskazanie w niewydolności serca. Skuteczność/bezpieczeństwo w leczeniu ostrego zawału mięśnia sercowego w połączeniu z tymi zaburzeniami nie zostało więc udokumentowane. Stosowanie w niestabilnej, niewyrównanej niewydolności serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nagle odstawienie beta-adrenolityków, zwłaszcza u pacjentów z grupy dużego ryzyka, może być niebezpieczne i może pogorszyć przewlekłą niewydolność serca, jak również zwiększyć ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Jeśli leczenie produktem leczniczym Sumetop ma zostać przerwane, w miarę możliwości metoprolol należy odstawiać stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, zmniejszając dawkę o połowę, aż do uzyskania końcowej dawki stanowiącej połowę tabletki 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu). Dawkę końcową należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W razie wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych, zalecane jest wolniejsze zmniejszanie dawki.

Przed operacją należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu produktu leczniczego Sumetop. Nie zaleca się przerywania leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Należy unikać nagłego rozpoczęcia leczenia dużymi dawkami metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, ponieważ ma to związek z wystąpieniem bradykardii, niedociśnienia i udaru mózgu, w tym zakończonego zgonem, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Produkty będące induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP2D6 mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Induktory, np. ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie metoprololu, a inhibitory, np. cymetydyna, hydralazyna, alkohol - zwiększać. W przypadku rozpoczęcia podawania tych substancji, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Sumetop może być konieczna modyfikacja dawki metoprololu.

Działanie hipotensyjne metoprololu i innych leków obniżających ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj addytywne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych, a także leków, które mogą obniżać ciśnienie (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, fenotiazyny). Jednakże zastosowanie leków przeciwnadciśnieniowych w skojarzeniu często ułatwia kontrolę ciśnienia tętniczego.

Metoprolol może nasilać ujemne działanie inotropowe i dromotropowe leków przeciwarrytmicznych (z grupy chinidyny i amiodaronu).

Glikozydy naparstnicy, stosowane w skojarzeniu z β -adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i powodować bradykardię.

Jeśli metoprolol jest stosowany jednocześnie z antagonistami wapnia, typu werapamilu i diltiazemu, może wystąpić nasilone ujemne działanie inotropowe i chronotropowe. U pacjentów leczonych β -adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania β -adrenolityków (w tym kropli do oczu), leków blokujących zwoje współczulne lub inhibitorów MAO.

Nie należy stosować metoprololu jednocześnie z pochodnymi kwasu barbiturowego.

Jeżeli konieczne jest przerwanie leczenia skojarzonego metoprololem i klonidyną, należy zakończyć podawanie produktu Sumetop na kilka dni przed odstawieniem klonidyny.

Ponieważ β -adrenolityki mogą wpływać na krążenie obwodowe, podczas jednoczesnego stosowania innych leków o podobnym działaniu (np. ergotaminy) należy zachować szczególną ostrożność.

Metoprolol hamuje działanie sympatykomimetyków, pobudzających receptory β_1 i nieznacznie wpływa na działanie rozkurczające oskrzela β_2 -adrenomimetyków, podawanych w dawkach leczniczych.

Metoprolol może zaburzać wydalanie lidokainy.

Podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, jednoczesne stosowanie pochodnych dihydropirydyny, np. nifedypiny może zwiększać ryzyko niedociśnienia, a u pacjentów z utajonymi zaburzeniami czynności serca może wystąpić niewydolność serca.

Metoprolol podawany jednocześnie z wziewnymi anestetykami może nasilać ich działanie hamujące czynność serca.

U pacjentów z cukrzycą otrzymujących β -adrenolityki może być konieczna zmiana dawkowania doustnych leków przeciwcukrzycowych i (lub) insuliny.

Jednoczesne stosowanie β -adrenolityków i indometacyny lub innych inhibitorów syntetazy prostaglandyn może powodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego β -adrenolityków.

Zastosowanie adrenaliny u pacjentów leczonych β -adrenolitykami może spowodować podwyższenie ciśnienia tętniczego i bradykardię, jednakże u pacjentów leczonych wybiórczymi β_1 -adrenolitykami takie objawy występują rzadziej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu leczniczego Sumetop nie należy podawać w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Ogólnie leki beta-adrenolityczne powodują zmniejszenie perfuzji łożyska, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Kobiety w ciąży leczone metoprololem należy odpowiednio monitorować – zarówno stan matki, jak i płodu. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy o tym pamiętać, jeśli leki te są zlecane w ostatnim trymestrze ciąży oraz w związku z porodem.

Produkt leczniczy Sumetop powinien być stopniowo odstawiany w okresie 48-72 godzin przed planowanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, noworodek powinien być obserwowany w ciągu 48-72 godzin po porodzie, ponieważ mogą wystąpić objawy blokady receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłania dotyczące serca i płuc).

Karmienie piersią

Beta-adrenolityki mogą powodować bradykardię u dziecka karmionego piersią. Stężenie metoprololu w mleku jest w przybliżeniu trzy razy większe niż stężenie w osoczu matki. Ryzyko działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią wydaje się małe dla dawek terapeutycznych. Dziecko karmione piersią należy jednak obserwować z powodu możliwości wystąpienia objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia produktem leczniczym Sumetop mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Należy mieć to na uwadze podczas wykonywania czynności wymagających koncentracji uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem. Ich wystąpienie i nasilenie zależy zwykle od wielkości dawki. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane metoprololu pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania:

- 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 ($< 1/10\ 000$).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	depresja, bezsenność, koszmary senne, zaburzenia koncentracji, senność, parestezja	nerwowość, niepokój	amnezja/ zaburzenia pamięci, zaburzenia smaku, dezorientacja, omamy
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					szum uszny
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe		bradykardia, kołatanie serca, zaburzenia ortostatyczne (bardzo rzadko z omdleniem)	nasilenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, blok serca I°	zaburzenia przewodzenia, zaburzenia rytmu serca, nasilenie istniejącego bloku przedsionkowo-komorowego, objaw Raynauda	zgorzel u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego, nasilenie chromania przestankowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli	zapalenie błony śluzowej nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie	wymioty	suchość błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (pokrzywka łuszczykopodobna i dystroficzne zmiany skórne), nasilone pocenie się	wypadanie włosów	reakcje nadwrażliwości na światło, nasilenie łuszczycy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni		ból stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja/ zaburzenia seksualne	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Zmęczenie	ziębnięcie rąk i stóp	ból w klatce piersiowej, obrzęki,		

podania			zwiększenie masy ciała		
Badania diagnostyczne				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (niezwiązane z SLE)	

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

Toksyczność

Dawka 7,5 g spowodowała śmiertelne zatrucie u dorosłej osoby. Dawka 100 mg nie spowodowała żadnych objawów po płukaniu żołądka u dziecka w wieku 5 lat. Dawka 450 mg u dziecka w wieku 12 lat oraz dawka 1,4 g u osoby dorosłej spowodowały umiarkowane zatrucie, dawka 2,5 g u osoby dorosłej spowodowała ciężkie zatrucie, natomiast dawka 7,5 g u osoby dorosłej spowodowała bardzo ciężkie zatrucie.

Objawy

Objawy sercowo-naczyniowe są najważniejsze, ale w niektórych przypadkach, zwłaszcza u dzieci i młodzieży mogą dominować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz depresja oddechowa: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy I-III, wydłużenie odstępu QT (wyjątkowe przypadki), asystolia, niedociśnienie, słaba perfuzja obwodowa, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, depresja oddechowa i bezdech. Pozostałe objawy to: zmęczenie, dezorientacja, utrata przytomności, lekkie drżenie, kurcze mięśni, pocenie się, parestezja, skurcz oskrzeli, nudności, wymioty, możliwy skurcz przełyku, hipoglikemia (szczególnie u dzieci) lub hiperglikemia, hiperkaliemia, wpływ na nerki i przejściowy zespół miasteniczny. Jednoczesne spożywanie alkoholu, przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów może pogorszyć stan pacjenta. Pierwsze objawy przedawkowania mogą być widoczne po upływie 20 minut do 2 godzin od przyjęcia.

Leczenie

Pacjentowi należy zapewnić opiekę w miejscu, w którym możliwe jest odpowiednie leczenie podtrzymujące, monitorowanie i nadzór.

W uzasadnionych przypadkach można zastosować płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywny. Atropina, leki stymulujące układ adrenergiczny lub rozrusznik serca są stosowane w leczeniu bradykardii i zaburzeń przewodzenia.

Niedociśnienie, ostrą niewydolność serca i wstrząs należy leczyć poprzez zwiększenie objętości płynów, podawanie glukagonu (jeżeli to konieczne, z następczym wlewem dożylnym glukagonu),

podawanie dożylnie leków stymulujących receptory adrenergiczne, np. dobutaminy, wraz z agonistami receptora alfa-1 w przypadku rozszerzenia naczyń krwionośnych. Należy również rozważyć dożylnie stosowanie Ca^{2+} .

Bardzo szerokie wskazania obejmują intubację i wentylację mechaniczną. Rozrusznik serca może stanowić opcję terapeutyczną. W razie zatrzymania krążenia spowodowanego przedawkowaniem mogą być wymagane działania resuscytacyjne trwające kilka godzin.

Skurcz oskrzeli może ustąpić po podaniu leków rozszerzających oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki,
kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. blokuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach mniejszych niż konieczne do wpływu na receptory beta₂-adrenergiczne w naczyniach obwodowych i oskrzelach. Selektywność metoprololu jest zależna od dawki, jednakże maksymalne stężenie w osoczu dla tej postaci farmaceutycznej jest znacznie mniejsze w porównaniu do takiej samej dawki podanej w postaci zwykłej tabletki, toteż większy stopień selektywności dla receptorów beta₁ uzyskuje się dla postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Metoprolol wykazuje niewielkie działanie stabilizujące błony oraz nie wykazuje właściwości stymulujących receptory beta. Leki beta-adrenolityczne mają ujemne działanie inotropowe i chronotropowe.

Leczenie metoprololem zmniejsza wpływ katecholamin związany z wysiłkiem fizycznym i psychicznym, co powoduje zmniejszenie częstości akcji serca, rzutu serca i ciśnienia krwi. W sytuacjach stresowych ze zwiększonym uwalnianiem adrenaliny z nadnerczy, metoprolol nie zapobiega fizjologicznemu rozszerzeniu naczyń. W dawkach leczniczych metoprolol ma mniejsze działanie kurczące mięśnie oskrzeli niż nieselektywne beta-adrenolityki. Ta właściwość umożliwia leczenie pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi obturacyjnymi chorobami płuc metoprololem w skojarzeniu z lekami stymulującymi receptory beta₂. Metoprolol wpływa na wydzielanie insuliny i metabolizm węglowodanów w mniejszym stopniu niż nieselektywne beta-adrenolityki, a zatem może być również stosowany u pacjentów z cukrzycą. Metoprolol ma mniejszy wpływ na reakcję układu sercowo-naczyniowego podczas hipoglikemii, np. tachykardię, a powrót glikemii do normy jest szybszy niż w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.

W nadciśnieniu tętniczym metoprolol znacząco obniża ciśnienie krwi przez ponad 24 godziny, zarówno w pozycji stojącej i leżącej, jak i podczas wysiłku. Podczas stosowania metoprololu początkowo obserwuje się zwiększenie oporu naczyń obwodowych. Jednakże w przypadku długotrwałego leczenia uzyskane obniżenie ciśnienia krwi może wynikać ze zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego i niezmienionej pojemności minutowej serca.

Dzieci i młodzież

Podczas trwającego cztery tygodnie badania u 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat) z nadciśnieniem pierwotnym metoprolol obniżał ciśnienie skurczowe o 5,2 mmHg dla dawki 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), o 7,7 mmHg dla 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) i o 6,3 mmHg dla 2,0 mg/kg ($p = 0,049$), przy dawce maksymalnej 200 mg/dobę, w porównaniu do 1,9 mmHg w grupie placebo. Dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi obniżenie to wyniosło odpowiednio: 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) i 2,1 mmHg. Nie obserwowano widocznych różnic w redukcji ciśnienia tętniczego w zależności od wieku, punktacji w skali Tannera czy rasy.

Metoprolol zmniejsza ryzyko zgonu na skutek chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn z umiarkowanym/ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Nie występują zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Działanie w przewlekłej niewydolności serca

Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa <40%), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca (tj. lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub pochodną hydralazyny przy braku tolerancji 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].

Wykazano ponadto, że leczenie metoprololem zwiększa frakcję wyrzutową i zmniejsza końcowoskurczową i końcoworozkurczową objętość lewej komory serca.

W tachyarytmii efekt zwiększonej aktywności sympatykolitycznej jest zablokowany, co powoduje wolniejszą akcję serca głównie wskutek ograniczonego automatyzmu komórek rozrusznikowych, ale także poprzez dłuższy czas przewodzenia nadkomorowego. Metoprolol zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego i śmierci sercowej, a w szczególności nagłego zgonu po zawale mięśnia sercowego.

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 (pole powierzchni pod krzywą) pozostają takie same jak przy użyciu tradycyjnych tabletek. Tylko niewielki odsetek metoprololu, około 5-10%, wiąże się z białkami osocza.

Każda tabletką metoprololu bursztynianu 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 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 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.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat jest zbliżony do

profilu farmakokinetycznego opisanego wcześniej u pacjentów dorosłych.

Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej w populacji 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 współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (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. Zwiększone narażenie jest jednakże uznane za klinicznie istotne jedynie u pacjentów z ciężką niewydolnością lub z zespoleciem wrotno-żylnym. Całkowity klirens u pacjentów z zespoleciem 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 nieklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka tabletki Sepifilm LP770 White:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza 6/15 mPa.s
Kwas stearynowy
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 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania dla wszystkich dawek: 28 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
tel. (42) 22-53-100
aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO