

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaloc 1 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje metoprololi tartras 1 mg (odp. metoprololum 0,78 mg).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba tachyarytmií, zejména supraventrikulárních tachykardií; akutní infarkt myokardu.

4.2. Dávkování a způsob podání

Srdeční arytmie

Úvodem se podá až 5 mg metoprololu i.v. rychlostí 1-2 mg za minutu. Injekce může být opakována v pětiminutových intervalech, až je dosaženo uspokojivé odpovědi. Obvykle bývá dostatečná dávka 10-15 mg metoprololu. Dávky vyšší než 20 mg nejsou již terapeuticky přínosné.

Infarkt myokardu (IM)

Při akutní intervenci se podá metoprolol i.v. co nejdříve, jakmile se diagnostikuje akutní IM. Léčba metoprololem se zahajuje na koronární jednotce nebo jednotce intenzivní péče, jakmile je pacient hemodynamicky stabilizován. Měly by být podány tři injekce po 5 mg metoprololu ve dvouminutových intervalech v závislosti na hemodynamickém stavu pacienta a za trvalého monitorování EKG, krevního tlaku a tepové frekvence (viz body 4.3 a 4.4).

U pacientů, kteří tolerují plnou i.v. dávku metoprololu (15 mg), se 15 minut po i.v. aplikaci zahajuje perorální léčba metoprolol-tartarát (Betaloc) - 50 mg čtyřikrát denně, nebo odpovídající dávka metoprolol-sukcinátu (Betaloc ZOK) po dobu 48 hodin.

Jako udržovací dávka se podává metoprolol-tartarát 100 mg dvakrát denně (ráno a večer) nebo metoprolol-sukcinát 200 mg jednou denně.

U pacientů, kteří špatně tolerují plnou i.v. dávku (15 mg), se zahajuje perorální léčba nižší dávkou a velmi opatrně.

Zvláštní skupiny pacientů:

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s hepatální insuficiencí není obvykle nutné upravovat doporučené dávkování. Úprava dávkování (snížení dávky metoprololu) je však vhodná u pacientů s velmi závažnou poruchou funkce jater (např. u pacientů s těžkou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Zkušenosti s podáváním přípravku Betaloc dětem jsou omezené. Z tohoto důvodu se nedoporučuje přípravek podávat dětem.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné betablokátory.

A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom (pokud není voperován kardiostimulátor), sinoatriální blok, kardiogenní šok a závažná periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (TK systolický nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza.

Metoprolol nesmí být podáván pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientům, kteří jsou léčeni betablokátory, by neměly být současně podávány intravenózně léky s obsahem blokátorů kalciového kanálu verapamilového typu.

Při léčbě pacientů s astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí (v případech, kdy jiná vhodná léčiva nejsou dobře tolerována nebo jsou málo účinná) by měla být současně podávána beta₂-sympatomimetika (ve formě tablet nebo aerosolu). Když je zahájena léčba metoprololem, může se ukázat jako nutné zvýšit dávku beta₂-sympatomimetika. Vždy je nutné podat nejnižší ještě účinnou dávku metoprololu.

V průběhu léčby metoprololem je riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie nižší ve srovnání s neselektivními betablokátory.

Pacienti léčení pro srdeční selhání by měli být léčení pro tuto chorobu před zahájením léčby metoprololem i v průběhu této léčby.

Velice vzácně se může zhoršit již existující mírná porucha A-V vedení a může vyústit do A-V blokády vyššího stupně. Přípravek může být podáván pacientům s A-V blokem prvního stupně jen se zvýšenou opatrností.

Pokud se v průběhu podávání metoprololu vyvíjí bradykardie, dávka metoprololu by měla být snížena nebo by měl být metoprolol postupně vysazen úplně.

Metoprolol může v důsledku svého antihypertenzního účinku zhoršovat symptomy poruchy periferního prokrvení.

Pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum.

Léčba metoprololem by se neměla přerušovat náhle. Pokud je třeba léčbu přerušit a je-li to možné, postupně ji vysazujeme v průběhu 10-14 dnů, až na 25 mg jednou denně v průběhu posledních 6 dnů. V průběhu tohoto období by měli být zvláště pečlivě sledováni pacienti s ischemickou chorobou srdeční. Riziko koronární příhody, včetně náhlé smrti, může být v průběhu přerušování léčby betablokátořem zvýšeno. Zvýšená opatřnost je nutná zejména u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris.

Před podáním celkové anestezie by měl být lékař-anesteziolog informován o tom, že pacient užívá metoprolol. Nedoporučuje se přerušovat léčbu metoprololem po dobu operace. Akutní zahájení léčby metoprololem ve vysokých dávkách u pacientů, kteří jsou indikováni k nekardiologickému chirurgickému zákroku by mělo být vyloučeno, neboť bylo spojeno s bradykardií, hypotenzí a cévními mozkovými příhodami, včetně fatálních případů u pacientů s rizikem kardiovaskulárních příhod.

V případech, kdy je systolický TK nižší než 100 mm Hg (13,33 kPa), lze podat metoprolol i.v. pouze velmi opatřně a diferencovaně, protože existuje reálné riziko, že po parenterální aplikaci metoprololu dojde k dalšímu poklesu TK (např. u pacientů s arytmiemi).

Pokud je metoprolol podáván pacientům s diagnostikovaným nebo suspektním IM, musí být hemodynamický stav pacienta pečlivě monitorován po každé (5 mg) i.v. dávce metoprololu. Druhá a třetí dávka by neměla být podána, pokud tepová frekvence poklesne pod 40 tepů/min., systolický krevní tlak poklesne pod 90 mm Hg a P-Q interval se prodlouží nad 0,26 s nebo dojde ke zhoršení dušnosti a projevům studeného potu.

Anafylaktický šok má u pacientů léčených betablokátoři těžší průběh.

Pacientům s anamnézou těžké alergické reakce je možno podávat metoprolol jen se zvýšenou opatřností. Zvýšená opatřnost je též nutná u alergiků léčených vakcínami (desenzibilizační terapie).

Pacienti s lupénkou, s myastenia gravis nebo depresivním onemocněním v anamnéze by měli být léčení metoprololem jen po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v ampulce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvýšený lékařský dohled vyžadují všichni pacienti, kteří užívají současně jiná léčiva s obsahem beta₁-sympatolytik (např. oční kapky) a ganglioplegik. Současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) se nedoporučuje pro nebezpečí zesílení hypotenzivního účinku metoprololu a rovněž pro riziko vzniku hypertenzní krize, ke které může dojít až do 14 dnů po vysazení MAO.

Betablokátoři mohou zvýraznit „rebound“ hypertenzi, ke které může dojít po vysazení klonidinu. Při plánovaném přerušování léčby klonidinem je nezbytné vysadit léčbu betablokátořem několik dní před očekávaným vysazením klonidinu.

Je třeba mít na zřeteli negativně inotropní a negativně chronotropní účinek metoprololu v případech, kdy je užíván současně s blokátoři kalciového kanálu typu verapamilu a diltiazemu a/nebo antiarytmiky. Pacientům, kteří jsou léčení betablokátoři, by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem blokátoři kalciového kanálu verapamilového typu. Betablokátoři mohou zvyšovat negativně inotropní a negativně dromotropní účinek antiarytmik chinidinového typu a amiodaronu. Při současném užívání se srdečními glykosidy může dojít k prohloubení negativně chronotropního účinku a k prodloužení A-V vedení.

Kardiodepresivní účinek metoprololu se zvyšuje v kombinaci s inhalačními anestetiky.

Metoprolol je metabolickým substrátem pro izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Léčiva, která působí jako enzymové induktory a enzymové inhibitory, mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace metoprololu. Plazmatická koncentrace metoprololu může být zvýšena při současném podávání látek

metabolizovaných pomocí CYP2D6, tj. antiarytmik, antihistaminik, antagonistů H₂-receptorů, antidepresiv, antipsychotik a inhibitorů cyklooxygenázy 2. Plazmatická koncentrace metoprololu je snižována rifampicinem a může být zvýšena při současném podávání alkoholu a hydralazinu.

Současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů.

Při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzního účinku.

Současné užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku.

Dávkování perorálních antidiabetik u pacientů užívajících betablokátory musí být někdy upraveno. Užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podobně jako jiná léčiva by také metoprolol neměl být podáván v průběhu těhotenství, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Betablokátory obecně snižují placentární perfúzi, což bylo spojeno se zpomalením intrauterinního růstu, nitroděložním úmrtím, potratem a předčasným porodem. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. Podobně jako jiné betablokátory může metoprolol vyvolávat bradykardii a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Vzhledem k možnosti výskytu bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a útlumu dýchání u novorozenců by měla být léčba metoprololem ukončena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud to není možné, je nutno pečlivě sledovat novorozence 48-72 hodin po porodu.

Kojení

Metoprolol by neměl být podáván v průběhu kojení, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Množství metoprololu, které se vylučuje do mateřského mléka, se zdá být zanedbatelné s ohledem na jeho betasympatolytický účinek u kojence, pokud je metoprolol podáván v doporučených terapeutických dávkách. Kojence je třeba pečlivě sledovat z hlediska možných betasympatolytických účinků.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování. Občas se může objevit závrať a únava.

4.8. Nežádoucí účinky

Betaloc je dobře tolerován a nežádoucí účinky jsou obecně mírné a reverzibilní. V mnoha případech nebyl zjištěn kauzální vztah k léčbě metoprololem. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Srdeční poruchy

Časté:

Bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace.

Méně časté:

Přechodné zhoršení symptomů srdečního selhání, kardiogenní šok u pacientů s akutním infarktem myokardu*, A-V blok 1. stupně, edémy a bolest v epigastriu/dolní části hrudníku.

Vzácné:

Poruchy srdečního vedení, srdeční arytmie.

Velmi vzácné:

Gangréna u pacientů s již existující těžkou poruchou periferního prokrvení.

* Ve studii se 46000 pacienty s akutním infarktem myokardu byla zjištěna o 0,4 % vyšší frekvence ve srovnání s placebem. V podskupině pacientů s nízkým indexem rizika šoku byla frekvence

kariogenního šoku ve skupině s metoprololem 2,3 %, zatímco ve skupině s placebem 1,9 %. Index rizika šoku byl odvozen od absolutního rizika šoku u jednotlivých pacientů na podkladě věku, pohlaví, časového odstupu, třídy podle Killipa, krevního tlaku, srdeční frekvence, abnormalit EKG a hypertenze v anamnéze. Skupina pacientů s nízkým indexem rizika šoku odpovídá pacientům, u kterých se metoprolol doporučuje k použití při akutním infarktu myokardu.

Poruchy nervového systému

Velmi časté:

Únava.

Časté:

Závratě a bolest hlavy.

Méně časté:

Parestézie, svalové křeče.

Gastrointestinální poruchy

Časté:

Nauzea, bolest břicha, průjem, obstipace.

Méně časté:

Vomitus.

Vzácné:

Sucho v ústech.

Velmi vzácné:

Dysgeusie.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné:

Trombocytopenie.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné:

Abnormální funkční jaterní testy.

Velmi vzácné:

Hepatitida.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:

Nárůst tělesné hmotnosti.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Velmi vzácné:

Bolesti kloubů.

Psychiatrické poruchy

Méně časté:

Deprese, poruchy soustředění, ospalost nebo naopak nespavost, nepříjemné noční sny.

Vzácné:

Nervozita, úzkost, impotence/sexuální poruchy.

Velmi vzácné:

Amnézie/poruchy paměti, zmatenost, halucinace.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté:

Dyspnoe při námaze.

Méně časté:

Bronchospasmus.

Vzácné:

Rinitida.

Poruchy oka

Vzácné:

Poruchy vidění, sucho v očích a/nebo podráždění očí, konjunktivitida.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné:

Tinnitus.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté:

Rash (ve formě psoriasiformní vyrážky a dystrofických kožních lézí), hyperhidróza.

Vzácné:

Alopecie.

Velmi vzácné:

Fotosenzitivita a zhoršení psoriázy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování mohou zahrnovat hypotenzi, srdeční selhání, bradykardii a bradyarytmii, poruchy srdečního vedení a bronchospasmus.

Léčba předávkování

Léčbu předávkování je nutné vést na pracovišti adekvátně vybaveném pro poskytnutí podpůrných opatření, monitorování a dohled nad pacientem.

K léčbě bradykardie a poruch srdečního vedení by měl být k dispozici atropin, stimulancia adrenergního systému nebo kardiostimulátor.

Hypotenzi, akutní srdeční selhání a šok je nutné léčit podáním vhodných objemových expanderů, injekčním podáním glukagonu (pokud je to nezbytné, dalším podáváním glukagonu v infuzi), intravenózním podáním stimulantů adrenergního systému jako je dobutamin, a pokud je přítomna vazodilatace, podáním alfa₁-agonistů. Prospěšné může být i intravenózní podání Ca²⁺.

Bronchospasmus lze obvykle korigovat podáním bronchodilatancí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory selektivní

ATC skupina: C07AB02

Selektivní betablokátor

Metoprolol je kardioselektivní betablokátor, tj. blokuje beta₁-receptory v myokardu při řádově nižších dávkách než je potřebné k blokádě beta₂-receptorů.

Metoprolol má nevýznamný membrány stabilizující účinek a nemá částečně agonistické vlastnosti (vnitřní sympatomimetickou aktivitu).

Metoprolol snižuje nebo inhibuje agonistický účinek katecholaminů na srdce (uvolňovaných při zátěži nebo stresu). To znamená, že obvyklý vzestup tepové frekvence, srdečního výkonu, stažlivosti srdce a krevního tlaku po akutním vzestupu koncentrace katecholaminů je metoprololem snižován.

V případě vysokých koncentrací endogenního adrenalinu má metoprolol menší vliv na krevní tlak než neselektivní betablokátory.

Metoprolol interferuje méně s uvolňováním inzulínu, metabolismem cukrů a kardiovaskulární odpovědí na hypoglykémii ve srovnání s neselektivními betablokátory.

Krátkodobé studie prokázaly, že metoprolol může vyvolat mírný vzestup plazmatické koncentrace triglyceridů a pokles koncentrace volných mastných kyselin. V některých případech byl pozorován mírný pokles HDL cholesterolu, avšak menší než při podání neselektivních betablokátorů. Ve studii s metoprololem, která trvala několik let, bylo pozorováno významné snížení plazmatické koncentrace celkového cholesterolu.

U mužů s mírnou až středně těžkou hypertenzí snižuje metoprolol riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění především snížením rizika náhlé smrti, rizika fatálních a nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod.

Účinek na srdeční akci

Metoprolol má příznivý vliv na srdeční akci zejména u supraventrikulárních tachykardií nebo atriálních fibrilací a ventrikulárních extrasystol.

Účinek na infarkt myokardu

U pacientů se suspektním nebo potvrzeným infarktem myokardu snižuje metoprolol mortalitu, především snížením rizika náhlé smrti. Je to alespoň z části důsledek preventivního působení metoprololu na vznik komorové fibrilace. Tento příznivý antifibrilační účinek má dvojí vysvětlení: vagový účinek na elektrickou stabilitu myokardu a přímý účinek na receptory sympatiku ovlivňující kontraktilitu, tepovou frekvenci a krevní tlak. Jak časná, tak pozdní intervence vede ke snížení mortality u pacientů s dřívějším kardiovaskulárním onemocněním a s diabetes mellitus. Metoprolol snižuje také riziko nefatálních reinfarktů myokardu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Metoprolol se po i.v. injekci rychle distribuuje během 5-10 minut. Plazmatické hladiny ukazují lineární závislost na podané dávce v dávkovém rozmezí 5-20 mg. Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 5-10 %.

Biotransformace a eliminace

Metoprolol je metabolizován oxidací v játrech, převážně izoenzymy CYP2D6. Byly identifikovány tři hlavní metabolity. Žádný z nich nemá klinicky významný betasympatolytický účinek. Více než 95 % podané dávky se vylučuje močí. Asi 5 % podané dávky se vylučuje močí v nezměněné formě. V ojedinělých případech dosahuje tato hodnota až 30 %. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) metoprololu je v průměru 3,5 hodiny (s variabilitou 1 až 9 hodin). Celková plazmatická clearance (Cl_p) je asi 1 l/min. U starších lidí nedochází ve srovnání s mladými lidmi k významným změnám farmakokinetiky metoprololu. Poškozená funkce ledvin nemá vliv na biologickou dostupnost metoprololu nebo na rychlost jeho eliminace. Eliminace jeho metabolitů je zpomalena. Významná kumulace metabolitů byla pozorována u pacientů s glomerulární filtrační rychlostí (GFR) menší než 5 ml/min, ale tato kumulace metabolitů nemá vliv na účinek metoprololu.

U pacientů se závažnou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou může být zvýšena biologická dostupnost metoprololu a snížena jeho clearance. Pacienti s portokavální anastomózou mají hodnotu Cl_p asi 0,3 l/min a hodnotu AUC až šestkrát větší než zdraví jedinci.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost přípravku je ověřena dlouhodobými klinickými zkušenostmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Chlorid sodný, voda pro injekci

6.2. Inkompatibility

Přípravek by neměl být přidáván do Macrodexu (dextran 60000 a 70000 pro i.v. podání).

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Odlamovací (OPC) ampule z bezbarvého skla, typ „otevřené“, vložka s přepážkami, krabička.

5x5 ml.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Betaloc (injekce) v dávce odpovídající až 40 mg metoprololu lze mísit s 1000 ml následujících roztoků pro infuze: fyziologický roztok, manitol 150 mg/ml, glukosa 50 mg/ml a 100 mg/ml, fruktosa 200 mg/ml, invertní cukr 100 mg/ml, Ringerův roztok, Ringerův roztok s glukosou a Ringerův roztok s acetátem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

58/171/82-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21. 12. 1982/29. 4. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2022