

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Beto 25 ZK, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Beto 50 ZK, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Beto 100 ZK, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Beto 150 ZK, 142,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Beto 200 ZK, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Beto 25 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera do 9,31 mg sacharozy, do 0,51 mg glukozy i 4,45 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Beto 50 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera do 18,63 mg sacharozy, do 1,02 mg glukozy i 7,18 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Beto 100 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera do 37,25 mg sacharozy, do 2,04 mg glukozy i 7,11 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Beto 150 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 142,5 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 150 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera do 55,88 mg sacharozy, do 3,05 mg glukozy i 10,26 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Beto 200 ZK

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 190 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 200 mg metoprololu winianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera do 74,51 mg sacharozy, do 4,07 mg glukozy i 10,26 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Beto 25 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

Beto 50 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

Beto 100 ZK

Jasnożółte, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

Beto 150 ZK

Białe, podłużne tabletki z dwiema liniami podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

Beto 200 ZK

Białe, podłużne tabletki z linią podziału po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dławica piersiowa.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy.
- Zapobieganie zgonowi z przyczyn sercowych i ponownemu zawałowi mięśnia sercowego po przebytej ostrej fazie zawału serca.
- Kołatanie serca spowodowane zaburzeniami czynnościowymi serca.
- Zapobieganie migrenie.
- Stabilna objawowa niewydolność serca (klasa II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa lewej komory <40%) w skojarzeniu z innymi metodami leczenia niewydolności serca (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat
Nadciśnienie tętnicze.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Tabletki zawierające metoprololu bursztynian należy przyjmować raz na dobę, najlepiej podczas śniadania. Tabletki należy połykać w całości lub podzielone, nie należy ich jednak żuć ani kruszyć. Tabletki należy popijać wodą (co najmniej połową szklanki).

Dawkę należy ustalać następująco:

Nadciśnienie tętnicze

Dla pacjentów z lekkim do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym 47,5 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 50 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 95-190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100-200 mg metoprololu winianu) na dobę lub dodać do schematu leczenia inny lek przeciwnadciśnieniowy.

Dławica piersiowa

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

Zaburzenia rytmu serca

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

Leczenie profilaktyczne po zawale mięśnia sercowego

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

Kołatania serca spowodowane czynnościowymi zaburzeniami serca

95 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 100 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu).

Zapobieganie migrenie

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

Stabilna objawowa niewydolność serca

U pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca leczoną innymi lekami dawkę metoprololu bursztynianu ustala się indywidualnie. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 12,5 mg metoprololu winianu) raz na dobę w pierwszym tygodniu leczenia. Dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę w drugim tygodniu. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca klasy II według NYHA wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Następnie zaleca się podwojenie dawki. Dawkę zwiększa się co drugi tydzień do 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę lub do największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W długotrwałym leczeniu dawkę docelową należy ustalić na poziomie 190 mg metoprololu bursztynianu (co odpowiada 200 mg metoprololu winianu) raz na dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta. Zaleca się, aby lekarz prowadzący miał odpowiednie doświadczenie w leczeniu stabilnej objawowej niewydolności serca. Po każdorazowym zwiększeniu dawki należy starannie ocenić stan pacjenta. W razie spadku ciśnienia tętniczego może być konieczne zmniejszenie dawki innego, jednocześnie stosowanego leku. Spadek ciśnienia tętniczego nie musi być przeszkodą w długotrwałym stosowaniu metoprololu, jednak dawkę należy zmniejszyć do czasu ustabilizowania stanu pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Brak badań dotyczących pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności nerek. Dawkę u takich pacjentów należy zwiększać ze szczególną ostrożnością.

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby wydalanie bursztynianu metoprololu jest zmniejszone, co w pewnych okolicznościach wymaga zmniejszenia dawki. Brak badań dotyczących pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i zaburzeniami czynności wątroby. Dawkę u takich pacjentów należy zwiększać ze szczególną ostrożnością.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak badań dotyczących pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Dawkę należy zwiększać u nich ze szczególną ostrożnością.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana początkowa dawka metoprololu bursztynianu u pacjentów w wieku powyżej 6 lat z nadciśnieniem tętniczym wynosi 0,48 mg/kg mc. raz na dobę. Docelowa dawka wyrażona w miligramach powinna odpowiadać w przybliżeniu najbliższej dawce obliczonej w mg/kg mc.

U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na 0,48 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do 0,95 mg/kg mc., ale nie więcej niż 47,5 mg metoprololu bursztynianu. U pacjentów, u których nie uzyskuje się odpowiedzi na 0,95 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej metoprololu bursztynianu, wynoszącej 1,9 mg/kg mc. U dzieci i młodzieży nie oceniano stosowania dawek metoprololu bursztynianu większych niż 190 mg raz na dobę. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego nie zaleca się stosowania metoprololu w tej grupie wiekowej.

Zmiana dawki lub przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia lub zmiana dawki muszą zostać zlecone przez lekarza prowadzącego. Czas trwania leczenia powinien ustalić lekarz prowadzący.

Jeśli leczenie produktem leczniczym Beto ZK ma być przerwane lub zakończone po dłuższym okresie stosowania (zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca lub zawałem mięśnia sercowego), lek należy odstawiać stopniowo, przez co najmniej dwa tygodnie, zmniejszając kolejno dawkę o połowę, aż do osiągnięcia najmniejszej dawki, tj. połowy tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu Beto 25 ZK. Ostatnią dawkę należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym odstawieniem produktu leczniczego. W przypadku skarg pacjenta procedurę należy spowolnić. Nagłe odstawienie leczenia może spowodować zaostrenie niewydolności serca ze zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci sercowej lub niedokrwienia mięśnia sercowego z zaostreniem dławicy piersiowej albo zawałem mięśnia sercowego lub nawrót nadciśnienia tętniczego.

4.3 Przeciwwskazania

- Rozpoznana nadwrażliwość na metoprolol i pochodne związki lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne leki beta-adrenolityczne (możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość między beta-adrenolitykami).
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia.
- Nieleczona niewydolność serca (obrzęk płuc, zastój krwi lub niedociśnienie) i stałe lub okresowe stosowanie leków zwiększających kurczliwość mięśnia sercowego (agonistów receptorów beta-adrenergicznych).
- Objawowa i klinicznie istotna bradykardia zatokowa (czynność serca poniżej 50 uderzeń/min w spoczynku przed leczeniem).
- Zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym stymulatorem serca.
- Wstrząs kardiogeny.
- Bloki zatokowo-przedsionkowe wysokiego stopnia.
- Ciężkie zaburzenia obwodowego krążenia tętniczego.
- Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe <90 mm Hg).
- Kwasica metaboliczna.
- Ciężka astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Jednoczesne stosowanie inhibitorów monoaminooksydazy (innych niż inhibitory MAO-B).

Bursztynian metoprololu jest przeciwwskazany u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z:
- niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie),
- ciągłym lub przerywanym leczeniem beta-sympatykomimetykami o działaniu inotropowo dodatnim,
- czynnością serca <68 uderzeń/min. w spoczynku przed leczeniem,
- powtarzającym się obniżonym ciśnieniem tętniczym poniżej 100 mmHg (wymagane powtórne badania przed rozpoczęciem leczenia).

Jednoczesne podawanie dożylnych antagonistów wapnia typu werapamilu i diltiazemu lub innych produktów leczniczych o działaniu przeciwarytmicznym (jak dyzopiramid) jest przeciwwskazane z wyjątkiem oddziaływanego intensywnego nadzoru medycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczególnie dokładna kontrola medyczna jest wymagana w przypadku:

- bloku przedsionkowo-komorowego I stopnia, ponieważ może wystąpić zaostrzenie, które może prowadzić do całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego,
- chorych na cukrzycę z wahaniami stężenia glukozy we krwi i na ścisłym poście,
- pacjentów z guzami rdzenia nadnerczy wydzielającymi hormony (guz chromochłonny, wymagana wcześniejsza i jednoczesna terapia alfa-adrenolitykami),
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego obserwowano zwiększone ryzyko wstrząsu kardiogenego. Ponieważ szczególnie dotyczy to pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, metoprolol można podawać dopiero po ustabilizowaniu hemodynamicznie pacjentów.

Pacjenci z łuszczycą lub z łuszczycą w wywiadzie indywidualnym albo rodzinnym, powinni otrzymywać leki beta-adrenolityczne wyłącznie po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

U pacjentów z astmą należy wprowadzić jednoczesne leczenie beta-2-sympatykomimetykami (w postaci tabletek i (lub) inhalacji). Na początku leczenia bursztynianem metoprololu w określonych okolicznościach należy dostosować (zwiększyć) dawkę beta-2-sympatykomimetyków.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, o tym że pacjent jest leczony metoprololem. Pacjenci poddawani zabiegom niekardiologicznym nie powinni otrzymywać jako początkowego leczenia stanów ostrych dużych dawek metoprololu, ponieważ są one związane z bradykardią, niedociśnieniem i udarem mózgu (w tym zakończonym zgonem) u pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

U pacjentów przyjmujących beta-adrenolityki występuje cięższy przebieg choroby we wstrząsie anafilaktycznym.

Doświadczenie w leczeniu bursztynianem metoprololu pacjentów z niewydolnością serca i następującymi chorobami współistniejącymi jest obecnie niewystarczające:

- niestabilna niewydolność serca klasy IV wg skali NYHA (pacjenci z hipoperfuzją, niedociśnieniem i (lub) obrzękiem płuc),
- ostry zawał mięśnia sercowego i niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 28 dni,
- zaburzenia czynności nerek,
- zaburzenia czynności wątroby,
- pacjenci w wieku powyżej 80. roku życia,
- pacjenci w wieku poniżej 40. roku życia,
- istotne hemodynamicznie choroby zastawek serca,
- przerostowa kardiomiopatia zaporowa,
- w trakcie lub po operacji kardiologicznej w ciągu ostatnich czterech miesięcy przed leczeniem metoprololem.

Stosowanie metoprololu może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Dławica Prinzmetalą

Beta-adrenolityki mogą zwiększyć liczbę i wydłużyć czas trwania napadów dławicowych u pacjentów z dławicą Prinzmetalą (odmiana dławicy piersiowej).

Zespół oczno-słuzówkowo-skróny

Podczas stosowania metoprololu nie obserwowano pełnego zespołu oczno-słuzówkowo-skrónego. Występowały jednak niektóre objawy tego zespołu (suchość oczu albo sama, albo sporadycznie z wysypką skórną), ustępujące w większości przypadków po przerwaniu leczenia metoprololem. Pacjentów należy uważnie obserwować, czy nie występują u nich objawy oczne, a w razie ich wystąpienia należy rozważyć stopniowe odstawienie metoprololu.

Zaburzenia krążenia obwodowego

Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami obwodowego krążenia tętniczego (np. z chorobą lub zespołem Raynauda, chromaniem przestankowym), gdyż leczenie beta-adrenolitykami może zaostrzyć ich przebieg (patrz punkt 4.3).

Nadczynność tarczycy

Beta-adrenolityki maskują niektóre objawy kliniczne nadczynności tarczycy. Dlatego w przypadku podawania metoprololu pacjentom, u których stwierdzono nadczynność tarczycy lub podejrzewa się jej rozwój, należy ściśle kontrolować czynność tarczycy i serca.

Produkt leczniczy Beto ZK zawiera sacharozę, glukozę i laktozę

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nietolerancją fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na metoprolol

Metoprolol jest substratem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Produkt leczniczy zawierający substancje, które są induktorami lub inhibitorami izoenzymów, może wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Jeśli metoprolol jest stosowany jednocześnie z innymi substancjami, które są metabolizowane przez izoenzym CYP2D6, stężenie metoprololu w osoczu może wzrosnąć. Należą do nich leki przeciwwarytmiczne, leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptora H₂, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, inhibitory COX-2, leki przeciwretrowirusowe, takie jak rytonawir, leki przeciwmalaryczne, takie jak hydroksychlorochina lub chinidyna oraz leki przeciwgrybicze, takie jak terbinafina. Ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu, a alkohol i hydralazyna może je zwiększać.

Działanie metoprololu oraz innych leków przeciwnadciśnieniowych na ciśnienie tętnicze jest zazwyczaj addytywne. Należy uważnie monitorować stan pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zmniejszające stężenie amin katecholowych, inne beta-adrenolityki (w tym również tymolol w kroplach do oczu) lub inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO). Ponadto w czasie do 14 dni od odstawienia jednocześnie stosowanego nieodwracalnego inhibitora MAO istnieje teoretyczna możliwość wystąpienia znaczącego nadciśnienia tętniczego.

Następujące produkty lecznicze mogą zwiększać działanie metoprololu lub stężenie metoprololu w osoczu

Antagoniści wapnia (podanie dożylnie)

Antagoniści wapnia typu werapamilu lub diltiazemu mogą nasilać hamujące działanie beta-adrenolityków na ciśnienie tętnicze, częstość akcji serca, kurczliwość serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Pacjentom otrzymującym metoprolol nie należy podawać dożylnie antagonisty wapnia typu werapamilu (fenyloalkilamin) ze względu na ryzyko zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.3).

Antagoniści wapnia (podanie doustne)

Jednoczesne stosowanie beta-adrenolityku z antagonistą wapnia może spowodować addytywne zmniejszenie kurczliwości serca na skutek ujemnego działania chronotropowego i inotropowego. Pacjentów otrzymujących doustnie antagonistę wapnia typu werapamilu w skojarzeniu z metoprololem należy ściśle monitorować.

Leki przeciwwarytmiczne

Leki beta-adrenolityczne mogą nasilać ujemne działanie inotropowe leków przeciwwarytmicznych i ich wpływ na czas przewodzenia przedsionkowego. W szczególności u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowo-predsionkowego jednoczesne stosowanie amiodaronu może addytywne wpływać na czynność elektryczną serca, wywołując między innymi bradykardię, zahamowanie zatokowe i blok przedsionkowo-komorowy. Leki przeciwwarytmiczne, takie jak chinidyna, tokainid, prokainamid, ajmalina, amiodaron, flekainid, propafenon i dyzopiramid, mogą nasilać działanie metoprololu na

częstość akcji serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Może to spowodować ciężkie hemodynamiczne działania niepożądane u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Takiego leczenia skojarzonego należy również unikać w zespole chorej zatoki i nieprawidłowym przewodzeniu przedsionkowo-komorowym. Najlepiej udokumentowana jest interakcja z dyzopiramidem.

Nitrogliceryna

Nitrogliceryna może nasilić hipotensyjne działanie metoprololu.

Inne produkty lecznicze powodujące zmniejszenie częstości akcji serca

Jednoczesne podawanie beta-adrenolityków z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zmniejszają częstość akcji serca, takimi jak modulatory receptora fosforanu s핑ozyny 1 (np. fingolimod), może wywołać addytywne działanie zmniejszające częstość akcji serca.

Inne produkty lecznicze powodujące obniżenie ciśnienia tętniczego

Jednoczesne podawanie beta-adrenolityków z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że obniżają ciśnienie tętnicze, takimi jak aldesleukina, może wywołać nasilone działanie hipotensyjne.

Znieczulenie ogólne

Niektóre wziewne leki stosowane do znieczulenia ogólnego mogą nasilać kardiodepresyjne działanie beta-adrenolityków (patrz punkt 4.4).

Hydralazyna

Jednocześnie stosowana hydralazyna może hamować metabolizm pierwszego przejścia metoprololu, co prowadzi do zwiększenia jego stężenia.

Antagoniści receptora alfa-adrenergicznego

Ostre niedociśnienie ortostatyczne, które może wystąpić po podaniu pierwszej dawki prazosyny lub doksazosyny, może być silniejsze u pacjentów przyjmujących lek beta-adrenolityczny.

Glikozydy naparstnicy

Jednoczesne stosowanie glikozydów naparstnicy może spowodować nadmierną bradykardię i (lub) wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Zaleca się kontrolowanie częstości akcji serca i odstępu PR.

Następujące produkty lecznicze mogą zmniejszać działanie metoprololu lub stężenie metoprololu w osoczu

Sympatykomimetyki

Adrenalina lub inne leki sympatykomimetyczne (np. zawarte w lekach przeciwkaszlowych lub kroplach do nosa i oczu) stosowane jednocześnie z beta-adrenolitykami mogą powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Jest to mniej prawdopodobne podczas stosowania leczniczych dawek wybiórczych leków beta-1-adrenolitycznych niż niewybiórczych beta-adrenolityków.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (w tym inhibitorów COX-2) i beta-adrenolityków może zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie metoprololu. Prawdopodobną przyczyną jest zahamowanie syntezy prostaglandyn w nerkach oraz retencja sodu i płynów w wyniku działania NLPZ.

Leki indukujące enzymy wątrobowe

Leki indukujące aktywność enzymów wątrobowych mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Przykładowo, ryfampicyna zmniejsza stężenie metoprololu w osoczu.

Wpływ metoprololu na inne produkty lecznicze

Leki adrenolityczne

Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać przeciwnadciśnieniowe działanie leków alfa-adrenolitycznych (takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, alfa-metylodopa lub klonidyna). Również przeciwnie, leki beta-adrenolityczne mogą nasilać nadciśnienie tętnicze jako odpowiedź na odstawienie klonidyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie klonidynę i beta-adrenolityk. Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia klonidyną stosowaną jednocześnie z metoprololem, metoprolol należy odstawić na kilka dni wcześniej przed odstawieniem klonidyny.

Leki przeciwcukrzycowe i insulina

Beta-adrenolityki mogą zakłócać prawidłową odpowiedź hemodynamiczną organizmu na hipoglikemię i powodować zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi związanego z ciężką bradykardią. U pacjentów z cukrzycą, którzy otrzymują insulinę, leczenie beta-adrenolitykiem może spowodować nasilenie lub przedłużenie hipoglikemii. Beta-adrenolityki mogą również antagonizować hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika. Ryzyko każdego z tych działań jest mniejsze podczas stosowania wybiórczego leku beta-1-adrenolitycznego (takiego jak metoprolol) niż niewybiórczego beta-adrenolityku. Jednak pacjentów z cukrzycą otrzymujących metoprolol należy monitorować, aby upewnić się, że utrzymana jest u nich kontrola glikemii (patrz również punkt 4.4).

Lidokaina

Metoprolol może zmniejszyć wydalanie lidokainy, powodując nasilenie jej działania.

Nifedypina

W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów wapnia typu nifedypiny, może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Antagoniści wapnia typu werapamilu lub diltiazemu albo leki przeciwarytmiczne

W przypadku jednoczesnego stosowania antagonistów wapnia typu werapamilu lub diltiazemu albo leków przeciwarytmicznych konieczne jest bardzo dokładne kontrolowanie pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia, ujemnego działania inotropowego, bradykardii lub innych zaburzeń rytmu serca.

Dlatego podczas leczenia bursztynianem metoprololu należy unikać dożylnego podawania antagonistów wapnia lub leków przeciwarytmicznych.

Kardiodepresyjne działanie metoprololu i leków przeciwarytmicznych może być addytywne.

Alkaloidy sporyszu

Jednocześnie stosowane leki beta-adrenolityczne mogą nasilać zwężające naczynia krwionośne działanie alkaloidów sporyszu.

Dipirydamol

Stosowanie leku beta-adrenolitycznego należy zasadniczo wstrzymać przed wykonaniem testu z dipirydamolem, a po jego podaniu uważnie monitorować częstość akcji serca.

Alkohol

Jednoczesne spożywanie alkoholu i przyjmowanie metoprololu może spowodować, że stężenie alkoholu we krwi osiąga większą wartość i może wolniej się zmniejszać.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Po potwierdzeniu ciąży pacjentka powinna natychmiast poinformować o tym swojego lekarza. Brak odpowiednio kontrolowanych badań z stosowaniem metoprololu u kobiet w ciąży, a dane dotyczące leczenia metoprololem kobiet w ciąży są ograniczone. Brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania w pierwszym i drugim trymestrze ciąży u ludzi. Podczas stosowania metoprololu w ostatnim trymestrze ciąży u około 100 par matka-dziecko nie zaobserwowano dotychczas szkodliwego wpływu na noworodka. Z tego względu metoprolol można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w razie bezwzględnej konieczności.

Leki beta-adrenolityczne powodują zmniejszenie perfuzji łożyska i mogą powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z lekkim i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leki beta-adrenolityczne mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu, noworodka i niemowlęcia karmionego piersią. U noworodków notowano również hipoglikemię, niedociśnienie tętnicze, zwiększoną bilirubinemię oraz zmniejszoną odpowiedź na niedotlenienie tkanek.

Jeśli metoprolol stosowany jest w czasie ciąży, należy podawać możliwie najmniejszą jego dawkę i rozważyć przerwanie leczenia na 48 do 72 godzin przed spodziewanym terminem porodu. Jeśli nie jest to możliwe, noworodka należy obserwować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu, czy nie występują u niego objawy podmiotowe i przedmiotowe zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych).

Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Metoprolol przenika przez łożysko a jego stężenie w mleku jest około trzykrotnie większe niż w osoczu. W momencie porodu stężenie metoprololu w surowicy matki i dziecka jest porównywalne. Metoprolol osiąga około 3-krotnie wyższe stężenie w mleku w porównaniu do stężenia w surowicy matki. Przy dobowej dawce równej 200 mg metoprololu około 225 mikrogramów metoprololu jest uwalnianych na litr mleka. W badaniach klinicznych ta ilość metoprololu nie wywoływała objawów blokady receptorów beta-adrenergicznych. Wprawdzie po podaniu leku w dawkach terapeutycznych ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią jest niewielkie (z wyjątkiem osób o powolnym metabolizmie), niemowlę karmione piersią należy uważnie obserwować, czy nie występują u niego objawy zablokowania receptorów beta-adrenergicznych. Bursztynianu metoprololu nie należy stosować w okresie karmienia piersią, chyba że jest to absolutnie konieczne.

Płodność

Nie badano wpływu metoprololu na płodność ludzi.

W badaniach płodności zwierząt wykazano, że winian metoprololu podawany w dawkach leczniczych wpływa na spermatogenezę u samców szczurów, zaś w znacznie większych dawkach nie ma wpływu na odsetek zapłodnień.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie tym lekiem wymaga regularnej kontroli medycznej. Podczas leczenia metoprololem mogą wystąpić zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8), dlatego pacjenci powinni ocenić, jaka jest ich reakcja na lek zanim zaczną prowadzić samochód lub obsługiwać maszyny. Opisane objawy mogą się nasilać w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu lub podczas zmiany z innego produktu leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została określona wg następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ i $<1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ i $<1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$	Bardzo rzadko $<1/10\ 000$	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					małopłytkowość, leukopenia	
Zaburzenia metabolizmu i			zwiększenie masy ciała			

odżywiania						
Zaburzenia psychiczne			depresja, zaburzenia koncentracji, senność, bezsenność, koszmary senne	nerwowość, niepokój	zapominanie lub osłabienie pamięci, splątanie, omamy, zmiany osobowości (np. wahania nastroju)	
Zaburzenia układu nerwowego	zmęczenie	zawroty głowy, ból głowy	parestezje		zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka				osłabione widzenie, podrażnienie oczu, zmniejszone wytwarzanie łez (zauważalne podczas stosowania soczewek kontaktowych), zapalenie spojówek,		
Zaburzenia ucha i błędnika					szumy uszne, zaburzenia słuchu	
Zaburzenia serca		bradykardia, kołatanie serca, uczucie zimna w kończynach	przejściowe zaostrzenie objawów niewydolności serca z obrzękiem obwodowym, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w klatce piersiowej, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego	zaburzenia rytmu, zaburzenia przewodzenia		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostatyczne, bardzo rzadko z omdleniem			martwica u pacjentów z ciężkimi chorobami naczyń obwodowych występującymi przed leczeniem	nasilenie objawów u pacjentów z chromaniem przestankowym lub objawu Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa u predysponowanych pacjentów (np. u pacjentów z astmą)	skurcz oskrzeli	zapalenie błony śluzowej nosa		
Zaburzenia		przejściowe	wymioty	suchość błony)	

żołądka i jelit		dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, bóle brzucha, biegunka, zaparcie		śluzowej jamy ustnej		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			reakcje skórne, takie jak zaczerwienienie, świąd oraz wysypka (np. w postaci łuszczyco-podobnego zapalenia skóry i dystroficznych zmian skórnych), zwiększone pocenie	wypadanie włosów	reakcje nadwrażliwości na światło z występowaniem wysypki po narażeniu na światło, zaostrenie łuszczycy, wystąpienie łuszczycy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			kurcze mięśni		bóle stawów, osłabienie mięśni	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				impotencja i zaburzenia libido, plastyczne stwardnienie prącia (choroba Peyroniego)		

Zwłaszcza na początku leczenia zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie, występują bardzo często, a zawroty głowy i bóle głowy często.

W rzadkich przypadkach może pojawić się utajona lub zaostrzyć istniejąca cukrzyca. Mogą być maskowane objawy niskiego stężenia glukozy we krwi (np. przyspieszona czynność serca).

Działania niepożądane ze spontanicznych zgłoszeń oraz przypadki literaturowe (częstość nieznaną)

W okresie po wprowadzeniu metoprololu do obrotu wymienione niżej reakcje niepożądane zostały zgłoszone w spontanicznych raportach lub opisane w piśmiennictwie. Ponieważ informacje dotyczą dobrowolnych zgłoszeń od populacji o nieznaną liczebności i podlegają mylącym czynnikom, Niemożliwe jest wiarygodne oszacowanie ich częstości, więc określono ją jako nieznaną.

Badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia triglicerydów i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL we krwi.

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. 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.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Obraz kliniczny zależy od stopnia zatrucia, ale zasadniczo obejmuje następujące objawy sercowo-naczyniowe i z ośrodkowego układu nerwowego: ciężkie niedociśnienie tętnicze, zwolnienie rytmu zatokowego, blok przedsionkowo-komorowy, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zatrzymanie czynności serca, skurcz oskrzeli, zaburzenia świadomości (lub nawet śpiączkę), drgawki, nudności, wymioty, sinicę i zgon.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być nasilone w przypadku przyjmowania w tym samym czasie alkoholu, leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów.

Pierwsze objawy przedawkowania występują po upływie od 20 minut do 2 godzin od przyjęcia leku. Objawy znacznego przedawkowania mogą utrzymywać się przez kilka dni, mimo zmniejszenia stężenia metoprololu w osoczu.

Postępowanie

Pacjenta należy umieścić w szpitalu i zasadniczo leczyć na oddziale intensywnej opieki medycznej, ciągle monitorując czynność serca, gazometrię i parametry biochemiczne krwi. Jeśli to wskazane, należy zastosować leczenie podtrzymujące w nagłych sytuacjach, np. wentylację mechaniczną lub stymulator serca. Nawet pacjentów w pozornie dobrym stanie, którzy w niewielkim stopniu przedawkowali metoprolol, należy uważnie obserwować przez co najmniej 4 godziny, czy nie występują u nich objawy zatrucia.

W razie potencjalnie zagrażającego życiu doustnego przedawkowania należy wywołać wymioty lub zastosować płukanie żołądka (jeśli od zażycia metoprololu nie upłynęło więcej niż 4 godziny) i (lub) podać węgiel aktywowany w cel usunięcia produktu leczniczego z przewodu pokarmowego. Jest mało prawdopodobne, aby hemodializa była przydatna w usunięciu metoprololu z organizmu.

Inne objawy kliniczne przedawkowania należy leczyć objawowo, zgodnie z nowoczesnymi metodami stosowanymi w warunkach intensywnej opieki medycznej.

W przypadku bradykardii i zaburzeń przewodzenia w sercu można zastosować atropinę, sympatykomimetyki lub stymulator serca.

Niedociśnienie, ostry zawał mięśnia sercowego i wstrząs można leczyć odpowiednimi środkami uzupełniającymi objętość płynów, wstrzyknięciem glukagonu (a następnie w razie konieczności wlewem glukagonu) oraz dożylnym zastosowaniem sympatykomimetyków, takich jak dobutamina (w przypadku istniejącego rozszerzenia naczyń wraz z antagonistą receptora alfa-1-adrenergicznego). Można również rozważyć dożylnie podanie jonów wapnia.

W przypadku skurczu oskrzeli można zastosować wziewnie beta-sympatykomimetyki (lub dożylnie w przypadku niewystarczającego działania) lub dożylnie aminofilinę.

W napadach uogólnionych zaleca się powolne dożylnie podanie diazepam.

Po przedawkowaniu mogą wystąpić objawy z odstawienia beta-adrenolityku (patrz punkt 4.4).

Jak dotąd nie ma doświadczenia z przedawkowaniem bursztynianu metoprololu u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakodynamiczna: wybiórcze beta-adrenolityki. Kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta-1-adrenolitycznym, tzn. blokuje receptory beta-1-adrenergiczne w sercu w dawkach znacznie mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów beta-2-adrenergicznych.

Metoprolol ma jedynie nieznaczne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie ma właściwości agonistycznych.

Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin (uwalnianych zwłaszcza pod wpływem stresu fizycznego lub psychicznego) na serce. Metoprolol zmniejsza tachykardię, zwiększoną pojemność minutową i kurczliwość serca, wywoływane zwykle przez nagły wyrzut katecholamin, a ponadto zmniejsza ciśnienie tętnicze krwi.

Stężenie w osoczu i skuteczność (hamowanie receptorów beta-1-adrenergicznych) metoprololu bursztynianu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu są bardziej wyrównane w ciągu całej doby niż w przypadku selektywnych leków beta-1-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek.

Ponieważ stężenia w osoczu są stabilne, wybiórczość klinicznego działania beta-1-adrenolitycznego jest lepsza niż uzyskana przy zastosowaniu selektywnych leków beta-1-adrenolitycznych w postaci tradycyjnych tabletek. Ponadto ryzyko działań niepożądanych związanych z występowaniem maksymalnych stężeń leku w osoczu (np. bradykardii lub osłabienia kończyn) jest minimalne.

W razie konieczności metoprolol można podawać pacjentom z objawami obturacyjnej choroby płuc w skojarzeniu z lekami beta-2-adrenomimetycznymi.

Wpływ na niewydolność serca

Badanie MERIT-HF (3991 pacjentów w klasie II-IV według NYHA, frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$), którym podawano metoprolol w skojarzeniu ze standardowym leczeniem stosowanym w niewydolności serca (tj. lekiem moczopędnym, inhibitorem ACE lub pochodną hydralazyny, jeśli inhibitor ACE nie jest tolerowany, długo działającym azotanem lub antagonistą receptora angiotensyny II i, w razie konieczności, glikozydem naporstnicy) wykazało, między innymi, zmniejszenie umieralności ogólnej o 34% [$p=0,0062$ (wartość skorygowana); $p=0,00009$ (wartość nominalna)]. Umieralność ze wszystkich przyczyn wynosiła 145 w grupie pacjentów otrzymujących 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 45 852 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (badanie COMMIT), wstrząs kardiogeny występował znacząco częściej w grupie leczonej metoprololem (5,0%) niż w grupie otrzymującej placebo (3,9%). Różnica była szczególnie widoczna w następujących grupach pacjentów:

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

Charakterystyka pacjentów	Grupa badanych	
	Metoprolol	Placebo
Wiek ≥ 70 lat	8,4%	6,1%
Ciśnienie tętnicze <120 mmHg	7,8%	5,4%
Czynność serca ≥ 110/min	14,4%	11,0%
Klasa III wg klasyfikacji Killipa	15,6%	9,9%

Dzieci i młodzież

W trwającym 4 tygodnie badaniu z udziałem 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat) z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że metoprololu bursztynian w dawce 0,2 mg/kg mc. zmniejsza skurczowe ciśnienie tętnicze o 5,2 mmHg ($p=0,145$), w dawce 1,0 mg/kg mc. o 7,7 mmHg ($p=0,027$), a w dawce 2,0 mg/kg mc. o 6,3 mmHg ($p=0,049$) w porównaniu z 1,9 mmHg po podaniu placebo. Maksymalna dawka zastosowania w badaniu to 200 mg/dobę. W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego, zmniejszenie to wynosiło, odpowiednio, 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 mmHg ($p=0,017$) i 2,1 mmHg. Nie stwierdzono wyraźnej zależności między zmniejszeniem ciśnienia tętniczego a wiekiem pacjentów, fazą rozwoju wg skali Tannera lub rasą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Metoprolol wchłania się całkowicie po podaniu doustnym. Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę biodostępność pojedynczej dawki doustnej wynosi około 50%. Biodostępność tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest o około 20-30% mniejsza niż tradycyjnych tabletek, co nie ma jednak istotnego znaczenia klinicznego, gdyż wartości AUC (krzywa zależności tętna od czasu) pozostają takie same, jak po zastosowaniu tradycyjnych tabletek.

Każda tabletko o przedłużonym uwalnianiu zawiera dużą liczbę peletek o kontrolowanym uwalnianiu metoprololu bursztynianu. Każda z peletek pokryta jest otoczką polimerową, która reguluje szybkość uwalniania metoprololu.

Dystrybucja

Tylko niewielka część metoprololu (około 10%) wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi 5,5 l/kg.

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

Metabolizm

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. Ze względu na polimorfizm genu CYP2D6 szybkość 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.

Wydalenie

Ponad 95% dawki doustnej wydalane jest w moczu. Około 5% (w pojedynczych przypadkach do 30%) dawki wydalane jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji wynosi średnio 3,5 godziny (zakres 1-9 godzin). Całkowity klirens wynosi około 1 l/min.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej u 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 zwiększa jednak działania beta-adrenolitycznego metoprololu.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Beta-adrenolityki nie wykazywały potencjału teratogennego u zwierząt, ale zmniejszały przepływ krwi w pępowinie, powodowały opóźnienie wzrostu, zmniejszały kostnienie i zwiększały częstość zgonów płodów i zgonów poporodowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka (250-355 µm)

Sacharoza 80-91,5%

Skrobia kukurydziana 8,5-20%

Syrop glukozowy NMT 5,0%

Poliakrylanu dyspersja 30% (w przeliczeniu na suchą substancję)

Talk

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka

Opadry II

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek żółty (E172) - tylko Beto 100 ZK

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry:

18 miesięcy

Butelki z HDPE:

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są pakowane w blistry z folii PP/Aluminium lub w blistry z folii PVC/aclar/Aluminium lub w butelki z HDPE z wieczkiem z HDPE i umieszczane w tekturowym pudełku

Blistry:

Wielkość opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 50x1, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Butelki z HDPE:

Wielkość opakowań: 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 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Beto 25 ZK	Pozwolenie nr 11441
Beto 50 ZK	Pozwolenie nr 11445
Beto 100 ZK	Pozwolenie nr 11483
Beto 150 ZK	Pozwolenie nr 11446
Beto 200 ZK	Pozwolenie nr 11406

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.10.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2.03.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.07.2021 r.