

Příloha č. 3 ke sdělení sp.zn.sukls114085/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BETALOC 1 mg/ml
Injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metoprololi tartras 1 mg v 1 ml injekčního roztoku (odp. 0,78 mg metoprololum).
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 podáme 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 podáváme metoprolol i.v. co nejdříve, jakmile diagnostikujeme akutní IM. Léčbu metoprololem zahajujeme 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.

U pacientů, kteří tolerují plnou i.v. dávku metoprololu (15 mg), se 15 minut po i.v. aplikaci zahajuje perorální léčba metoprololem (Betalloc 100 mg - 50 mg, tj. polovina tablety, čtyřikrát denně, nebo odpovídající dávka přípravku Betalloc ZOK po dobu 48 hodin. Jako udržovací dávka se podává Betalloc 100 mg dvakrát denně (ráno a večer) nebo 2 tablety Betalloc ZOK 100 mg jednou denně).

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

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 1 mg/ml dětem jsou omezené. Z tohoto důvodu se nedoporučuje přípravek podávat dětem.

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 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).

Betaloc 1 mg/ml 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 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 betablokátorem 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 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 mozgovými 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 opatrně 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 dojde ke zhoršení dušnosti a projevům studeného potu.

Anafylaktický šok má u pacientů léčených betablokatory 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, s myastenia gravis nebo depresivním onemocněním v anamnéze by měli být léčení metoprololem jen po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu 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.

Betablokatory mohou zvýraznit „rebound“ hypertenzi, ke které může dojít po vysazení klonidinu. Při plánovaném přerušení léčby klonidinem je nezbytné vysadit léčbu betablokatorem 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 betablokatory, by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem blokátorů kalciového kanálu verapamilového typu. Betablokatory 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 betablokatory musí být někdy upraveno. Užívání betablokátorů 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 betablokatory může metoprolol vyvolávat bradykardii a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Všeobecně betablokatory 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 to 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 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 1 mg/ml 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 - závraťe 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 tkáně

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.

Léčba předávkování

Pokud nastala těžká hypotenze, bradykardie a hrozí selhání srdce, podat intravenózně ve 2-5minutových intervalech nebo jako kontinuální infúzi 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.

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

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 mozkových cévních 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 zčásti 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 %.

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 l.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 ml.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 l.min⁻¹ 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 na injekci.

6.2. Inkompatibility

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

6.3. Doba použitelnosti

2 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a velikost balení

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

Velikost balení

5x5 ml.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním

Betaloc 1 mg/ml (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.

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

58/171/82-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

21.12. 1982 / 19.5. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.6.2011