

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Metoprolol Zentiva 25 mg  
Metoprolol Zentiva 50 mg  
Metoprolol Zentiva 100 mg  
Metoprolol Zentiva 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:

Metoprolol Zentiva 25 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 12,13 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Metoprolol Zentiva 50 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 24,27 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Metoprolol Zentiva 100 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 48,54 mg laktózy (vo forme monohydrátu).  
Metoprolol Zentiva 200 mg: Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 97,07 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Metoprolol Zentiva 25 mg: Biele až sivobiele oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou približne 8,5 mm x 4,5 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a vyrytým označením C/69 na jednej strane tablety. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Metoprolol Zentiva 50 mg: Biele až sivobiele oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou približne 12,0 mm x 6,0 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a vyrytým označením C/68 na jednej strane tablety. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Metoprolol Zentiva 100 mg: Biele až sivobiele oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou približne 14,0 mm x 8,0 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a vyrytým označením C/67 na jednej strane tablety. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Metoprolol Zentiva 200 mg: Biele až sivobiele oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s veľkosťou približne 18,5 mm x 9,5 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a vyrytým označením C/66 na jednej strane tablety. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Dospelí

- Hypertenzia: zníženie tlaku krvi a zníženie rizika morbidity a mortality (vrátane náhlej smrti) na kardiovaskulárne a koronárne ochorenia.
- Angína pectoris.
- Symptomatické chronické zlyhávanie srdca mierneho až závažného stupňa: ako prídavok ku klasickej liečbe srdcového zlyhávania s cieľom predĺžiť prežívanie, skrátenie doby hospitalizácie, zlepšiť funkciu ľavej komory, zlepšiť stupeň zlyhávania srdca podľa NYHA a zlepšiť kvalitu života.
- Poruchy srdcového rytmu, najmä supraventrikulárna tachykardia.
- Udržiavacia liečba pacientov po infarkte myokardu.
- Funkčné poruchy srdca s palpitáciami.
- Prevencia migrény.

#### Deti a dospievajúci vo veku 6 – 18 rokov

- Liečba hypertenzie.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### *Hypertenzia*

Pacientom s miernou a stredne závažnou hypertenziou sa odporúča podávať 50 mg Metoprololu Zentiva 1-krát denne.

Pacientom, ktorí nereagujú na liečbu, sa dávka môže zvýšiť na 100 – 200 mg 1-krát denne alebo podať v kombinácii s inými antihypertenzívami.

Zistilo sa, že u pacientov s hypertenziou dlhodobá antihypertenzívna liečba metoprololom v dávke 100 – 200 mg denne znižuje celkovú mortalitu, vrátane rizika náhlych úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnych príhod, náhle cieвне mozgové a srdcové príhody.

##### *Angína pectoris*

Odporúčaná dávka je 100 až 200 mg Metoprololu Zentiva raz denne. V prípade potreby je možné liečbu kombinovať s inými liekmi na angínu pectoris.

##### *Stabilné chronické zlyhávanie srdca*

Pacientom s chronickým zlyhávaním srdca, ktorí sú stabilizovaní štandardnou liečbou sa má dávka Metoprololu Zentiva stanoviť individuálne. Odporúčaná počiatočná dávka počas prvých dvoch týždňov liečby je 25 mg Metoprololu Zentiva raz denne. Pacientom so stabilným srdcovým zlyhávaním zaradeným podľa NYHA do skupiny III až IV sa odporúča podávať počas prvého týždňa liečby 12,5 mg (polovica 25 mg tablety) raz denne. Potom sa odporúča dávku zdvojnásobiť každý druhý týždeň až do maximálnej cieľovej dávky 200 mg (190 mg metoprolólium-sukcinátu) raz denne (alebo po najvyššiu tolerovanú dávku).

Cieľová dávka pri dlhodobej liečbe je 200 mg metoprololu (Metoprololu Zentiva) alebo najvyššia tolerovaná dávka raz denne.

Pri každej hladine dávkovania má byť pacient starostlivo sledovaný z hľadiska znášanlivosti. V prípade, že dôjde k hypotenzii, dávky súbežne podávaných liekov sa môžu znížiť. Počiatočná hypotenzia neznamená, že by pacient netoleroval dávku podávanú pri chronickej liečbe, avšak až do stabilizácie stavu je potrebné podávať nižšie dávky.

##### *Srdcové arytmie*

Odporúčaná dávka je 100 – 200 mg Metoprololu Zentiva raz denne.

#### *Udržiavacia liečba po infarkte myokardu*

Zistilo sa, že dlhodobá perorálna liečba metoprololom v jednej dennej dávke 200 mg znižuje riziko úmrtia (vrátane náhleho úmrtia) a opakovaného infarktu myokardu (aj u pacientov s diabetom mellitus).

#### *Funkčné poruchy srdca s palpitáciami*

Odporúčaná dávka je 100 mg Metoprololu Zentiva raz denne. V prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 200 mg.

#### *Prevenia migrény*

Odporúčaná dávka je 100 – 200 mg Metoprololu Zentiva raz denne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa zvyčajne podáva rovnaká dávka ako pacientom s normálnou funkciou pečene. Len v prípade, že sú prítomné prejavy závažnej poruchy funkcie pečene (napr. pacienti po skratových operáciách), je potrebné zvážiť zníženie dávky.

#### *Starší pacienti*

Úprava dávky nie je potrebná.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Metoprololu Zentiva pri liečbe detí a dospievajúcich pri iných indikáciách ako hypertenzia nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### *Hypertenzia*

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s hypertenziou vo veku  $\geq 6$  rokov je 0,5 mg/kg Metoprololu Zentiva (0,48 mg/kg metoprolólium-sukcinátu) raz denne. Konečná dávka podávaná v miligramoch má byť čo najbližšia k vypočítanej dávke v mg/kg.

Pacientom, ktorí nereagujú na dávku 0,5 mg/kg, sa môže dávka zvýšiť na 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolólium-sukcinátu), avšak maximálna denná dávka je 50 mg Metoprololu Zentiva (47,5 mg metoprolólium-sukcinátu).

Pacientom, ktorí nereagujú na dávku 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolólium-sukcinátu), sa môže dávka zvýšiť na maximálnu dennú dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolólium-sukcinátu).

Dávky vyššie ako 200 mg (190 mg metoprolólium-sukcinátu) raz denne neboli u detí a dospievajúcich predmetom štúdií.

Účinnosť a bezpečnosť užívania lieku u detí mladších ako 6 rokov sa nesledovala. Preto sa Metoprolol Zentiva neodporúča v tejto vekovej skupine.

### Spôsob podávania

Metoprolol Zentiva sa užíva raz denne.

Celé alebo prepólené tablety Metoprololu Zentiva sa nesmú žuvať ani drviť. Majú sa prehltnúť spolu s najmenej polovicou pohára tekutiny.

Súbežný príjem potravy nemá vplyv na biologickú dostupnosť.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Átrioventrikulárna blokáda II. alebo III. stupňa.
- Pacienti s nestabilným dekompenzovaným zlyhaním srdca (pľúcny edém, hypoperfúzia alebo

hypotenzia) a pacienti, ktorým sa kontinuálne alebo intermitentne podávajú liečivá s inotropným účinkom, pôsobiace na beta-receptory.

- Klinicky významná sínusová bradykardia alebo hypotenzia.
- Syndróm chorého sínusu (sick-sinus syndrome; pokiaľ nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor).
- Kardiogénny šok.
- Závažné ochorenie periférnych artérií.
- Metoprolol sa nesmie podávať pacientom so suspektným akútnym infarktomyokardu, ak je srdcová frekvencia < 45 úderov/min, PQ interval > 0,24 sekúnd alebo so systolickou hypotenziou (hodnota systolického tlaku krvi nižšia ako 100 mmHg).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom liečeným betablokátormi sa nesmú intravenózne podávať inhibitory kalciového kanála verapamilového typu.

Metoprolol môže zhoršiť príznaky porúch periférneho obehu, napr. intermitentnej klaudikácie, príznaky závažnej poruchy funkcie obličiek, ťažkých akútnych stavov s metabolickou acidózou a súbežnú liečbu digitalisom.

U pacientov s Prinzmetalovou angínou sa kvôli kontrakcii koronárnych ciev sprostredkovannej alfareceptormi môže zvýšiť počet a rozsah záchvatov angíny. Preto sa týmto pacientom nesmú podávať neselektívne betablokátory. Selektívne blokátory beta<sub>1</sub>-receptorov sa majú používať s opatnosťou.

V prítomnosti bronchiálnej astmy alebo iného chronického obštrukčného ochorenia pľúc sa má podávať adekvátna bronchodilatačná liečba (vo forme tabliet alebo inhalačne). Dávku beta<sub>2</sub>-stimulátora bude možno potrebné zvýšiť. Riziko ovplyvnenia beta<sub>2</sub>-receptorov metoprololom je nižšie ako pri konvenčných tabletových formách beta<sub>1</sub>-blokátorov.

Riziko ovplyvnenia metabolizmu cukrov a maskovania hypoglykémie je počas liečby Metoprololom Zentiva nižšie v porovnaní s konvenčnými tabletovými formami beta<sub>1</sub>-blokátorov, a oveľa nižšie ako pri neselektívnych betablokátoroch.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže dôjsť k zhoršeniu existujúcej stredne závažnej poruchy A-V prevodu (môže viesť až k A-V bloku).

U pacientov liečených metoprololom má anafylaktická reakcia závažnejší priebeh.

Ak sa Metoprolol Zentiva podáva pacientovi s feochromocytómom, má sa zvážiť liečba alfa-blokátorom.

Náhle ukončenie liečby betablokátormi, najmä u vysoko rizikových pacientov, môže byť nebezpečné a je potrebné sa mu vyhnúť, nakoľko môže zhoršiť chronické zlyhávanie srdca ako aj zvýšiť riziko infarktu myokardu a náhlejši smrti. Ukončenie liečby Metoprololom Zentiva sa preto musí, podľa možnosti, uskutočňovať postupne počas najmenej dvoch týždňov, pričom sa dávka znižuje vždy o polovicu v každom kroku, až kým sa konečná dávka zníži na 12,5 mg, polovicu 25 mg tablety. Konečná dávka sa má pred úplným ukončením podávať počas najmenej štyroch dní. Ak sa objavia príznaky z vysadenia lieku, odporúča sa liek vysadzovať pomalšie.

Pred chirurgickým zákrokom je potrebné anesteziológovi informovať o tom, že pacient užíva Metoprolol Zentiva. Pred plánovanou operáciou sa neodporúča ukončiť liečbu betablokátorom. Je potrebné sa vyhnúť akútnej iniciácii vysokých dávok metoprololu u pacientov podstupujúcich iný ako kardiologický chirurgický zákrok, pretože u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi to bolo spojené s bradykardiou, hypotenziou a cievnou mozgovou príhodou, vrátane fatálneho priebehu.

### Metoprolol Zentiva obsahuje laktózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pacientov, ktorí súbežne užívajú blokátory sympatických ganglií (ganglioplegiká), iné betablokátory (napr. očné kvapky) alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAO), je potrebné starostlivo sledovať. Ak sa plánuje vysadenie súbežnej liečby s klonidínom, betablokátor je potrebné vysadiť niekoľko dní pred klonidínom.

Ak sa metoprolol podáva v kombinácii s blokátormi kalciového kanála verapamilového alebo diltiazemového typu, môže dôjsť k nárastu negatívne inotropných a chronotropných účinkov. Pacientom liečených betablokátormi sa nesmú intravenózne podávať blokátory kalciového kanála verapamilového typu.

Betablokátory môžu zvýrazniť negatívne inotropné a dromotropné účinky antiarytmík (chinidínového typu a amiodarónu).

Súbežné podávanie srdcových glykozidov s betablokátormi môže predĺžiť čas vedenia vzruchu medzi srdcovými predsieňami a komorami a vyvolať bradykardiu.

Inhalačné anestetiká môžu prehĺbiť kardiodepresívne účinky u pacientov užívajúcich betablokátory.

Metoprolol je metabolickým substrátom pre izoenzým CYP2D6 cytochrómu P450. Lieky pôsobiace ako indukory či inhibítory enzýmov môžu ovplyvňovať plazmatické hladiny metoprololu. Plazmatické hladiny metoprololu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní látok metabolizovaných CYP2D6, ako sú napr. antiarytmiká (napr. propafenón), antihistaminiká (napr. difenhydramín), antagonisti H<sub>2</sub>-receptoru (napr. cimetidín), antidepresíva, antipsychotiká a COX-2 inhibítory. Rifampicín znižuje plazmatickú koncentráciu metoprololu, zatiaľ čo hydralazín ju môžu zvýšiť.

Súbežné podávanie metoprololu s alkoholom môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu metoprololu a ovplyvniť účinok lieku. Metoprolol sa nesmie podávať spolu s alkoholom.

Barbituráty (pentobarbital) indukujú metabolizmus metoprololu enzýmovou indukciou.

Fenylpropanolamín (norefedrín) v jednorazových dávkach 50 mg môže u zdravých dobrovoľníkov zvýšiť diastolický krvný tlak na patologické hodnoty. Všeobecne propranolol pôsobí proti zvýšeniu krvného tlaku vyvolanému fenylpropanolamínom. U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky fenylpropanolamínu však môžu blokátory beta-receptorov spustiť paradoxnú hypertenzívnu reakciu. V niekoľkých prípadoch bola počas liečby samotným fenylpropanolamínom popísaná hypertenzívna kríza.

Súbežná liečba indometacínom alebo inými inhibítormi prostaglandín syntetázy môže znižovať antihypertenzívny účinok betablokátorov.

Za určitých podmienok, keď sa adrenalín podáva pacientom liečeným betablokátormi, kardioselektívne betablokátory podstatne menej zasahujú do regulácie tlaku krvi ako neselektívne betablokátory.

U pacientov liečených betablokátormi môže byť potrebné upraviť dávkovanie perorálnych antidiabetík.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Metoprolol Zentiva sa nemá podávať počas gravidity a dojčenia, ak sa to nepovažuje za nevyhnutné.

Vo všeobecnosti betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo sa spája so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom a predčasným pôrodom. Preto sa u gravidných žien liečených metoprololom odporúča náležité materno-fetálne monitorovanie. Betablokátory môžu vyvolať bradykardiu u plodu a novorodenca. Tieto informácie sa musia vziať do úvahy pri predpisovaní týchto liekov počas tretieho trimestra gravidity a v spojitosti s pôrodom.

Liečba Metoprololom Zentiva sa má ukončiť postupne, 48 – 72 hodín pred predpokladaným pôrodom. Ak to nie je možné, novorodenec musí byť pozorovaný počas 48 – 72 hodín po pôrode kvôli prejavom a príznakom betablokády (napr. srdcové a pľúcne komplikácie).

#### Dojčenie

Metoprolol Zentiva sa má užívať počas dojčenia len ak sa to považuje za nevyhnutné. Metoprolol sa koncentruje v ľudskom materskom mlieku v množstvách, ktoré približne zodpovedajú trojnásobku zistenému v plazme matky. Riziko škodlivých reakcií pre dojčené dieťa sa zdá byť nízke pri užívaní terapeutických dávok liečiva. Dojčené dieťa však má byť sledované pre prejavy betablokády.

#### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pred vykonávaním činností vyžadujúcich zvýšenú pozornosť, napr. pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov, je potrebné vziať do úvahy, že sa pri liečbe Metoprololom Zentiva môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Metoprolol Zentiva je dobre znášaný a nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti mierne a reverzibilné.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému					trombocytopenia
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšenie telesnej hmotnosti		
Psychické poruchy			depresia, znížená schopnosť koncentracie, poruchy spánku, nočné mory	nervozita, úzkosť, impotencia/sexuálna dysfunkcia	amnézia, poruchy pamäti, zmätenosť, halucinácie
Poruchy nervového systému	únava	závrat, bolesť hlavy	parestézia, svalové kŕče		poruchy vnímania chuti
Poruchy oka				poruchy zraku, suché a/alebo podráždené oči, konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu					tinnitus
Poruchy srdca		bradykardia,	prechodné	poruchy	gangréna u

a srdcovej činnosti		postulárna hypotenzia (veľmi zriedkavo spojená so synkopou), chladné ruky a nohy, palpitácie	zhoršenie srdcového zlyhania, kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktom myokardu <sup>1</sup> , AV blok I. stupňa, edém, bolesť na hrudi	prevodu srdcového vzruchu, srdcové arytmie	pacientov so závažnou poruchou periférnych ciev
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dýchavičnosť pri námahe	bronchospazmus	nádcha	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nauzea, bolesť brucha, hnačka, zápcha	vracanie	sucho v ústach	
Poruchy pečene a žlčových ciest				zmeny pečenej funkcie	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			vyrážka (vo forme urtikárie, psoriaziformných a dystrofických kožných lézií), zvýšené potenie	vypadávanie vlasov	fotosenzitívne reakcie, zhoršenie psoriázy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					artralgia

<sup>1</sup> Zvýšenie frekvencie o 0,4 % v porovnaní s placebom v klinickom skúšaní u 46 000 pacientov s akútnym infarktom myokardu, kde bola frekvencia výskytu kardiogénneho šoku 2,3 % v skupine pacientov užívajúcich metoprolol a 1,9 % v skupine pacientov užívajúcich placebo v podskupine pacientov s nízkym indexom pre riziko vzniku šoku (shock risk index). Zvýšenie frekvencie u pacientov v Killipovej triede I zodpovedalo 0,7 % (metoprolol 3,5 % a placebo 2,8 %). Shock risk index bol založený na absolútnom riziku vzniku šoku u každého individuálneho pacienta v závislosti od veku, pohlavia, časového oneskorenia, Killipovej klasifikácie, krvného tlaku, srdcovej frekvencie, abnormalít v EKG a výskytu hypertenzie v anamnéze. Skupina pacientov s nízkym shock risk indexom korešponduje s pacientmi, ktorým sa odporúča užívanie metoprololu pri akútnom infarkte myokardu.

#### 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

### Príznaky

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať hypotenziu, kardiálnu insuficienciu, bradykardiu, bradyarytmiu, poruchy prevodu srdcového vzruchu a bronchospazmus.

## Liečba

Liečba predávkovania má byť poskytovaná v zariadení, ktoré môže poskytnúť zodpovedajúce podporné merania, monitorovanie a dohľad.

Ak je to opodstatnené, môže sa vykonať výplach žalúdka a/alebo podať aktívne uhlie.

Atropín, lieky stimulujúce 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 (v prípade potreby má nasledovať intravenózna infúzia glukagónu), intravenóznym podaním liekov stimulujúcich adrenoreceptory ako je dobutamín, a v prípade výskytu vazodilatácie pridanie agonistov  $\alpha_1$ -receptora. Môže sa tiež zvažiť intravenózne použitie  $Ca^{2+}$ .

Bronchospazmus sa zvyčajne dá zvládnuť pomocou bronchodilatancií.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory , selektívne betablokátory, ATC skupina: C07AB02

#### Selektívny betablokátor

Metoprolol je selektívny blokátor  $\beta_1$ -receptorov, t.j. ovplyvňuje  $\beta_1$ -receptory srdca v dávkach nižších, ako je potrebné na ovplyvnenie  $\beta_2$ -receptorov.

Metoprolol nemá žiadny  $\beta$ -stimulujúci účinok a má minimálny stabilizačný účinok na membrány.

Metoprolol znižuje agonistický účinok katecholamínov (ktoré sa uvoľňujú pri fyzickom a psychickom strese) na srdce. Znamená to, že bežné zvýšenie srdcovej frekvencie, srdcového výdaja, kontraktility srdca a tlaku krvi navodené akútnym zvýšením katecholamínov sa vplyvom metoprololu zníži.

Pri vysokých hladinách endogénnych katecholamínov (adrenalinu) zasahuje metoprolol do regulácie tlaku krvi podstatne menej ako neselektívne betablokátory.

V porovnaní s konvenčnými formami  $\beta_1$ -selektívnych inhibítorov, vrátane metoprolólium-tartarátu, má metoprolol rovnomerný časový profil plazmatickej koncentrácie ako aj účinok ( $\beta_1$ -blokáda) v priebehu 24 hodín.

V dôsledku chýbania výraznejších vzostupov plazmatickej koncentrácie je klinická selektivita Metoprololu Zentiva pre  $\beta_1$ -receptory lepšia ako u konvenčných tabliet  $\beta_1$ -selektívnych blokátorov. Potenciálne riziko nežiaducich účinkov súvisiacich so zvýšenými plazmatickými koncentraciami, ako napr. bradykardia a únava dolných končatín, je tiež menšie.

Pacientom s príznakmi obštrukčného ochorenia pľúc sa môže v prípade potreby podať Metoprolol Zentiva v kombinácii s  $\beta_2$ -sympatomimetikom. Metoprolol Zentiva, podávaný v terapeutických dávkach, ovplyvňuje bronchodilatáciu navodenú  $\beta_2$ -účinkom menej ako neselektívny betablokátor. V prípade potreby sa pacientom so symptómami obštruktívnej choroby pľúc môže podať Metoprolol Zentiva v kombinácii s  $\beta_2$ -mimetikom. V tejto kombinácii zasahuje Metoprolol Zentiva, podávaný v rozsahu terapeutických dávok, menej ako neselektívne betablokátory do bronchodilácie sprostredkovanej  $\beta_2$ -mimetikom.

Pri terapeutických dávkach má metoprolol nižší konstričný účinok na svalovinu priedušiek ako neselektívne betablokátory. Táto vlastnosť umožňuje liečbu metoprololom u pacientov s bronchiálnou astmou alebo iným výrazným obštrukčným pľúcny ochorením v kombinácii s agonistom  $\beta_2$ -receptorov.

Metoprolol zasahuje do mechanizmu uvoľňovania inzulínu a do metabolizmu cukrov menej ako neselektívne betablokátory.

Kardiovaskulárna reakcia pri hypoglykémii je metoprololom ovplyvnená v menšom rozsahu ako



pri neselektívnych betablokátoroch.

V krátkodobých skúšaní sa ukázalo, že metoprolol môže spôsobovať mierne zvýšenie hladín triglyceridov a zníženie hladín voľných mastných kyselín v krvi. V niektorých prípadoch sa pozorovalo mierne zníženie frakcie vysokodenzitných lipoproteínov (HDL), hoci bolo menšieho stupňa ako po podaní neselektívnych betablokátorov. V jednej štúdií trvajúcej niekoľko rokov sa však potvrdilo významné zníženie hladín celkového cholesterolu v sére po liečbe metoprololom.

Kvalita života je počas liečby Metoprololom Zentiva rovnaká alebo sa zlepšuje.

Po liečbe metoprololom sa pozorovalo zlepšenie kvality života u pacientov po infarkte myokardu a s idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou.

Ukázalo sa, že metoprolol zlepšuje kvalitu života pacientov s chronickým zlyhávaním srdca.

#### *Vplyv na hypertenziu*

Metoprolol znižuje zvýšený tlak krvi v polohe ležmo aj v stojí. Po začatí liečby metoprololom môže dôjsť ku krátkodobému (niekoľko hodín), klinicky nezávažnému vzostupu periférnej cievnej rezistencie. Počas dlhodobej liečby sa môže celková periférna cievna rezistencia znížiť v dôsledku ústupu hypertrofiie v arteriálnom odporovom riečisku. Dlhodobá antihypertenzívna liečba metoprololom taktiež redukuje hypertrofiu ľavej komory a zlepšuje ľavokomorovú diastolickú funkciu a plnenie.

V 4-týždňovom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 144 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 16 rokov) predovšetkým s esenciálnou hypertenziou sa preukázalo, že metoprolol znižuje systolický krvný tlak o 5,2 mmHg pri dávkach 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), o 7,7 mmHg pri dávkach 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) a o 6,3 mmHg pri dávkach 2,0 mg/kg ( $p = 0,049$ ) s maximálnou dávkou 200 mg/deň v porovnaní s 1,9 mmHg pri placebe. V prípade diastolického krvného tlaku bolo toto zníženie 3,1 mmHg ( $p = 0,655$ ), 4,9 mmHg ( $p = 0,280$ ), 7,5 mmHg ( $p = 0,017$ ) a 2,1 mmHg, v uvedenom poradí. Neboli pozorované žiadne zreteľné rozdiely v znížení krvného tlaku v závislosti od veku, Tannerovej stupnice alebo rasy.

U mužov s miernou až stredne závažnou hypertenziou sa zistilo, že metoprolol znižuje riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia najmä v dôsledku zníženia rizika náhleho kardiovaskulárneho úmrtia a znižuje riziko fatálneho i nefatálneho infarktu myokardu a náhlych cievnych mozgových príhod.

#### *Účinok na angínu pectoris*

Metoprolol znižuje frekvenciu, trvanie a závažnosť záchvatov angíny pectoris a epizód bezpríznakovej ischémie a zvyšuje fyzickú výkonnosť pacienta.

#### *Účinok na chronické zlyhávanie srdca*

U pacientov so symptómami zlyhania srdca (NYHA II-IV) a zníženej ejekčnej frakcie ( $\leq 0,40$ ) sa preukázalo, že metoprolol pridaný k štandardnej liečbe zvyšuje prežívanie a znižuje počet hospitalizovaných pacientov v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania. Okrem toho, liečba metoprololom zvyšovala ejekčnú frakciu, znižovala ľavokomorový objem na konci systoly aj diastoly, zlepšovala stupeň zlyhania podľa NYHA funkčnej klasifikácie a zlepšovala kvalitu života.

V klinickom skúšaní MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) liečba metoprololom pridaná k štandardnej liečbe s ACE inhibítormi a diuretikami u pacientov so zníženým LVEF a symptómami srdcového zlyhania stredne závažného až závažného stupňa znížila:

- mortalitu zo všetkých príčin o 34 % ( $p = 0,0062$  (upravené);  $p = 0,00009$  (nominálne)),
- kombinovaný cieľový ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia zo všetkých príčin a počtu hospitalizácií zo všetkých príčin (čas do prvej príhody) o 19 % ( $p = 0,00012$ ),
- kombinovaný cieľový ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia zo všetkých príčin a počtu hospitalizácií v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania (čas do prvej príhody) o 31 % ( $p \leq 0,00001$ ),
- kombinovaný cieľový ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia a transplantácie srdca (čas do prvej príhody) o 32 % ( $p = 0,0002$ )

- kardiovaskulárnu mortalitu o 38 % ( $p = 0,00003$ ),
- náhlu smrť o 41 % ( $p = 0,0002$ ),
- smrť v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania o 49 % ( $p = 0,0023$ ),
- združený výskyt kardiálneho úmrtia a nefatálneho akútneho infarktu myokardu o 39 % ( $p \leq 0,00001$ ),
- kombinovaný cieľový ukazovateľ pozostávajúci z úmrtia zo všetkých príčin, počtu hospitalizácií a počtu návštev na pohotovosti v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania (čas do prvej príhody) o 32 % ( $p \leq 0,00001$ ),
- počet hospitalizácií v dôsledku srdcového zlyhania o 30 % a počet hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin o 15 % ( $p = 0,0003$ ).

#### *Vplyv na srdcový rytmus*

Metoprolol je vhodným liekom na úpravu porúch srdcového rytmu u pacientov so supraventrikulárnou tachykardiou, predsieňovou fibriláciou a komorovými extrasystolami.

#### *Vplyv na infarkt myokardu*

U pacientov so suspektným alebo potvrdeným infarktom myokardu metoprolol znižuje mortalitu najmä v dôsledku zníženia rizika náhleho úmrtia. Predpokladá sa, že tento účinok je výsledkom prevencie komorovej fibrilácie. Antifibrilačný účinok metoprololu je pravdepodobne sprostredkovaný dvojakým mechanizmom: vagovým účinkom, ktorý priaznivo ovplyvňuje elektrickú stabilitu srdca a priamym účinkom na srdce, čo priaznivo ovplyvňuje srdcovú kontraktilitu, frekvenciu a tlak krvi. Zníženie mortality sa taktiež pozorovalo u vysoko rizikových pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením a u pacientov s diabetom mellitus.

Okrem toho bolo dokázané, že metoprolol znižuje riziko nefatálneho opakovaného infarktu myokardu.

#### *Vplyv na ochorenia srdca s palpitáciami*

Metoprolol je vhodný na liečbu funkčných ochorení srdca s palpitáciami.

#### *Vplyv na migrénu*

Metoprolol je vhodný na profylaktickú liečbu migrény.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia a distribúcia

Metoprolol Zentiva tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú metoprolólium-sukcinát vo forme mikro-opuzdrených granúl, z ktorých každá predstavuje samostatnú depotnú jednotku. Každá jedna granula je obalená membránou z polyméru, ktorá riadi rýchlosť uvoľňovania liečiva.

Tableta sa v styku s tekutinou rýchlo rozpadáva, pričom sú granuly rozptýlené do veľkej plochy gastrointestinálneho traktu. Uvoľňovanie nezávisí od pH okolitej tekutiny a prebieha takmer konštantnou rýchlosťou počas približne 20 hodín. Táto lieková forma zabezpečuje rovnomernú plazmatickú koncentráciu a trvanie účinku viac ako 24 hodín.

Po perorálnom podaní je absorpcia úplná. V dôsledku intenzívnej metabolizácie metoprololu v pečeni je biologická dostupnosť po podaní jednorazovej perorálnej dávky približne 50 %. Biologická dostupnosť metoprololu po podaní tablety s predĺženým uvoľňovaním je približne o 20 – 30 % nižšia v porovnaní s konvenčnými tabletami. Dokázalo sa však, že tento jav nemá žiadny klinický význam, pretože plocha pod krivkou závislosti účinku od srdcovej frekvencie (AUEC) je rovnaká ako pri konvenčných tabletách. Väzba metoprololu na plazmatické bielkoviny je nízka, približne 5 – 10 %.

### Metabolizmus a eliminácia

Metoprolol sa metabolizuje v pečeni najmä prostredníctvom izoenzýmu CYP2D6. Identifikovali sa tri hlavné metabolity, pričom žiadny z nich nemá klinický významný beta-blokujúci účinok.

Vo všeobecnosti platí, že viac ako 95 % z podanej perorálnej dávky sa vylučuje močom. Približne 5 % (v ojedinelých prípadoch až 30 %) metoprololu sa obličkami vylúči v nezmenenej forme.

Priemerný polčas eliminácie metoprololu je 3,5 hodiny (s variabilitou 1 – 9 hodín). Hodnota celkového plazmatického klirensu je približne 1 l/min.

### *Starší pacienti*

U starších pacientov nedochádza v porovnaní s mladými ľuďmi k významným zmenám farmakokinetiky metoprololu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek neovplyvňuje biologickú dostupnosť a eliminácia metoprololu, avšak vylučovanie metabolitov metoprololu je znížené. U pacientov s hodnotou glomerulárnej filtrácie nižšej ako 5 ml/min sa pozorovala významná akumulácia metabolitov, ktorá však nemá vplyv na beta-blokujúci účinok metoprololu.

### *Porucha funkcie pečene*

Vzhľadom na nízku väzbu metoprololu na plazmatické bielkoviny je farmakokinetika metoprololu minimálne ovplyvnená dysfunkciou pečene. U pacientov s ťažkou cirhózou pečene alebo portokaválnou anastomózou sa biologická dostupnosť metoprololu môže zvýšiť a hodnota klirensu sa môže znížiť. Pacienti s portokaválnou anastomózou majú hodnotu celkového klirensu približne 0,3 l/min a plochu pod krivkou (AUC) 6-násobne väčšiu ako zdravé osoby.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetický profil metoprololu u pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6 – 17 rokov je podobný farmakokinetickému profilu popísanému u dospelých. Zjavný perorálny klirens (CL/F) metoprololu sa zvyšuje lineárne s telesnou hmotnosťou.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nie sú k dispozícii žiadne ďalšie relevantné predklinické údaje, ako tie, ktoré už boli uvedené v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza  
etylcelulóza  
dibutyl-sebakát  
hypromelóza  
tributyl-acetyl-citrát  
polyvinyl-acetát  
mastenec  
makrogol  
povidón  
laktóza, monohydrát  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý  
oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balené v PVDC/PVC-Al blistroch.

Veľkosť balenia: 30, 50, 100, 250 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Praha 10

Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Metoprolol Zentiva 25 mg: 58/0276/24-S

Metoprolol Zentiva 50 mg: 58/0277/24-S

Metoprolol Zentiva 100 mg: 58/0278/24-S

Metoprolol Zentiva 200 mg: 58/0279/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024