

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metoprolol ratiopharm 25 mg
Metoprolol ratiopharm 50 mg
Metoprolol ratiopharm 100 mg
Metoprolol ratiopharm 200 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 23,75 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 25 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 47,5 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 50 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 95 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 100 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 190 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu.

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza.

Jedna 23,75 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje maximálne 1,84 mg sacharózy.

Jedna 47,5 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje maximálne 3,68 mg sacharózy.

Jedna 95 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje maximálne 7,36 mg sacharózy.

Jedna 190 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje maximálne 14,72 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Metoprolol ratiopharm 25 mg

Biele, podlhovasté, obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na oboch stranách (rozmer: približne 9,2 x 4,2 mm).

Metoprolol ratiopharm 50 mg

Biele, podlhovasté, obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na oboch stranách (rozmer: približne 12,2 x 5,7 mm).

Metoprolol ratiopharm 100 mg

Biele, podlhovasté, obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na oboch stranách (rozmer: približne 15,2 x 7,2 mm).

Metoprolol ratiopharm 200 mg

Biele, podlhovasté, obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na oboch stranách (rozmer: približne 19,2 x 9,2 mm).

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

- Stabilné, chronické symptomatické srdcové zlyhanie so zníženou systolickou ľavou ventrikulárnou funkciou.
- Hypertenzia.
- Angina pectoris.
- Prevencia srdcovej smrti a opakovaný infarkt po akútnej fáze infarktu myokardu.
- Srdcové arytmie, predovšetkým supraventrikulárna tachykardia, redukcia ventrikulárnej rýchlosti pri atriálnej fibrilácii a pri ventrikulárnej ektopii.
- Palpitácie v neprítomnosti orgánového srdcového ochorenia.
- Profylaktická liečba migrény.

Deti a dospievajúci 6 - 18 rokov

- Liečba hypertenzie

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa má prispôbiť jednotlivcovi a upraviť tak, aby sa predišlo bradykardii. Platia nasledovné pokyny:

Dospelí

Doplňková liečba k ACE-inhibítorm, diuretikám a prípadne k digitalisu pri symptomatickom, stabilnom srdcovom zlyhaní.

Pacienti majú mať stabilné, chronické srdcové zlyhanie bez akútneho zlyhania počas posledných 6 týždňov a v zásade nezmenenú primárnu liečbu počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Liečba srdcového zlyhania pomocou betablokátorov môže niekedy spôsobiť **prechodné** zhoršenie symptómov. V mnohých prípadoch je možné v liečbe pokračovať alebo znížiť dávku, a v iných prípadoch môže byť potrebné liečbu prerušiť. Úvodnú liečbu Metoprololom ratiopharm u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (NYHA IV) má začať iba lekár so špecifickými skúsenosťami s liečbou srdcového zlyhania (pozri časť 4.4).

Dávkovanie u pacientov so stabilným srdcovým zlyhaním funkčnej triedy II

Odporúčaná úvodná dávka počas prvých dvoch týždňov je 25 mg jedenkrát denne. Po dvoch týždňoch sa môže dávka zvýšiť na 50 mg jedenkrát denne a potom sa môže každý druhý týždeň zdvojnásobiť. Cieľová dávka pri dlhodobej liečbe je 200 mg jedenkrát denne.

Dávkovanie u pacientov so stabilným srdcovým zlyhaním funkčnej triedy III-IV

Odporúčaná úvodná dávka je 12,5 mg (polovica 25 mg tablety) podaná jedenkrát denne. Dávka sa má prispôbiť jednotlivcovi a pacient sa má počas stúpajúcej titrácie dávky starostlivo sledovať, nakoľko sa môžu u niektorých pacientov objaviť zvýšené symptómy srdcového zlyhania. Po 1 - 2 týždňoch sa môže dávka zvýšiť na 25 mg podávaných jedenkrát denne. Po ďalších dvoch týždňoch sa môže dávka zvýšiť na 50 mg podávaných jedenkrát denne. U pacientov, ktorí znášajú vyššiu dávku sa môže dávka zdvojnásobiť každý druhý týždeň do maximálnej dávky 200 mg denne.

V prípade hypotenzie a/alebo bradykardie môže byť potrebné znížiť dávku iného lieku alebo dávku Metoprololu ratiopharm. Úvodná hypotenzia nemusí znamenať, že dávka Metoprololu ratiopharm sa pri dlhodobej liečbe nebude znášať, avšak titrovanie dávky smerom nahor sa nemá uskutočňovať,

pokiaľ sa stav neupraví a má sa zaviesť prísne sledovanie funkcie obličiek.

Hypertenzia

50 - 100 mg jedenkrát denne. Ak sa požadovaný účinok nedosiahne pomocou 100 mg, dávka sa môže skombinovať s inými antihypertenzívami, najmä s diuretikami a antagonistami vápnika dihydropyridínového typu, alebo sa môže zvýšiť dávka.

Angina pectoris

100 - 200 mg jedenkrát denne. Ak je to potrebné, dávka sa môže kombinovať s nitrátmi alebo sa môže zvýšiť.

Arytmie

100 - 200 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvyšovať ako je popísané.

Preventívna liečba po infarkte myokardu

Liečbu začnite len u hemodynamicky stabilizovaných pacientov. Po liečbe akútnej fázy infarktu myokardu dostáva pacient udržiavaciu liečbu 200 mg jedenkrát denne.

Palpitácie bez orgánovej príčiny

100 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvyšovať ako je uvedené.

Profylaxia migrény

100 - 200 mg jedenkrát denne.

Porucha funkcie obličiek

Rýchlosť vylučovania je len mierne ovplyvnená funkciou obličiek, a preto pri poruche funkcie obličiek sa úprava dávky neindikuje.

Porucha funkcie pečene

Metoprolol sa môže normálne podávať pacientom s cirhózou pečene v rovnakej dávke ako pacientom s normálnou funkciou pečene. Zníženie dávky sa má zvážiť iba v prítomnosti znakov ťažkej poruche funkcie pečene (napr. u pacientov po operácii shuntu).

Starší pacienti

Úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrická populácia

Hypertenzia

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s hypertenziou ≥ 6 rokov je 0,5 mg/kg Metoprololu ratiopharm (0,48 mg/kg metoprololiumsukcinátu) jedenkrát denne. Výsledná dávka podaná v miligramoch sa má čo najviac priblížiť dávke prepočítanej podľa mg/kg. U pacientov, ktorí nereagujú na dávku 0,5 mg/kg sa môže dávka zvýšiť na 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololiumsukcinátu), neprevyšujúc 50 mg (47,5 mg metoprololiumsukcinátu). U pacientov, ktorí nereagujú na dávku 1,0 mg/kg, sa môže dávka zvýšiť na maximálnu dennú dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololiumsukcinátu). Dávky nad 200 mg (190 mg metoprololiumsukcinátu) jedenkrát denne sa u detí a dospievajúcich nesledovali.

Účinnosť a bezpečnosť používania u detí < 6 rokov sa nesledovala. Preto sa v tejto vekovej skupine Metoprolol ratiopharm neodporúča.

Spôsob podávania

Metoprolol ratiopharm sa má podávať jedenkrát denne, ak je to možné, ráno.

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu deliť. Tablety sa nesmú žuvať alebo drviť. Tablety sa majú prehltáť s najmenej pol pohárom tekutiny. Súbežný príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Kardiogénny šok.
- Syndróm chorého sínusového uzla (za predpokladu, že nie je trvalý kardiostimulátor).
- AV-blok druhého a tretieho stupňa.
- Pacienti s nestabilným, nekompensovaným srdcovým zlyhaním (pľúcny edém, hypoperfúzia alebo hypotenzia) a pacienti podstupujúci nepretržitú alebo striedavú inotropnú liečbu s antagonizmom betareceptorov.
- Symptomatická bradykardia alebo hypotenzia.
- Pacienti s podozrením na akútny infarkt myokardu so srdcovým tepom < 45 úderov za minútu, P-Q intervalom > 0,24 sekúnd alebo systolickým krvným tlakom < 100 mmHg.
- U pacientov so srdcovým zlyhaním sa majú pacienti s opakovaným systolickým tlakom v ľahu nižším ako 100 mmHg pred začatím liečby znovu vyhodnotiť.
- Ťažké periférne vaskulárne ochorenie s gangrénou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom, ktorí podstupujú liečbu betablokátormi sa verapamil nemá podávať.

Metoprolol môže zhoršiť symptómy periférneho vaskulárneho ochorenia, napr. prerušovaného krivania. Ťažké poškodenie obličiek. Ťažké akútne ochorenie, ktoré zahŕňa metabolickú acidózu. Kombinovaná liečba s digitalisom.

U pacientov s Prinzmetalovou anginou sa kvôli vazokonstrikcii sprostredkovanej alfareceptormi môže zvýšiť počet a trvanie záchvatov anginy. Preto sa týmto pacientom nemajú podávať neselektívne betablokátory. Beta 1-selektívne blokátory receptorov sa musia podávať opatrne.

V prítomnosti bronchiálnej astmy alebo iného chronického obštrukčného ochorenia dýchacích ciest sa má podávať adekvátna bronchodilatačná liečba. Ak je to potrebné, dávka beta-2-stimulátora sa môže zvýšiť.

Liečba Metoprololom ratiopharm môže ovplyvniť metabolizmus uhl'ovodíkov alebo maskovať hypoglykémiu, ale riziko je nižšie ako pri neselektívnych blokátoroch betareceptorov.

V zriedkavých prípadoch sa môže zhoršiť už existujúca, mierna porucha AV-kondukčného času (pravdepodobne vyúsťujúce do AV-bloku).

Liečba betablokátormi môže podstatne sťažiť liečbu anafylaktickej reakcie. Liečba normálnymi dávkami adrenalínu nie vždy vytvorí predpokladaný terapeutický účinok. Keď sa Metoprolol ratiopharm podáva pacientom s feochromocytómom, treba zvážiť liečbu alfablokátormi.

Údaje o účinnosti/bezpečnosti z kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov s ťažkým, stabilným, symptomatickým srdcovým zlyhaním (NYHA trieda IV) sú obmedzené. Začiatok liečby srdcového zlyhania u týchto pacientov má preto výlučne riadiť lekár so špeciálnymi skúsenosťami v tejto oblasti (pozri časť 4.2).

Pacienti so symptomatickým srdcovým zlyhaním spojeným s akútnym infarktomyokardu a nestabilnou anginou pectoris sú zo štúdie vylúčení, čo tvorí základ pre indikáciu infarktu myokardu. Následne nebola v týchto podmienkach dokumentovaná účinnosť/bezpečnosť s ohľadom na liečbu akútneho srdcového zlyhania. Použitie pri nestabilnom nekompensovanom zlyhaní srdca je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Rýchle vysadenie betablokády, najmä u vysoko rizikových pacientov môže byť nebezpečné a môže zhoršiť chronické srdcové zlyhanie a zvýšiť riziko infarktu myokardu a náhlejšej smrti. Preto sa má akékoľvek prerušenie liečby Metoprololom ratiopharm podľa možnosti uskutočňovať postupne, počas najmenej dvoch týždňov, pri postupnom znižovaní dávky o polovicu, až do konečnej dávky, kedy sa

25 mg tableta znižuje na polovicu tablety.

Koncová dávka sa má podávať počas najmenej štyroch dní pred úplným vysadením. Ak sa objavia symptómy, odporúča sa ešte pomalšie vysadzovanie.

Pred akýmkoľvek chirurgickým zákrokom má byť anesteziológ informovaný o tom, že pacient užíva Metoprolol ratiopharm. U pacientov, ktorí podstupujú chirurgický zákrok sa prerušenie liečby betablokátorom neodporúča. Je potrebné sa vyhnúť akútnej iniciácii vysokých dávok metoprololu u pacientov podstupujúcich nekardiologický chirurgický zákrok, pretože u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa spája s bradykardiou, hypotenziou a mŕtvicou, vrátane fatálneho priebehu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metoprolol je substrát CYP2D6. Lieky, ktoré inhibujú CYP2D6 môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie metoprololu. Príklady inhibítorov CYP2D6 sú chinidín, terbinafín, paroxetín, fluoxetín, sertralín, celecoxib, propafenón a difenhydramín. Na začiatku liečby týmito liekmi môže byť u pacientov liečených Metoprololom ratiopharm potrebné znížiť dávku Metoprololu ratiopharm.

Nasledovným kombináciám s Metoprololom ratiopharm sa treba vyhnúť:

Deriváty kyseliny barbiturovej: Barbituráty (štúdia s pentobarbitalom) indukujú metabolizmus metoprololu enzýmovou indukciou.

Propafenón: Pri začatí liečby propafenónom u štyroch pacientov, ktorí sa liečia metoprololom, sa plazmatické koncentrácie metoprololu zvýšili 2- až 5-násobne a dvaja pacienti trpeli typickými nežiaducimi účinkami metoprololu. Interakcie sa potvrdili v štúdiu zahŕňajúcej osem zdravých skúmaných subjektov. Interakcie sú pravdepodobne zapríčinené skutočnosťou, že propafenón, podobne ako chinidín, inhibuje metabolizmus metoprololu cez cytochróm P450 2D6. Kombinácia sa pravdepodobne ťažko zvláda kvôli skutočnosti, že aj profanenón má schopnosť blokovat' betareceptory.

Verapamil: V kombinácii s blokátormi betareceptorov (tu popísané pre atenolol, propranolol a pindolol), môže verapamil zvýšiť bradykardiu a hypotenziu. Verapamil a blokátory betareceptorov majú aditívny účinok na AV-kondukciu a funkciu sínusového uzla.

Nasledovné kombinácie s Metoprololom ratiopharm môžu vyžadovať úpravu dávky:

Amiodarón: Jedna kazuistika naznačila, že sa u pacientov liečených amiodarónom môže počas súbežnej liečby metoprololom rozvinúť ťažká sínusová bradycardia. Amiodarón má extrémne dlhý biologický polčas (približne 50 dní), čo znamená, že interakcie sa môžu vyskytnúť ešte dlho po vysadení prípravku.

Antiarytmiká triedy I: Antiarytmiká triedy I a blokátory betareceptorov majú aditívne negatívne inotropné účinky, ktoré môžu vyústiť do vážnych hemodynamických nežiaducich účinkov u pacientov s poškodenou funkciou ľavej komory. Kombinácii sa treba vyhnúť pri syndróme chorého sínusového uzla a patologickej AV-kondukcii. Interakcia je najlepšie zdokumentovaná pri dizopyramide.

Nesteroidné protizápalové lieky/antireumatické látky (NSAID): Antiflogistika typu NSAID pôsobia proti antihypertenznému účinku látok, ktoré blokujú betareceptory. Štúdie boli primárne uskutočnené s indometacínom. Nezdá sa, že by sa táto interakcia vyskytovala so sulindakom. Túto interakciu nebolo možné demonštrovať v štúdiu, ktorá sa týkala diklofenaku.

Difenhydramín: Difenhydramín u rýchlych hydroxylátorov znižuje (2,5-násobne) klírens metoprololu na alfa-hydroxymetoprolol cez CYP 2 D6, pričom sa účinok metoprololu zvyší.

Digitalisové glykozidy: Digitalisové glykozidy môžu v spojitosti s blokátormi betareceptorov zvýšiť čas atrioventrikulárnej kondukcie a indukovať bradykardiu.

Diltiazem: Diltiazem a blokátory betareceptorov majú aditívny inhibičný účinok na AV-kondukciu a funkciu sínusového uzla. Pri kombinovanej liečbe s diltiazemom bola pozorovaná (kazuistika) ťažká bradykardia.

Adrenalín (epinefrín): Existuje tucet hlásení o ťažkej hypertenzii a bradykardii u pacientov liečených neselektívnymi blokátormi betareceptorov (vrátane pindololu a propranololu), ktorým bol podaný adrenalín. Tieto klinické pozorovania sa potvrdili v štúdiách na zdravých skúmaných jedincoch. Bolo tiež naznačené, že adrenalín, podaný ako lokálna anestézia, môže zosilniť reakcie na intravazálne podanie. Toto riziko by malo byť výrazne nižšie pri kardioselektívnych blokátoroch betareceptorov.

Fenylpropanolamín: Fenylpropanolamín (norefedrín) v jednotlivých dávkach 50 mg môže u zdravých skúmaných jedincov zvýšiť diastolický krvný tlak na patologické hladiny. Všeobecne povedané, propranol pôsobí proti zvýšeniu krvného tlaku spustenému fenylpropanolamínom. U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky fenylpropanolamínu však môžu blokátory betareceptorov spustiť paradoxnú hypertenzívnu reakciu. V niekoľkých prípadoch bola počas liečby samotným fenylpropanolamínom popísaná hypertenzívna kríza.

Chinidín: Chinidín inhibuje metabolizmus metoprololu u takzvaných "rýchlych hydroxylátorov" (len vo Švédsku viac ako 90 %), pri výrazne zvýšených plazmatických hodnotách a výsledným zvýšením betablokády. Podobné reakcie sa dajú očakávať aj pri iných betablokátoroch, ktoré sú metabolizované tým istým enzýmom (cytochróm P450 2 D6).

Klonidín: Betablokátor môže zväčšiť hypertenzívnu reakciu na náhle vysadenie klonidínu. Ak sa má kombinovaná liečba s klonidínom ukončiť, betablokátor sa musí vysadiť niekoľko dní pred klonidínom.

Rifampicín: Rifampicín môže indukovať metabolizmus metoprololu, čo vedie k zníženiu jeho hladiny v plazme.

Pacienti, ktorí sa súbežne liečia metoprololom a inými blokátormi betareceptorov (napr. očnými kvapkami) alebo inhibítormi MAO, sa musia pozorne sledovať. Inhalačné anestetiká zvyšujú kardiodepresívne účinky u pacientov liečených blokátormi betareceptorov. U pacientov liečených blokátormi betareceptorov môže byť potrebné upraviť dávku perorálnych antidiabetík. Pri súbežnom podávaní cimetidínu alebo hydralazínu môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií metoprololu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Metoprolol ratiopharm sa má podávať počas gravidity len vtedy, ak je to absolútne nevyhnutné. Vo všeobecnosti betablokátory znižujú placentálnu perfúziu, ktorá je spojená so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom a predčasným pôrodom. Preto sa odporúča primerané monitorovanie tehotných žien liečených metoprololom a ich plodov.

Blokátory betareceptorov môžu prehĺbiť bradykardiu plodu a novorodenca. Preto sa tieto lieky majú počas tretieho trimestra tehotenstva a v spojitosti s pôrodom predpisovať až po zvážení hore uvedených informácií. Metoprolol ratiopharm sa má vysadzovať postupne, 48 - 72 hodín pred predpokladaným pôrodom. Ak to nie je možné, novorodenec sa musí pozorovať počas 48 - 72 hodín po pôrode pre znaky a príznaky betablokády (napr. srdcové a pľúcne komplikácie).

Dojčenie

Metoprolol sa koncentruje v materskom mlieku v množstvách, ktoré približne zodpovedajú trojnásobku zistenému v plazme matky. Riziko škodlivých reakcií pre dojčené dieťa sa zdá byť

pri užívaní terapeutických dávok liečiva nízke. Dojčené dieťa však treba pozorovať pre znaky betablokády.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Keďže sa počas liečby Metoprololom ratiopharm môžu vyskytnúť závraty a únava, treba ich brať do úvahy pri činnostiach vyžadujúcich veľké sústredenie, napr. pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sa vyskytujú približne u 10 % pacientov a najčastejšie sú závislé od dávky.

Hodnotenie nežiaducich účinkov je založené na nasledovných frekvenciách:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				trombocytopenia	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšenie telesnej hmotnosti		
Psychické poruchy			poruchy spánku, nočné mory, depresia	Poruchy pamäti, zmätenosť, nervozita, úzkosť, halucinácie	znížená schopnosť koncentrácie
Poruchy nervového systému	únava,	bolesť hlavy, závrat	parestézia	poruchy chuti	
Poruchy oka				poruchy videnia, suché a/alebo podráždené oči	symptómy podobné konjunktivitíde
Poruchy ucha a labyrintu				tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		bradykardia, palpitácie	bolesť hrudníka, prechodné zhoršenie srdcového zlyhania, kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktom myokardu	predĺžený čas AV-kondukcie, srdcové arytmie,	
Poruchy ciev		periférne studené končatiny			gangréna u pacientov s ťažkou poruchou periférneho krvného zásobovania
Poruchy dýchacej		dýchavičnosť	bronchospazmus		nádcha

sústavy, hrudníka a mediastína		pri fyzickej námahe	u pacientov s bronchiálnou astmou alebo pretrvávajúcou astmou		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		bolesť brucha, nauzea, vracanie, hnačka, zápcha			sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest				zvýšenie transamináz	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožné reakcie z precitlivenosti	hyperhydróza, strata vlasov, zhoršenie psoriázy, fotosenzitivita	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					svalové kŕče, artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				reverzibilné poruchy libida	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			edém		
Vyšetrenia			Strata hmotnosti		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Toxicita: 7,5 g podaných dospelému človeku spôsobilo letálnu intoxikáciu. 100 mg podaných 5-ročnému po výplachu žalúdka nespôsobilo žiadne príznaky. 450 mg podaných 12-ročnému a 1,4 g podaných dospelému spôsobilo miernu intoxikáciu; 2,5 g podaných dospelému spôsobilo vážnu intoxikáciu a 7,5 g podaných dospelému spôsobilo veľmi vážnu intoxikáciu.

Symptómy: Kardiovaskulárne symptómy sú najdôležitejšie, avšak v niektorých prípadoch, najmä u detí, môžu dominovať CNS symptómy a respiračná depresia. Bradykardia, AV-blok I-III, predĺženie QT intervalu (ojedinelé prípady), asystólia, hypotenzia, slabá periférna perfúzia, srdcová dekompenzácia, kardiogénny šok. Respiračná depresia, apnoe. Iné: únava, zmätenosť, bezvedomie, jemný tremor, záchvaty, potenie, parestézy, bronchospazmus, nauzea, vracanie, možný spazmus ezofágu, hypoglykémia (najmä u detí) alebo hyperglykémia, hyperkaliémia. Obličkové účinky. Prechodné symptómy myasténie. Súbežné požitie alkoholu, antihypertenzív, chinidínu alebo barbiturátov môže zhoršiť pacientov stav. Prvé príznaky predávkovania sa dajú pozorovať 20 minút až 2 hodiny po požití.

Liečba:

Starostlivosť má byť poskytovaná v zariadení, ktoré môže poskytnúť príslušné podporné opatrenia, monitorovanie a dohľad. Ak je to opodstatnené, môže sa vykonať gastrická laváž a/alebo podať aktívne uhlie. Atropín je liek stimulujúci adrenoreceptory alebo kardiostimulátor na liečbu bradykardie a porúch prevodu srdcového vzruchu. Hypotenzia, akútne zlyhanie srdca a šok sa majú liečiť primeraným zväčšením objemu, podaním glukagónu (ak je potrebné, následne intravenóznou infúziou glukagónu), intravenóznym podaním liekov stimulujúcich adrenoreceptory ako je dobutamín,

s pridaním agonistov $\alpha 1$ -receptorov na vazodilatáciu. Môže sa tiež zväžiť intravenózne použitie Ca^{2+} . Intubácia a mechanická ventilácia majú byť použité na základe komplexne zhodnotenej indikácie. Možno zvoliť kardiostimulátor. Pri zastavení srdca v súvislosti s predávkovaním, môžu byť indikované resuscitačné opatrenia trvajúce niekoľko hodín. Bronchospazmus sa zvyčajne lieči bronchodilatanciami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: blokátory betareceptorov, selektívne
ATC kód: C07AB02

Metoprolol je selektívny blokátor beta 1-receptorov, čo znamená, že metoprolol ovplyvňuje beta 1-receptory v srdci pri nižších dávkach ako sú potrebné na ovplyvnenie beta 2-receptorov v periférnych cievach a v prieduškách. Selektivita Metoprololu ratiopharm je závislá od dávky, avšak nakoľko maximálne plazmatické koncentrácie sú u tohto lieku významne nižšie ako pri rovnakej dávke normálnych tabliet, vyšší stupeň beta 1-selektivity sa dosahuje ZOC prípravkom.

Metoprolol nemá žiadny betastimulujúci účinok a má mierny stimulačný účinok na membrány. Blokátory betareceptorov majú negatívny inotropný a chronotropný účinok. Liečba metoprololom znižuje účinok katecholamínov v spojitosti s fyzickým a psychickým stresom a spôsobuje spomalenie srdcovej činnosti, zmenšenie srdcového minútového objemu a zníženie krvného tlaku. V stresových podmienkach so zvýšeným vyplavovaním adrenalínu z nadobličiek metoprolol neinhibuje normálnu fyziologickú vazodilatáciu. Pri terapeutických dávkach má metoprolol nižší konstriktory účinok na svalovinu priedušiek ako neselektívne betablokátory. Táto vlastnosť uľahčuje liečbu metoprololom u pacientov s bronchiálnou astmou alebo iným významným obštrukčným pľúcnym ochorením v kombinácii so stimulátorom beta 2-receptorov. Metoprolol ovplyvňuje vyplavovanie inzulínu a metabolizmus uhl'ovodíkov v menšom rozsahu ako neselektívne betablokátory, a preto je možné podávať ho pacientom s diabetes mellitus. Kardiovaskulárna reakcia pri hypoglykémii, napr. tachykardia, je metoprololom ovplyvnená v menšom rozsahu a k normalizácii hladín krvného cukru dochádza oveľa rýchlejšie ako pri neselektívnych blokátoroch betareceptorov.

V prítomnosti hypertenzie spôsobuje Metoprolol ratiopharm výrazné zníženie krvného tlaku počas viac ako 24 hodín poležiaci, postojaci, ako aj počas fyzickej únavy. Na začiatku spôsobuje liečba metoprololom zvýšenie rezistencie periférnych ciev. Pri dlhodobej liečbe však môže byť dosiahnuté zníženie krvného tlaku pripísané zníženiu odporu periférnych ciev a nezmenenému minútovému srdcovému objemu. Metoprolol znižuje riziko kardiovaskulárnej smrti u jedincov so strednou/t'azkou hypertenziou. Poruchy elektrolytovej rovnováhy sa nevyskytujú.

Pediatrická populácia

U 144 pediatrických pacientov (vo veku od 6 do 16 rokov) s primárnou esenciálnou hypertenziou sa v 4-týždňovej štúdií ukázalo, že metoprolol znižuje systolický krvný tlak o 5,2 mmHg pri dávke 0,2 mg/kg ($p=0,145$), o 7,7 mmHg pri dávke 1,0 mg/kg ($p=0,027$) a o 6,3 mmHg pri dávke 2,0 mg/kg ($p=0,049$) pri maximálnej dennej dávke 200 mg v porovnaní s 1,9 mmHg pri placebe. Zníženie diastolického krvného tlaku bolo 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) a 2,1 mmHg. Neboli pozorované zrejmé rozdiely v znížení krvného tlaku na základe veku, Tannerovho štádia alebo rasy.

Účinky pri chronickom srdcovom zlyhaní: v IMERIT-HF, štúdií prežitia zahrnujúcej 3 991 pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA II-IV) a zníženou ejekčnou frakciou ($< 0,40$) sa ukázalo, že Metoprolol ratiopharm má za následok nárast prežívania a zmenšenie potreby nemocničnej starostlivosti. Počas dlhodobej liečby zažili pacienti celkové zlepšenie symptómov (New York Heart Association class a Overall Treatment Evaluation skóre).

Ukázalo sa tiež, že liečba Metoprololom ratiopharm zväčšuje ejekčnú frakciu a znižuje koncový systolický a koncový diastolický objem ľavej komory.

V prítomnosti tachyarytmií blokuje Metoprolol ratiopharm účinok zvýšenej aktivity sympatika, čím dosahuje pomalší srdcový rytmus, primárne cez zníženie automaticity stimulujúcich buniek, ale aj predĺžením supraventrikulárneho kondukčného času. Metoprolol znižuje riziko opakovaného infarktu a srdcovej smrti, najmä náhlejšej smrti po infarkte myokardu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Metoprololiumsukcinát je v Metoprolole ratiopharm vo forme mikro-opuzdrených granúl, z ktorých každá predstavuje jednotku s predĺženým uvoľňovaním. Každá jedna granula je obalená vrstvou polymérneho filmu, ktorý riadi uvoľňovanie liečiva. Tableta sa v styku s kvapalinou rýchlo rozpadá, pričom sa obalené granuly distribuujú na veľkú plochu gastrointestinálneho traktu. Uvoľňovanie nezávisí od pH okolitej kvapaliny a prebieha relatívne konštantne počas približne 20 hodín. Táto lieková forma zaisťuje stále plazmatické koncentrácie a trvanie počas 24 hodín.

Absorpcia po perorálnom podaní je úplná a látka sa absorbuje celým gastrointestinálnym traktom, vrátane hrubého čreva. Biologická dostupnosť Metoprololu ratiopharm je 30 - 40 %. Metoprolol sa metabolizuje najmä v pečeni CYP2D6. Identifikovali sa tri hlavné metabolity, ktoré však nemajú žiadny klinický význam s ohľadom na betablokujúci účinok. Približne 5 % metoprololu sa eliminuje v nezmenenej forme obličkami, zvyšok dávky v podobe metabolitov.

Farmakokinetický profil metoprololu je u hypertenzných pacientov vo veku 6 – 17 rokov veľmi podobný farmakokinetike popísanej vyššie u dospelých. Zrejmy perorálny klírens metoprololu (CL/F) lineárne rastie s telesnou hmotnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

zrnený cukor (obsahujúci sacharózu a kukuričný škrob).
makrogol
etylakrylát-metylmetakrylátový kopolymér.
mastenec
povidón
mikrokryštalická celulóza
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý, bezvodý

Obal tablety:

hypromelóza
mastenec
makrogol
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (ALU/ALU)

Metoprolol ratiopharm 25 mg

14, 28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Metoprolol ratiopharm 50 mg

28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Metoprolol ratiopharm 100 mg

28, 30, 50x1, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Metoprolol ratiopharm 200 mg

28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Fľaša (HDPE) s uzáverom so závitom (PP)

30, 60, 100, 250, 500 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

D-89079 Ulm

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metoprolol ratiopharm 25 mg: 58/0234/09-S

Metoprolol ratiopharm 50 mg: 58/0235/09-S

Metoprolol ratiopharm 100 mg: 58/0236/09-S

Metoprolol ratiopharm 200 mg: 58/0237/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. marca 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. októbra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2023