

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Blobet ZOK, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Blobet ZOK, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Blobet ZOK, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Blobet ZOK, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Blobet ZOK, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 12,13 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Blobet ZOK, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 24,27 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Blobet ZOK, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 48,54 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Blobet ZOK, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 97,07 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Blobet ZOK, 25 mg: Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 8,5 mm x 4,5 mm, z wytłoczonym C po jednej stronie i 69 po drugiej stronie linii podziału i linią podziału po drugiej stronie. Tabletki może być podzielona na równe dawki.

Blobet ZOK, 50 mg: Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 12,0 mm x 6,0 mm, z wytłoczonym C po jednej stronie i 68 po drugiej stronie linii podziału i linią podziału po drugiej stronie. Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Blobet ZOK, 100 mg: Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach

ok. 14,0 mm x 8,0 mm, z wytłoczonym C po jednej stronie i 67 po drugiej stronie linii podziału i linią podziału po drugiej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Blobet ZOK, 200 mg: Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach ok. 18,5 mm x 9,5 mm, z wytłoczonym C po jednej stronie i 66 po drugiej stronie linii podziału i linią podziału po drugiej stronie. Linia na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Nadciśnienie tętnicze: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i wieńcowych (w tym nagłego zgonu) oraz zachorowalności.
- Dławica piersiowa.
- Objawowa przewlekła łagodna do ciężkiej niewydolność serca: jako uzupełnienie standardowego leczenia niewydolności serca w celu zwiększenia przeżycia, skrócenia czasu hospitalizacji, poprawienia czynności lewej komory serca, poprawy stopnia niewydolności serca według klasyfikacji NYHA oraz poprawy jakości życia.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy.
- Leczenie podtrzymujące po zawale mięśnia sercowego.
- Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniem serca.
- Profilaktyka migreny.

Dzieci i młodzież w wieku 6 - 18 lat

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka leku Blobet ZOK u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym wynosi 50 mg raz na dobę.

U pacjentów, którzy nie reagują na leczenie, dawkę można zwiększyć do 100 mg - 200 mg raz na dobę lub podawać lek w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi

Udowodniono, że długotrwałe leczenie metoprololem w dawce od 100 mg do 200 mg na dobę może zmniejszyć śmiertelność ogólną, w tym ryzyko nagłej śmierci z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, nagłego udaru z przyczyn naczyniowych i zawału mięśnia sercowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dławica piersiowa

Zalecana dawka leku Blobet ZOK wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można łączyć z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu dławicy piersiowej.

Stabilna przewlekła niewydolność serca

Dawkę produktu Blobet ZOK należy dostosować indywidualnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ustabilizowaną podczas standardowego leczenia niewydolności serca. Zalecana dawka początkowa podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia to 25 mg raz na dobę. Zalecana dawka początkowa dla pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA wynosi 12,5 mg (połowa tabletki o mocy 25 mg) raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Następnie zaleca się aby podwajać dawkę co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki docelowej wynoszącej 200

mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę (lub maksymalnej dawki tolerowanej).

Dawka docelowa w leczeniu długotrwałym lekiem Blobet ZOK wynosi 200 mg metoprololu lub jest to najwyższa tolerowana dawka raz na dobę.

Podczas stosowania każdej dawki należy uważnie monitorować pacjenta pod kątem tolerancji. W razie wystąpienia niedociśnienia można zmniejszyć dawki jednocześnie stosowanych leków. Początkowe niedociśnienie nie oznacza, że pacjent nie toleruje dawki podawanej w trakcie leczenia przewlekłego, należy jednak podawać mniejsze dawki do czasu ustabilizowania się stanu pacjenta.

Zaburzenia rytmu serca (arytmia)

Zalecana dawka produktu Blobet ZOK wynosi 100 mg do 200 mg raz na dobę.

Leczenie podtrzymujące po zawale mięśnia sercowego

Wykazano, że długotrwałe doustne leczenie metoprololem w pojedynczej dawce dobowej 200 mg zmniejsza ryzyko zgonu (w tym nagłego zgonu) i nawrotu zawału mięśnia sercowego (także u pacjentów z cukrzycą).

Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniem serca

Zalecana dawka leku Blobet ZOK to 100 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 200 mg raz na dobę.

Profilaktyka migreny

Zalecana dawka leku Blobet ZOK to 100 mg do 200 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zazwyczaj pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby podaje się tę samą dawkę leku, co pacjentom z prawidłową czynnością wątroby. Jedynie w przypadku gdy występują objawy bardzo ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów po operacji zastawki) należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Blobet ZOK w leczeniu dzieci i młodzieży ze wskazań innych niż nadciśnienie tętnicze. Dane nie są dostępne.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku ≥ 6 lat wynosi 0,5 mg/kg mc. produktu Blobet ZOK (0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu) raz na dobę. Ostateczna dawka podawana w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki przeliczonej na podstawie mg/kg mc.

U pacjentów którzy nie odpowiadają na dawkę 0,5 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do 1,0 mg/kg mc. (0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), ale maksymalna dawka dobową leku Blobet ZOK wynosi 50 mg (47,5 mg metoprololu bursztynianu).

U pacjentów którzy nie odpowiadają na dawkę 1,0 mg/kg mc. (0,95 mg/kg metoprololu bursztynianu), dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej 2,0 mg/kg mc. (1,90 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek większych niż 200 mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Blobet ZOK w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Lek Blobet ZOK przyjmuje się raz na dobę.

Tabletek leku Blobet ZOK nie należy żuć ani kruszyć. Należy je połykać, popijając co najmniej połową szklanki płynu.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne beta-adrenolityki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Pacjenci z niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie tętnicze) oraz pacjenci przyjmujący w sposób ciągły lub przerywany leki o działaniu inotropowym, działającym na receptory beta.
- Klinicznie istotna bradykardia zatokowa lub niedociśnienie.
- Zespół chorego węzła zatokowego (chyba że wszczepiony jest stymulator serca).
- Wstrząs kardiogeny.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Metoprololu nie wolno podawać pacjentom z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego, jeśli częstość akcji serca wynosi < 45 uderzeń/min, odstęp PQ $> 0,24$ sekundy lub z niedociśnieniem skurczowym (ciśnienie krwi < 100 mmHg).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu.

Metoprolol może nasilać objawy zaburzeń krążenia obwodowego, np.: chromanie przestankowe, objawy ciężkiego zaburzenia czynności nerek, ciężkie ostre stany z kwasicą metaboliczną i jednoczesne leczenie naparstnicą.

U pacjentów z dławicą Prinzmetala częstość i nasilenie napadów dławicy piersiowej może wzrosnąć w wyniku skurczu naczyń wieńcowych za pośrednictwem receptorów alfa. Z tego powodu u tych pacjentów nie wolno stosować nioselektywnych beta-adrenolityków. Należy zachować ostrożność podczas stosowania selektywnych antagonistów receptorów beta₁.

W przypadku astmy oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorób płuc należy jednocześnie zastosować odpowiednie leczenie rozszerzające oskrzela (w postaci tabletek lub inhalacji). Może zaistnieć konieczność zwiększenia dawki beta₂-adrenolityków. Ryzyko wpływu metoprololu na receptory beta₂ jest mniejsze w porównaniu z konwencjonalnymi postaciami tabletek zawierających beta₁-adrenolityki.

Podczas leczenia produktem Blobet ZOK ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania wybiórczych beta₁-adrenolityków w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu oraz znacznie mniejsze niż w przypadku niewybiórczych beta-adrenolityków.

Bardzo rzadko mogą nasilić się występujące wcześniej umiarkowane zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego).

Reakcja anafilaktyczna ma cięższy przebieg u pacjentów leczonych metoprololem.

W przypadku podawania leku Blobet ZOK pacjentowi z guzem chromochłonnym należy rozważyć leczenie alfa-adrenolitykiem.

Nagle odstawianie beta-adrenolityków jest niebezpieczne, szczególnie u pacjentów należących do grup dużego ryzyka i dlatego należy go unikać, ponieważ może pogorszyć przewlekłą niewydolność serca, a także zwiększyć ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłej śmierci. Dlatego też, jeśli to możliwe, odstawienie leku Blobet ZOK powinno się odbywać stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, zmniejszając dawkę o połowę w każdym etapie, aż do dawki 12,5 mg, czyli połowy tabletki 25 mg. Ostatnią dawkę należy podać co najmniej cztery dni przed przerwaniem leczenia. Jeśli wystąpią objawy, zaleca się wolniejsze tempo odstawiania.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent otrzymuje lek Blobet ZOK. Nie zaleca się przerywania leczenia beta-adrenolitykami u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Nie należy nagle rozpoczynać stosowania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niezwiązanym z sercem, ponieważ może to spowodować bradykardię, niedociśnienie lub udar mózgu, w tym zakończony zgonem, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Lek Blobet ZOK zawiera laktozę

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy uważnie kontrolować pacjentów leczonych jednocześnie lekami blokującymi zwoje współczulne, innymi beta-adrenolitykami (np. krople do oczu) lub inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Jeżeli konieczne jest odstawienie jednocześnie stosowanej klonidyny, beta-adrenolityk należy odstawić kilka dni przed odstawieniem klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i antagonistów wapnia typu werapamilu oraz diltiazemu możliwe jest nasilenie ujemnego działania inotropowego i chronotropowego. U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami nie należy podawać dożylnie antagonistów wapnia typu werapamilu.

Beta-adrenolityki mogą nasilać ujemne działanie inotropowe i dromotropowe leków przeciwaritmicznych (z grupy chinidyny i amiodaronu).

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

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami, wziewne anestetyki nasilają depresyjny wpływ na serce.

Metoprolol jest substratem metabolicznym izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Leki indukujące i hamujące enzymy mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Stężenie metoprololu w osoczu może się zwiększyć w wyniku jednoczesnego podawania związków metabolizowanych przez CYP2D6, np.: leki przeciwaritmiczne (np. propafenon), leki przeciwhistaminowe (np. difenhydramina), antagonistów receptora histaminy-2 (np. cymetydyna), leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne i inhibitory COX-2. Stężenie metoprololu w osoczu jest zmniejszone podczas stosowania ryfampicyny i może się zwiększać pod wpływem alkoholu i hydralazyny.

Jednoczesne podawanie metoprololu z alkoholem może zwiększać stężenie metoprololu w osoczu i wpływać na działanie leku. Metoprololu nie należy podawać jednocześnie z alkoholem.

Barbiturany (pentobarbital) indukują metabolizm metoprololu poprzez indukcję enzymów.

Fenylopropanolamina (norefedryna) w pojedynczych dawkach 50 mg u zdrowych ochotników może zwiększać rozkurczowe ciśnienie krwi do wartości patologicznych. Propranolol na ogół przeciwdziała wzrostowi ciśnienia krwi wywołanemu przez fenylopropanolaminę. Niemniej jednak leki blokujące receptory beta mogą powodować paradoksalne reakcje nadciśnieniowe u pacjentów przyjmujących duże dawki fenylopropanolaminy. W kilku przypadkach opisano przełomy nadciśnieniowe podczas

leczenia samą fenylpropanoloaminą.

Jednoczesne stosowanie indometacyny lub innych leków hamujących aktywność syntetazy prostaglandyn może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie beta-adrenolityków.

W pewnych przypadkach, gdy adrenalina jest podawana pacjentom leczonym beta-adrenolitykami, wpływ kardiowydobyczych beta-adrenolityków na kontrolę ciśnienia tętniczego jest znacznie mniejszy niż wpływ niewydobyczych beta-adrenolityków.

U pacjentów leczonych beta-adrenolitykami może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Blobet ZOK należy podawać w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy zostanie to uznane za niezbędne. Ogólnie, beta-adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, obumarciem płodu w jamie macicy, poronieniem i przedwczesnym porodem. Dlatego też zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu matki i płodu u kobiet w ciąży leczonych metoprololem. Leki blokujące receptory beta mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy to wziąć pod uwagę jeśli te leki są przepisywane w ostatnim trymestrze ciąży oraz w związku z porodem. Lek Blobet ZOK należy odstawiać stopniowo na 48 - 72 godziny przed planowanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy monitorować przez 48 - 72 godziny po porodzie pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych działania beta-adrenolitycznego (np. powikłań związanych z sercem i płucami).

Karmienie piersią

Lek Blobet ZOK należy podawać w okresie laktacji wyłącznie wtedy, gdy jego stosowanie zostanie uznane za niezbędne. Metoprolol przenika do mleka ludzkiego w ilości odpowiadającej w przybliżeniu trzykrotnej ilości występującej w osoczu matki. Przy terapeutycznych dawkach leku ryzyko wystąpienia szkodliwych reakcji u dziecka karmionego piersią wydaje się być małe. Dziecko karmione piersią należy jednak obserwować pod kątem działania beta-adrenolitycznego.

Płodność

Brak dostępnych danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ podczas leczenia lekiem Blobet ZOK mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie, należy to wziąć pod uwagę gdy wymagane jest zachowanie ostrożności, np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Produkt Blobet ZOK jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane są zasadniczo łagodne i odwracalne.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona wg następujących kategorii: 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 ($< 1/10\ 000$).

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

metabolizmu i odżywiania			masy ciała		
Zaburzenia psychiczne			depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmary senne	nerwowość, stany lękowe, impotencja/ zaburzenia sprawności seksualnej	amnezja/ zaburzenia pamięci, splątanie, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	uczucie zmęczenia	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	parestezja, kurcze mięśni		zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, zapalenie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika					szum uszny
Zaburzenia serca		bradykardia, zaburzenia ortostatyczne (bardzo rzadko z omdleniem), uczucie zimna w rękach i stopach, kołatanie serca,	zaostrenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, obrzęk, ból w okolicy przedsercowej	zaburzenia przewodzenia w sercu, zaburzenia rytmu serca	zgorzel u pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność podczas wysiłku fizycznego	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				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			wysypka (w postaci pokrzywki łuszczycopodobnej oraz dystroficznych zmian skórnych),	wypadanie włosów	nadwrażliwość na światło, zaostrenie objawów łuszczycy

			zwiększona potliwość		
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej					ból stawów

* Częstość występowania większa o 0,4% w porównaniu z placebo w badaniu z udziałem 46000 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, natomiast częstość występowania wstrząsu kardiogenego wynosiła 2,3% w grupie przyjmujących metoprolol oraz 1,9% w grupie przyjmujących placebo, w podgrupie pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wstrząsu u pacjentów w klasie I według Killipa wynosiło 0,7% (metoprolol 3,5% i placebo 2,8%). Współczynnik ryzyka wstrząsu był określony na podstawie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wstrząsu u każdego pacjenta, zależnie od wieku, płci, czasu opóźnienia, klasy wg klasyfikacji Killipa, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń w zapisie EKG oraz o nadciśnienia tętniczego w wywiadzie. Grupa pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu odpowiada grupie pacjentów, u których metoprolol jest zalecany do stosowania w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania mogą być: niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca, bradykardia, bradyarytmia, zaburzenia przewodzenia oraz skurcz oskrzeli.

Postępowanie

Należy zapewnić pacjentowi pomoc medyczną w jednostce służby zdrowia, która dysponuje odpowiednimi możliwościami w zakresie leczenia, monitorowania i opieki lekarskiej.

W uzasadnionych przypadkach można zastosować płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywny.

W celu leczenia bradykardii i zaburzeń przewodzenia w sercu można stosować atropinę, adrenomimetyki lub stymulator serca.

W leczeniu niedociśnienia tętniczego, ostrej niewydolności serca oraz wstrząsu należy odpowiednio uzupełnić objętość wewnątrznaczyniową, podać glukagon we wstrzyknięciu (a następnie, w razie konieczności, we wlewie dożylnym), podać dożylnie leki pobudzające receptory adrenergiczne, takie jak dobutamina, a jeśli występuje rozszerzenie naczyń krwionośnych, należy jednocześnie podać agonistę receptorów α_1 -adrenergicznych. Można też rozważyć dożylnie podanie jonów wapnia Ca^{2+} . Skurcz oskrzeli można zwykle złagodzić za pomocą leków rozszerzających oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wybiórczy beta-adrenolityk

Metoprolol jest selektywnym beta₁-adrenolitykiem, tj. hamuje receptory beta₁ w dawkach mniejszych

niż konieczne do zablokowania receptorów beta₂.

Metoprolol nie wykazuje właściwości stymulujących receptorów beta i wykazuje nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe.

Leczenie metoprololem zmniejsza pobudzające działanie amin katecholowych na serce (które są uwalniane podczas wysiłku fizycznego lub stresu). Oznacza to, że metoprolol zmniejsza przyspieszenie czynności serca, zwiększenie pojemności minutowej serca, kurczliwości mięśnia sercowego i ciśnienia tętniczego, spowodowane nagłym zwiększeniem stężenia amin katecholowych. W przypadku dużego stężenia endogennej aminy katecholowej (adrenaliny) metoprolol wpływa na regulację ciśnienia tętniczego w znacznie mniejszym stopniu niż niewybiórcze beta-adrenolityki.

W porównaniu z konwencjonalnymi postaciami selektywnych inhibitorów beta₁, w tym winianem metoprololu, metoprolol ma jednolity profil zależności stężenia w osoczu od czasu, a także działanie (zablokowanie receptorów beta₁) w okresie 24 godzin.

Ze względu na brak znaczącego wzrostu stężenia w osoczu, kliniczne wybiórcze działanie wobec receptorów beta₁ produktu Blobet ZOK jest większe niż w przypadku wybiórczych beta₁-adrenolityków w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu. Potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z maksymalnym stężeniem leku w osoczu, takich jak bradykardia i uczucie zmęczenia nóg, jest mniejsze.

W razie konieczności pacjentom z objawami obturacyjnej choroby płuc można podawać lek Blobet ZOK w skojarzeniu z beta₂-sympatykomimetykiem. Lek Blobet ZOK stosowany w dawkach terapeutycznych wpływa na rozszerzenie oskrzeli wywołane działaniem beta₂ w mniejszym stopniu niż nieselektywny beta-adrenolityk.

W razie konieczności, produkt Blobet ZOK może być stosowany jednocześnie z lekiem beta₂-mimetycznym u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc. W takim skojarzeniu produkt Blobet ZOK stosowany w dawkach terapeutycznych w mniejszym stopniu niż nieselektywne beta-adrenolityki hamuje rozszerzenie oskrzeli spowodowane przez beta₂-mimetyki.

W dawkach terapeutycznych metoprolol wywiera mniejsze działanie skurczowe na mięśnie oskrzeli niż nieselektywne beta-adrenolityki. Właściwość ta umożliwia leczenie pacjentów chorych na astmę oskrzelową, lub inną ciężką obturacyjną chorobę płuc, metoprololem w skojarzeniu z lekami pobudzającymi receptor beta₂.

Metoprolol wpływa w mniejszym stopniu na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów niż nieselektywne beta-adrenolityki.

Metoprolol ma mniejszy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w hipoglikemii niż nieselektywne leki blokujące receptory beta.

W krótkoterminowych badaniach wykazano, że metoprolol może powodować nieznaczne zwiększenie stężenia triglicerydów oraz zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. W niektórych przypadkach obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku stosowania niewybiórczych beta-adrenolityków. Jednak, w jednym z badań prowadzonym przez kilka lat, wykazano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy po leczeniu metoprololem.

Podczas leczenia produktem Blobet ZOK jakość życia pozostaje taka sama lub poprawia się. Poprawę jakości życia obserwowano po leczeniu metoprololem u pacjentów po zawale mięśnia sercowego oraz z idiopatyczną kardiomiopatią rozstrzeniową. Wykazano, że metoprolol poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Działanie w nadciśnieniu tętniczym

Metoprolol obniża podwyższone ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej jak i leżącej. Po

rozpoczęciu leczenia metoprololem można zaobserwować krótkotrwałe (trwające do kilku godzin) i nieistotne klinicznie zwiększenie oporu naczyń obwodowych. W czasie leczenia długotrwałego całkowity opór naczyń obwodowych może być zmniejszony, ze względu na cofanie się przerostu mięśniówki w tętnicach oporowych. Wykazano również, że długotrwałe leczenie nadciśnienia tętniczego metoprololem zmniejsza przerost lewej komory serca oraz poprawia czynność rozkurczową i napełnianie lewej komory.

W 4-tygodniowym badaniu z udziałem 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat), z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, wykazano, że metoprolol obniża skurczowe ciśnienie krwi o 5,2 mmHg z 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg dla dawki 1,0 mg/kg ($p=0,027$) i 6,3 mmHg dla dawek 2,0 mg/kg ($p=0,049$) przy maksymalnej dawce 200 mg/dobę w porównaniu z 1,9 mmHg w grupie placebo. W przypadku rozkurczowego ciśnienia krwi spadek ten wynosił odpowiednio 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) i 2,1 mmHg. Nie obserwowano wyraźnych różnic w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi w zależności od wieku, skali Tanner'a ani rasy.

U mężczyzn z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym wykazano, że metoprolol zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie z powodu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu krążeniowego, a także zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego zakończony (lub nie) zgonem oraz udaru mózgu.

Działanie w dławicy piersiowej

Metoprolol zmniejsza częstość występowania, czas trwania i nasilenie napadów dławicowych oraz epizodów bezobjawowego niedokrwienia i zwiększa wydolność fizyczną pacjentów.

Działanie w przewlekłej niewydolności serca

U pacjentów z objawami niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA) oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową ($\leq 0,40$) wykazano, że leczenie metoprololem spowodowało zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Ponadto zaobserwowano, że leczenie metoprololem zwiększa frakcję wyrzutową, oraz zmniejsza objętość końcowoskurczową i końcoworozkurczową lewej komory, poprawia klasyfikację pacjenta wg NYHA oraz poprawia jakość życia pacjenta.

W badaniu klinicznym MERIT-HF (*Metoprolol controlled/extended-release Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure*) stosowanie metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu jednocześnie ze standardowym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) oraz lekami moczopędnymi u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) oraz objawami łagodnej do umiarkowanej niewydolności serca zmniejszyło:

- śmiertelność całkowitą o 34% ($p=0,0062$ (skorygowana); $p=0,00009$ (nominalna)),
- częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą oraz hospitalizację ze wszystkich przyczyn (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 19% ($p=0,00012$),
- częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 31% ($p<0,00001$),
- częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon oraz przeszczepienie serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 32% ($p=0,0002$),
- częstość zgonu z przyczyn krążeniowych o 38% ($p=0,00003$),
- częstość zgonu nagłego o 41% ($p=0,0002$),
- częstość zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 49% ($p=0,0023$),
- łączną częstość występowania zgonu sercowego oraz ostrego zawału mięśnia sercowego nie zakończony zgonem o 39% ($p<0,00001$),
- częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą, hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz wizytę w szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia niewydolności serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 32% ($p<0,00001$),
- liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 30%, a liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15% ($p=0,0003$).

Działanie w zaburzeniach rytmu serca

Metoprolol jest odpowiednim lekiem do korygowania zaburzeń rytmu serca u pacjentów z częstoskurczem nadkomorowym, migotaniem przedsionków i dodatkowymi skurczami komorowymi.

Działanie w zawałe mięśnia sercowego

U pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zawałem mięśnia sercowego metoprolol zmniejsza śmiertelność, głównie poprzez zmniejszanie ryzyka nagłego zgonu. Oczekuje się, że działanie to jest wynikiem zapobiegania migotaniu komór. Działanie zapobiegające wynika prawdopodobnie z podwójnego mechanizmu: aktywności nerwu błędnego w obrębie bariery krew-mózg, korzystnie oddziałującej na stabilność elektryczną serca oraz bezpośredniego współczulnego wpływu przeciwniedokrwiennego, korzystnie oddziałującego na kurczliwość serca, częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z istniejącą wcześniej chorobą układu sercowo-naczyniowego oraz u pacjentów z cukrzycą zaobserwowano również zmniejszoną śmiertelność.

Ponadto wykazano, że metoprolol zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego, który nie kończy się zgonem.

Działanie w zaburzeniach serca z kołataniem serca

Metoprolol jest odpowiedni do leczenia czynnościowych zaburzeń serca z kołataniem serca.

Działanie w przypadku migreny

Metoprolol jest odpowiedni do zapobiegawczego leczenia migreny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Blobet ZOK tabletką o przedłużonym uwalnianiu składa się z mikrokapsułkowanych peletek bursztynianu metoprololu, a każda peletka stanowi oddzielną jednostkę depot. Każda peletka jest pokryta polimerową membraną, która kontroluje szybkość uwalniania leku.

Tabletka szybko rozpada się w kontakcie z płynem, w wyniku czego peletki są rozproszone na dużej powierzchni w przewodzie pokarmowym. Uwalnianie jest niezależne od pH otaczającego płynu i zachodzi z niemal stałą szybkością przez około 20 godzin. Postać dawkowania zapewnia równomierne stężenie w osoczu i czas działania przez 24 godziny.

Wchłanianie jest całkowite po podaniu doustnym. Biodostępność po jednorazowym podaniu doustnym wynosi około 50%, ponieważ metoprolol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Biodostępność metoprololu po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest o około 20-30% niższa w porównaniu z tradycyjnymi tabletkami. Wykazano jednak, że efekt ten nie ma znaczenia klinicznego, ponieważ pole powierzchni pod krzywą (AUEC) w odniesieniu do częstości akcji serca jest takie samo jak w przypadku tabletek o zwykłym uwalnianiu. Stopień wiązania metoprololu z białkami osocza jest mały i wynosi około 5-10%.

Metabolizm i eliminacja

Metoprolol jest metabolizowany w wątrobie głównie przez CYP2D6. Zidentyfikowano trzy główne metabolity, chociaż żaden nie ma działania beta-adrenolitycznego o znaczeniu klinicznym.

Na ogół ponad 95% dawki doustnej jest wydalane z moczem. Metoprolol jest wydalany w około 5% (w rzadkich przypadkach do 30%) w postaci niezmienionej przez nerki.

Okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (z wahaniami od 1 do 9 godzin). Całkowity klirens osocza wynosi około 1 l/min.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi pacjentami, nie obserwuje się istotnych zmian w farmakokinetyce metoprololu.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na biodostępność i eliminację metoprololu, ale eliminacja

metabolitów metoprololu jest zmniejszona. U pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 5 ml/min obserwowano znaczną kumulację metabolitów, jednak kumulacja ta nie ma wpływu na działanie beta-adrenolityczne metoprololu.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na niski stopień wiązania metoprololu z białkami osocza, zaburzenia czynności wątroby wpływają jedynie w niewielkim stopniu na jego farmakokinetykę. U pacjentów z ciężką marskością wątroby i zespoleniem wrotno-żylnym, biodostępność metoprololu może być zwiększona, a jego klirens może być zmniejszony.

U pacjentów z zespoleniem wrotno-żylnym klirens całkowity wynosi około 0,3 l/min, a pole pod krzywą (AUC) jest nawet sześciokrotnie większe niż u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku 6 - 17 lat z nadciśnieniem tętniczym jest zbliżony do farmakokinetyki opisaną wcześniej u dorosłych. Pozorny klirens metoprololu po podaniu doustnym (CL/F) zwiększał się proporcjonalnie do masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma innych istotnych danych przedklinicznych niż te, które zostały wymienione w innych częściach tej charakterystyki produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Etyloceluloza
Dibutyłu sebacynian
Hypromelozą
Tributyłu acetylocytrynian
Poliwinyłu octan dyspersja 30%
Talk
Makrogol 6000
Powidonu dyspersja 30%
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 30, 50, 100, 250 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Blobet ZOK, 25 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr:

Blobet ZOK, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr:

Blobet ZOK, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pozwolenie nr:

Blobet ZOK, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
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