

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BETALOC SR 200 mg

Tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metoprololi tartras 200 mg v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety s oboustrannou půlicí rýhou a s vyraženým „A“ v horní části a „mD“ v dolní části na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba hypertenze - snížení krevního tlaku, snížení rizika kardiovaskulární mortality (včetně náhlé smrti) a kardiovaskulární morbidity.

Léčba anginy pectoris.

Léčba poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii.

Udržovací léčba po infarktu myokardu.

Léčba funkčních srdečních poruch s palpitacemi.

Profylaxe migrény.

Léčba hyperthyreózy.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2. Dávkování a způsob podání

Betaloc SR se podává na lačno. Potahované tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit, tablety se zapíjejí vodou.

Hypertenze

Doporučené dávkování u pacientů s hypertenzí je 100 až 200 mg jednou denně. Pokud hypertenze dobře nereaguje na tuto dávku, lze dávku zvýšit nebo kombinovat léčbu s jinými antihypertenzivy. Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávkovém rozmezí 100 až 200 mg denně snižuje riziko mortality, včetně rizika náhlé kardiovaskulární smrti, mozkové cévní příhody a koronárních příhod u pacientů s hypertenzí.

Angina pectoris

Doporučené dávkování je 100 až 200 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze léčbu kombinovat s jinými antianginózními léčivy.

Srdeční arytmie

Doporučené dávkování je 100 až 200 mg jednou denně. Pokud je třeba, může lékař dávku zvýšit nebo přidat jiné antiarytmikum.

Udržovací léčba po infarktu myokardu

Dlouhodobá perorální léčba přípravkem Betaloc SR 200 mg jednou denně snižuje riziko smrti (včetně náhlé smrti) a snižuje riziko reinfarktů (též u pacientů s diabetes mellitus).

Funkční srdeční poruchy s palpitemi

Doporučené dávkování je 100 mg jednou denně ráno. Je-li potřeba, lze dávku zvýšit na 200 mg.

Profylaxe migrény

Doporučené dávkování je 100 až 200 mg jednou denně.

Hyperthyreóza

Doporučené dávkování je 150 až 200 mg jednou denně. V případě potřeby je možno dávku zvýšit.

U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava doporučeného dávkování.

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).

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Zkušenosti s podáváním přípravku Betaloc SR dětem jsou omezené, z tohoto důvodu se nedoporučuje přípravek podávat dětem.

Maximální denní dávka pro metoprolol je 450 mg.

4.3. Kontraindikace

A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) 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).

Betaloc SR je kontraindikován u pacientů, kteří jsou přecitlivělí na kteroukoliv složku přípravku nebo jiné betablokátory.

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 CHOPN (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 nemoc před zahájením léčby metoprololem i v průběhu této léčby.

Velice vzácně se může zhoršit již existující mírná porucha A-V vedení a může vést až k A-V blokadě 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 postupně vysazen úplně.

Betaloc SR 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 opatrnost je nutná zejména u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris.

Před podáním celkové anestezie, by měl být lékař-anesteziolog informován o tom, že pacient užívá Betaloc SR. Nedoporučuje se přerušovat léčbu 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.

Anafylaktický šok má u pacientů léčených betablokátoři těžší průběh.

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

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

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 (IMAO) 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 IMAO.

Betablokátoři mohou zvýraznit „rebound“ hypertenzi, ke které může dojít po vysazení klonidinu. Při plánovaném přerušení 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 blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a diltiazemu a/nebo antiarytmiky. Pacientům, kteří jsou léčení betablokátoři by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem blokátorů 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 AV vedení.

Kardiodepresivní účinek metoprololu se zvyšuje v kombinaci s inhalačními anestetiky.

Metoprolol je metabolickým substrátem pro izoenzymy 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 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 pití alkoholu a podávání hydralazinu.

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

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 betablokátoři musí být někdy upraveno. Užívání betablokátořů vede k zesílení hypoglykemického účinku.

4.6. Těhotenství a kojení

Podobně jako u jiných léčiv by také metoprolol neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Podobně jako jiné betablokátoři může metoprolol vyvolávat např. bradykardií a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Všeobecně betablokátoři snižují placentární perfúzi, což může vést ke zpomalení intrauterinního růstu. 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 toto opatření není možné, je nutno pečlivě sledovat novorozence 48-72 hodin po porodu.

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 možného betasympatolytického účinku.

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 SR je dobře tolerován a nežádoucí účinky jsou obecně mírné a reverzibilní. V mnoha registrovaných 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, A-V blok 1. stupně, edémy a bolest u srdce.

Vzácné - poruchy srdečního vedení, srdeční arytmie.

Velmi vzácné - gangréna u pacientů s již existující těžkou poruchou periferního prokrvení.

Poruchy nervového systému

Velmi časté - únava.

Časté - závrať a bolest hlavy.

Méně časté - parestézie, svalové křeče.

Gastrointestinální poruchy

Časté - nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa.

Méně časté - zvracení.

Vzácné - sucho v ústech.

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 a sexuální poruchy.

Velmi vzácné - amnézie/poruchy paměti, zmatenost, halucinace.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté - dušnost při námaze.

Méně časté - bronchospasmus.

Vzácné - rýma.

Poruchy oka

Vzácné - poruchy vidění, sucho v očích nebo podráždění očí, zánět spojivek.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné - hučení v uších a poruchy chuti.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté - rash (ve formě psoriasiformní vyrážky a dystrofických kožních lézí), zvýšené pocení.

Vzácné - vypadávání vlasů.

Velmi vzácné - fotosenzitivita a zhoršení psoriázy.

4.9. Předávkování

Příznaky

Předávkování metoprololem může vyvolat těžkou hypotenzi, sinusovou bradykardii, A-V blok, selhání srdce, kardiogenní šok, zástavu srdce, bronchospasmus, poruchu vědomí až koma, nauzeu, zvracení a cyanózu. Současné požití alkoholu, jiných antihypertenziv, chinidinu a barbiturátů může zhoršovat celkový stav. První manifestace předávkování se mohou objevit 20 minut až 2 hodiny po požití léku.

Léčba předávkování

Navození zvracení nebo výplach žaludku. Pokud nastala těžká hypotenze, bradykardie a hrozí selhání srdce, podat intravenózně ve 2-5minutových intervalech nebo jako kontinuální infuzi beta₁-sympatomimetikum (dobutamin) až je dosaženo žádoucího účinku. Pokud není k dispozici beta₁-sympatomimetikum, lze podat dopamin nebo intravenózně atropin sulfát. Pokud není dosaženo žádoucího účinku, lze podat jiná sympatomimetika, např. noradrenalin.

Lze podat také glukagon v dávce 1-10 mg. Někdy může být vhodné zavedení kardiostimulátoru. K potlačení bronchospazmu je vhodné podat intravenózně beta₂-sympatomimetikum.

Dávky léčiv (antidot) potřebné k léčbě předávkování metoprololem jsou mnohem vyšší než obvyklé terapeutické dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: C07AB02

Farmakoterapeutická skupina: sympatolytikum, antihypertenzivum

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 betablokátor.

Pokud je to nevyhnutelné, lze podat metoprolol v kombinaci s beta₂-sympatomimetiky u pacientů s příznaky CHOPN. Metoprolol podaný v terapeutických dávkách ve srovnání s neselektivními betablokátorů méně interferuje s bronchodilatačním účinkem beta₂-sympatomimetik.

Ve srovnání s neselektivními betablokátorů interferuje méně s uvolňováním inzulínu, metabolismem cukrů a kardiovaskulární odpovědí na hypoglykémii.

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.

Účinek na hypertenzi

Metoprolol snižuje zvýšený krevní tlak vleže i vstoje. Při zahájení léčby metoprololem může být pozorován krátkodobý (několik hodin) a klinicky nevýznamný vzestup periferní cévní rezistence. V průběhu dlouhodobé léčby může být celková periferní rezistence snížena jako důsledek příznivého vlivu na hypertrofii rezistenčních artérií. Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem snižuje též hypertrofii levé komory, zlepšuje její diastolickou funkci a plnicí tlaky.

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 mozkových cévních příhod.

Účinek na anginu pectoris

U pacientů s anginou pectoris metoprolol snižuje frekvenci, dobu trvání a závažnost anginózních záchvatů a němých ischemických příhod a zvyšuje fyzickou výkonnost.

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.

Účinek na poruchy srdce doprovázené palpitacemi

Metoprolol je vhodný pro léčbu funkčních srdečních poruch doprovázených palpitacemi.

Účinek na migrénu

Metoprolol je vhodným léčivem k profylaktické léčbě migrény.

Účinek na hyperthyreózu

Metoprolol snižuje klinickou manifestaci hyperthyreózy a může být tedy podáván jako doplňkové léčivo.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Metoprolol se po perorálním podání úplně absorbuje. V rozsahu terapeutických dávek je plazmatická koncentrace metoprololu lineárně závislá na podané dávce. Maximálních plazmatických koncentrací (c_{max}) je dosaženo asi 3 až 4 hodiny po podání (t_{max}). Ačkoliv plazmatické koncentrace vykazují značné interindividuální rozdíly, je individuální reprodukovatelnost dobrá. Podání metoprololu v lékové formě SR má za následek postupné uvolňování léčivé látky a snížení hodnoty c_{max} . Ve srovnání s konvenční tabletou je absorpční fáze prodloužena a tím také délka účinku. Tyto faktory mohou vést k lepší toleranci podané dávky a vyšší selektivitě β_1 -sympatolytického účinku.

Vlivem významného efektu prvního průchodu játry je systémová dostupnost metoprololu po jednorázovém podání asi 50 %. Po opakovaném podání se zvyšuje až na 70 %. Podání v průběhu jídla může zvyšovat biologickou dostupnost metoprololu o 30 až 40 %. Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 5-10 %.

Metabolismus 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 $1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$.

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 $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, ale tato kumulace 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 $0,3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ a hodnotu AUC až šestkrát větší než zdraví jedinci.

5.3 Předklinické údaje ve vztahu k bezpečnosti

Bezpečnost metoprololu je ověřena dlouhodobými klinickými zkušenostmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Ethylcelulosa, hypromelosa 2506/5, křemičitan hlinitý, magnesium-stearát, tekutý parafin, makrogol 6000, oxid titaničitý (E171).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 roků.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

6.5. Druh obalu a velikost balení

HDPE lahvička s PP bezpečnostním uzávěrem, krabička.
30 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/121/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.3.1984 / 19.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.6.2011

©AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka BETALOC je majetkem AstraZeneca plc.