

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Betaloc 1 mg/1 ml  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 1 mg metoprololu ako metoprololiumtartarát.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Supraventrikulárna tachyarytmia. Profylaxia a liečba ischémie myokardu, tachyarytmie a bolesti pri suspektnom alebo potvrdenom infarkte myokardu.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Betaloc 1 mg/1 ml sa podáva parenterálne pod dohľadom školeného personálu na pracovisku s možnosťou monitorovania krvného tlaku, EKG a s vybavením potrebným na resuscitáciu.

##### *Supraventrikulárna tachyarytmia*

Najprv sa podáva intravenózne dávka 5 mg (= 5 ml) rýchlosťou 1 – 2 mg za minútu. Dávka sa môže opakovať v 5-minútových intervaloch, až kým sa nedosiahne uspokojivá odpoveď. Väčšinou postačuje celková dávka 10 – 15 mg (= 10 – 15 ml). Maximálna odporúčaná intravenózna dávka je 20 mg (= 20 ml).

##### *Profylaxia a liečba ischémie myokardu, tachyarytmie a bolesti pri suspektnom alebo potvrdenom infarkte myokardu*

Akútny stav: 5 mg (= 5 ml) intravenózne. Dávka sa môže opakovať v 2-minútových intervaloch do maximálnej dávky 15 mg (= 15 ml). 15 minút po poslednej intravenózne dávke sa má podať perorálne 50 mg metoprololu (Betaloc ZOK 50 mg), každých 6 hodín počas dvoch dní.

V terapii sa má pokračovať liekom Betaloc ZOK, tablety s riadeným uvoľňovaním metoprololu.

Informácie o tom, kedy sa táto liečba nemá začať, pozri časti 4.3 a 4.4.

##### *Pacienti so zníženou funkciou obličiek*

Funkcia obličiek ovplyvňuje rýchlosť vylučovania bezvýznamne, preto u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

##### *Pacienti so zníženou funkciou pečene*

U pacientov s cirhózou pečene je dávkovanie zvyčajne také isté ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Ak sú prítomné známky závažnej poruchy funkcie pečene (napr. u pacientov, ktorým bola chirurgicky vykonaná anastomóza), je potrebné zvážiť zníženie dávkovania.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávkovania.

#### *Pediatrická populácia*

S podávaním lieku Betaloc deťom sú obmedzené skúsenosti.

### **4.3 Kontraindikácie**

Kardiogénny šok. Syndróm chorého sínusového uzla (*sick-sinus syndrome*, pokiaľ nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor). Átrioventrikulárna blokáda II. a III. stupňa. Nestabilné dekompenzované zlyhávanie srdca (pľúcny edém, hypoperfúzia alebo hypotenzia). Súbežné kontinuálne alebo intermitentné podávanie liečiv s inotropným účinkom pôsobiacich na  $\beta$ - receptory. Klinicky významná sínusová bradykardia alebo hypotenzia.

Metoprolol sa nesmie podávať pacientom so suspektným akútnym infarktom myokardu, ak je srdcová frekvencia  $< 45/\text{min}$ , PQ interval  $> 0,24$  sekúnd, alebo ak je hodnota systolického tlaku krvi nižšia ako 100 mmHg. Pri liečbe supraventrikulárnej tachyarytmie sa Betaloc nesmie podávať pacientom s hodnotou systolického tlaku nižšou ako 110 mmHg.

Ťažká porucha periférneho krvného zásobovania, kde hrozí vznik gangrény.

Betaloc 1 mg/1 ml je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na metoprololiumtartarát alebo na iné  $\beta$ -blokátory.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Liečbu je treba prerušiť u pacientov so suspektným alebo diagnostikovaným infarktom myokardu, ak dôjde k zhoršeniu inspiračnej dyspnoe, alebo k zintenzívneniu výskytu studeného potu.

Metoprolol môže zhoršovať symptómy porúch periférnej arteriálnej cirkulácie (*claudicatio intermittens*).

Závažná porucha funkcie obličiek.

Závažné akútne stavy s metabolickou acidózou.

Súbežné podávanie liekov s obsahom digoxínu.

Betaloc 1 mg/1 ml sa nemá podávať pacientom s latentnou alebo zjavnou srdcovou nedostatočnosťou bez adekvátnej súbežnej liečby.

U pacientov s Prinzmetalovou angínou sa frekvencia a závažnosť anginózných záchvatov môžu zvyšovať v dôsledku kontrakcie koronárnych ciev sprostredkovanou alfa receptormi. Preto u týchto pacientov sa nemajú podávať neselektívne  $\beta$ -blokátory. Selektívne  $\beta_1$ -blokátory sa majú používať opatrne.

U astmatických pacientov a u pacientov s obštrukčnou chorobou pľúc sa má súbežne podávať adekvátne bronchodilatačná liečba. Dávkovanie  $\beta_2$ -mimetík môže byť potrebné zvýšiť.

Metoprolol sa má podávať s opatrnosťou pacientom s diabetom mellitus, najmä tým, ktorí užívajú inzulín alebo perorálne antidiabetiká.

$\beta$ -blokátory vrátane metoprololu môžu maskovať niektoré dôležité varovné signály, ktoré sa vyskytujú pri hypoglykémii, ako je tachykardia; iné príznaky, ako sú závraty a potenie, však nemusia byť významne potlačené a potenie sa môže dokonca zvýšiť.

Počas liečby metoprololom existuje riziko maskovania hypoglykémie alebo narušenia metabolizmu sacharidov. Oba účinky môžu byť ešte vyššie pri neselektívnych  $\beta$ -blokátoroch.

$\beta$ -blokátory môžu ďalej zvyšovať riziko závažnej hypoglykémie, ak sa používajú súbežne s derivátmi sulfonylmočoviny. Diabetickým pacientom sa má odporučiť, aby si starostlivo sledovali hladiny glukózy v krvi (pozri časť 4.5).

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže zhoršiť už predtým prítomná porucha A-V vedenia vzruchu mierneho stupňa (môže sa rozvinúť do A-V bloku).

Ak sa Betaloc podáva pacientovi s feochromocytómom, súbežne je potrebné zvážiť aj podávanie alfa-blokátora.

Ak je potrebné liečbu ukončiť, musí sa to uskutočňovať postupne, v priebehu minimálne dvoch týždňov, inak hrozí zhoršenie angíny pectoris a vznik infarktu myokardu.

Pred chirurgickým výkonom musí byť anesteziológ informovaný o tom, že pacient dostáva Betaloc. Neodporúča sa vysadiť  $\beta$ -blokátor z liečby u pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok. 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 mŕtvicou, vrátane fatálneho priebehu. Podávanie  $\beta$ -blokátorov môže sťažiť liečbu anafylaktickej reakcie. Podanie adrenalínu v normálnych dávkach nemusí vždy priniesť očakávaný terapeutický efekt.

Druhá alebo tretia dávka sa nemá podať v prípade, že srdcová frekvencia klesne pod 40 pulzov/min, systolický krvný tlak je  $< 90$  mmHg a PQ interval je  $> 0,26$  sekúnd.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej ampulke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Metoprolol je substrátom CYP2D6. Lieky inhibujúce CYP2D6 môžu mať vplyv na plazmatickú koncentráciu metoprololu. Medzi liečivá, ktoré inhibujú CYP2D6 patrí chinidín, terbinafin, paroxetín, fluoxetín, sertralín, celecoxib, propafenón a difenhydramín. Môže sa stať, že po nasadení uvedených liečiv sa dávka lieku Betaloc musí znížiť.

S liekom Betaloc sa nemajú kombinovať nasledujúce liečivá:

*Kyselina barbiturová a jej deriváty:* Barbituráty (preskúmal sa pentobarbital) indukujú metabolizmus metoprololu enzymatickou cestou.

*Propafenón:* Po podaní propafenónu u 4 pacientov liečených metoprololom sa plazmatické koncentrácie metoprololu zvýšili 2 – 5-násobne a 2 pacienti pociťovali typické nežiaduce účinky metoprololu. Interakcia sa potvrdila u ôsmich zdravých dobrovoľníkov. Interakcia sa môže vysvetliť tým, že propafenón, podobne ako aj chinidín, inhibuje metabolizmus metoprololu cez cytochróm P450 2D6. Kombinácia sa ťažko ovplyvňuje pravdepodobne kvôli tomu, že propafenón sa tiež vyznačuje schopnosťou blokať  $\beta$ -receptory.

*Verapamil:* Verapamil v kombinácii s  $\beta$ -blokátormi (opísané pre atenolol, propranolol a pindolol) môže viesť k bradykardii a k poklesu krvného tlaku. Verapamil a  $\beta$ -blokátory majú aditívny účinok na vedenie vzruchu AV-uzlom a na funkciu sínusového uzla.

Nasledujúce kombinácie s liekom Betaloc si môžu vyžadovať úpravu dávkovania:

*Amiodarón:* U pacientov liečených amiodarónom môže dôjsť k výraznej sínusovej bradykardii, ak sú súčasne liečení metoprololom. Amiodarón má extrémne dlhý polčas (približne 50 dní), teda k interakciám môže dôjsť dlhý čas po vysadení lieku.

*Antiarytmiká I. triedy:* Antiarytmiká I. triedy majú s  $\beta$ -blokátormi aditívny negatívne inotropný účinok, čo môže viesť u pacientov s poruchou funkcie ľavej komory k závažným nežiaducim hemodynamickým účinkom. Tejto kombinácii je treba sa vyhnúť aj pri syndróme chorého sínusového uzla (sick sinus syndrome) a pri patologickom vedení vzruchu AV-uzlom. Najlepšie dokumentovanou je interakcia s disopyramidom.

*$\beta$ -blokátory:* Súbežné podávanie srdcových glykozidov s  $\beta$ -blokátormi môže predĺžiť čas vedenia vzruchu medzi srdcovými predsieňami a komorami a vyvolať tak bradykardiu.

*Nesteroidné protizápalové a protireumatické lieky (NSAID):* Ukázalo sa, že NSAID znižujú antihypertenzný účinok  $\beta$ -blokátorov. Skúmal sa predovšetkým indometacín. So sulindakom k tejto

interakcii pravdepodobne nedochádza. V skúške s diklofenakom sa nedokázala interakcia medzi týmito liečivom a metoprololom.

*Difenhydramín:* Difenhydramín znižuje (2,5-násobne) klírens metoprololu na alfa-hydroxymetoprolol cez CYP 2D6 u rýchle hydroxylujúcich jedincov. Účinky metoprololu sú potencionované.

*Diltiazem:* Diltiazem a  $\beta$ -blokátory majú aditívne inhibičný účinok na vedenie vzruchu AV uzlom a na funkciu sínusového uzla. V prípadoch, kde sa kombinoval diltiazem s metoprololom (správy z klinickej praxe) sa pozorovala výrazná bradykardia.

*Adrenalín:* V približne desiatich skúškach u pacientov, ktorí boli liečení neselektívnymi  $\beta$ - blokátormi (vrátane pindololu a propranololu) sa po podaní adrenalínu rozvinula výrazná hypertenzia a bradykardia. Tieto klinické pozorovania sa potvrdili u zdravých dobrovoľníkov. Predpokladá sa, že adrenalín v lokálnych anestetikách môže vyvolať tieto odpovede po intravazálnom podaní. Riziko je pravdepodobne menšie u kardioselektívnych  $\beta$ -blokátorov.

*Fenylpropranolamín:* Fenylpropranolamín (norefedrín) v jednorazových dávkach 50 mg môže zvyšovať diastolický tlak na patologické hodnoty u zdravých dobrovoľníkov. Propranolol všeobecne vyrovnáva zvýšenie krvného tlaku vyvolaného fenylpropranolamínom.  $\beta$ -blokátory však paradoxne môžu vyvolať hypertenzné reakcie u pacientov užívajúcich vysoké dávky fenylpropranolamínu. Hypertenzná kríza počas liečby samotným fenylpropranolamínom sa opísala v niekoľkých prípadoch.

*Chinidín:* Chinidín inhibuje metabolizmus metoprololu u tzv. „rýchlych hydroxylátorov“, čo má za následok výrazne zvýšené plazmatické hladiny a potencionanú blokádu  $\beta$ -receptorov. Podobná interakcia sa môže vyskytnúť pri podaní iných  $\beta$ -blokátorov metabolizovaných tým istým enzýmom (cytochróm P450 2D6).

*Klonidín:*  $\beta$ -blokátory môžu potencovať hypertenznú reakciu po náhlom vysadení klonidínu. Ak sa plánuje ukončenie súbežnej liečby klonidínom,  $\beta$ -blokátor sa má vysadiť niekoľko dní pred klonidínom.

*Rifampicín:* Rifampicín môže indukovať metabolizmus metoprololu, s následným znížením jeho plazmatickej koncentrácie.

Pacientov, ktorým sa súbežne podávajú iné  $\beta$ -blokátory (napr. očné kvapky), alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAO), je potrebné starostlivo sledovať.

Inhalačné anestetiká môžu prehĺbiť kardiodepresívne účinky u pacientov užívajúcich  $\beta$ -blokátory.

Plazmatická koncentrácia metoprololu sa môže zvýšiť v prípade súbežného podávania cimetidínu alebo hydralazínu.

Antidiabetiká a inzulín

$\beta$ -blokátory môžu narušiť normálnu hemodynamickú odpoveď na hypoglykémiu. U diabetických pacientov, ktorí užívajú inzulín, môže byť liečba  $\beta$ -blokátormi spojená so zvýšenou alebo predĺženou hypoglykémiou. Preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie hladiny glukózy v krvi. Okrem toho súbežné užívanie  $\beta$ -blokátorov s derivátmi sulfonylmočoviny môže zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Dávkovanie perorálnych antidiabetík môže byť potrebné upraviť u pacientov užívajúcich  $\beta$ -blokátory (pozri časť 4.4).

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

Metoprolol sa nemá podávať počas gravidity a laktácie, ak to nie je bezpodmienečne nutné. Vo všeobecnosti  $\beta$ -blokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo bolo spojené so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom a predčasným pôrodom. Preto sa u gravidných žien liečených metoprololom odporúča maternofetálne monitorovanie.  $\beta$ -blokátory môžu vyvolávať nežiaduce účinky

napr. bradykardiu u plodu, novorodenca alebo dojčeného dieťaťa, čo je potrebné vziať do úvahy, ak sa predpisuje v poslednom trimestri alebo pri pôrode.

Metoprolol sa vylučuje do materského mlieka, ale riziko ovplyvnenia dojčťa je pravdepodobne zanedbateľné, ak matka používa metoprolol v rozsahu normálnych terapeutických dávok.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na občasný výskyt závratov alebo únavy je potrebné, aby pacienti poznali svoju reakciu na metoprolol ešte predtým, ako začnú vykonávať činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Metoprolol je dobre tolerovaný a nežiaduce účinky vo všeobecnosti bývajú mierne a prechodné. V klinických štúdiách a pri rutinnom používaní sa zistili nižšie uvedené nežiaduce účinky. V mnohých prípadoch nebola potvrdená súvislosť s liečbou metoprololom.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov**

| Triedy orgánových systémov                    | Veľmi časté | Časté                                                                                          | Menej časté                                                                                                                                                   | Zriedkavé                                          | Veľmi zriedkavé                                                                       |
|-----------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>      |             | bradykardia, postulárne poruchy (veľmi zriedkavo so synkopou), chladné ruky a nohy, palpitácie | zhoršenie príznakov srdcového zlyhania, kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktom myokardu <sup>1</sup> , A-V blok I. stupňa, edém, bolesť na prekordiu | poruchy prevodu srdcového vzruchu, srdcové arytmie | gangréna u pacientov s preexistujúcou ťažkou poruchou periférneho krvného zásobovania |
| <i>Poruchy nervového systému</i>              | únavu       | závrat, bolesť hlavy                                                                           | parestézie                                                                                                                                                    |                                                    |                                                                                       |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>    |             | nauzea, bolesť brucha, hnačka, zápcha                                                          | vracanie                                                                                                                                                      | sucho v ústach                                     |                                                                                       |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>    |             |                                                                                                |                                                                                                                                                               |                                                    | trombocytopénia                                                                       |
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>        |             |                                                                                                |                                                                                                                                                               | zvýšenie hladín transamináz                        | hepatitída                                                                            |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>           |             |                                                                                                | zvýšenie telesnej hmotnosti                                                                                                                                   |                                                    |                                                                                       |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a</i> |             |                                                                                                | svalové kŕče                                                                                                                                                  |                                                    | artralgia                                                                             |

|                                                        |  |                    |                                                                                            |                                                              |                                                                         |
|--------------------------------------------------------|--|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <i>spojivového tkaniva</i>                             |  |                    |                                                                                            |                                                              |                                                                         |
| <i>Psychiatrické poruchy</i>                           |  |                    | depresia, narušená koncentrácia, spavosť alebo nespavosť, nočné mory                       | nervozita, úzkosť, impotencia/sexuálna dysfunkcia            | amnézia, porucha pamäti, zmätenosť, halucinácie, poruchy vnímania chuti |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> |  | dyspnoe pri námahe | bronchospazmus                                                                             | nádcha                                                       |                                                                         |
| <i>Poruchy oka</i>                                     |  |                    |                                                                                            | poruchy zraku, suché a/alebo podráždené oči, konjunktivitída |                                                                         |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i>                        |  |                    |                                                                                            |                                                              | tinitus                                                                 |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>               |  |                    | vyrážka (vo forme urtikárie, psoriatických a dystrofických kožných lézií), zvýšené potenie | vypadávanie vlasov, hypersenzitívne kožné reakcie            | zhoršenie psoriázy, fotosenzitívne reakcie                              |

<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*). *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:

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

Používajú sa: atropín, lieky stimulujúce adrenoreceptory alebo kardiostimulátor na liečbu bradykardie a poruchy prevodu srdcového vzruchu.

Hypotenzia, akútne zlyhanie srdca a šok sa má liečiť primeraným zväčšením objemu, injekciou glukagónu (ak je nevyhnutné, má byť nasledovaná intravenóznou infúziou glukagónu), intravenóznym podaním liekov stimulujúcich adrenoreceptory ako je dobutamín, spolu s agonistami  $\alpha_1$  receptora pridanými v prítomnosti vazodilatácie. Môže sa tiež zvážiť intravenózne použitie  $\text{Ca}^{2+}$ .

Bronchospazmus sa zvyčajne dá zvládnuť pomocou bronchodilatancií.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzívum, sympatolytikum. ATC kód: C07AB02

Metoprolol je  $\beta_1$ -selektívny  $\beta$ -blokátor, t. j. inhibuje  $\beta_1$ -receptory v dávkach podstatne nižších, ako je potrebné na blokádu  $\beta_2$ -receptorov.

Metoprolol má bezvýznamný účinok stabilizujúci membrány a nevykazuje čiastočne agonistickú aktivitu.

Metoprolol redukuje alebo inhibuje agonistický účinok katecholamínov (ktoré sa uvoľňujú počas fyzického a psychického stresu) na srdce. Znamená to, že zvyčajné zvýšenie srdcovej frekvencie, srdcového výdaja, kontraktility srdca a tlaku krvi navodené akútnym zvýšením katecholamínov sa vplyvom metoprololu znížia.

Pri vysokých hladinách endogénneho adrenalínu metoprolol zasahuje oveľa menej do regulácie krvného tlaku ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

V prípade potreby sa môže podať metoprolol v kombinácii s  $\beta_2$ -agonistom pacientom s príznakmi obštrukčnej choroby pľúc. Keď sa metoprolol v terapeutických dávkach podáva s  $\beta_2$ -agonistom, menej zasahuje do  $\beta_2$ -sprostredkovanej bronchodilatácie zapríčinennej  $\beta_2$ -agonistami ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

Metoprolol zasahuje do uvoľňovania inzulínu a do metabolizmu cukrov menej ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

Metoprolol ovplyvňuje reakciu kardiovaskulárneho systému na hypoglykémiu menej ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

Krátkodobé štúdie preukázali, 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), aj keď menšie ako po podaní neselektívnych  $\beta$ -blokátorov. V jednej štúdii trvajúcej niekoľko rokov sa však potvrdilo významné zníženie hladín celkového cholesterolu v sére po liečbe metoprololom.

Kvalita života je počas liečby metoprololom rovnaká alebo sa zlepšuje.

Zlepšenie kvality života sa pozorovalo po liečbe metoprololom sa pozorovalo u pacientov po infarkte myokardu.

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

#### *Účinok na srdcový rytmus*

V prípade supraventrikulárnej tachykardie alebo predsieňovej fibrilácie a ak sú prítomné ventrikulárne extrasystoly, metoprolol spomaľuje frekvencie komôr a redukuje ventrikulárne extrasystoly.

#### *Účinok na infarkt myokardu*

U pacientov so suspektným alebo potvrdeným infarktom myokardu metoprolol znižuje mortalitu najmä následkom zníženia rizika náhleho úmrtia. Predpokladá sa, že tento účinok je dôsledkom prevencie komorovej fibrilácie. Antifibrilačný účinok metoprololu je pravdepodobne sprostredkovaný dvojakým mechanizmom: vagovým účinkom v rámci hematoencefalickej bariéry, ktorý priaznivo ovplyvňuje elektrickú stabilitu srdca a priamym sympatomimetickým antiischemickým 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. Ďalej sa ukázalo, že metoprolol znižuje riziko nefatálneho opakovaného infarktu myokardu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia

Metoprolol sa po i.v. injekcii v priebehu 5 – 10 minút rýchlo distribuuje. Plazmatické hladiny ukazujú lineárny vzťah s dávkou podanou v rozmedzí dávok 5 – 20 mg.

Väzba metoprololu na plazmatické bielkoviny je nízka, približne 5 – 10 %.

### Biotransformácia

Metoprolol sa metabolizuje v pečeni, predovšetkým prostredníctvom CYP2D6. Identifikovali sa tri hlavné metabolity metoprololu, pričom žiadny z nich nemá klinicky významný účinok blokujúci  $\beta$ -receptory. 5 % metoprololu sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami. V ojedinelých prípadoch dosahuje táto hodnota až 30 %.

### Eliminácia

Polčas eliminácie metoprololu v plazme je v priemere 3,5 hodiny (extrémy: 1 a 9 hodín). Celkový klírens je približne 1 l/min.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U starších osôb v porovnaní s mladšími nedochádza k významným zmenám vo farmakokinetike metoprololu. U pacientov so zníženou funkciou obličiek sa biologická dostupnosť a eliminácia metoprololu nemení. Vylučovanie metabolitov je však znížené. Významná akumulácia metabolitov sa pozorovala u pacientov s hodnotou glomerulárnej filtrácie (GFR) nižšou ako 5 ml/min. Akumulácia metabolitov však nemá vplyv na  $\beta$ -blokádu.

Zníženie funkcie pečene má minimálny vplyv na farmakokinetiku metoprololu. U pacientov s ťažkou cirhózou pečene a portokaválnou spojkou sa biologická dostupnosť metoprololu môže zvýšiť a jeho celkový klírens sa môže znížiť. U pacientov s portokaválnou anastomózou je hodnota celkového klírnsu približne 0,3 l/min a plocha pod krivkou (AUC) môže dosiahnuť až 6-násobok hodnôt ako u zdravých osôb.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Metoprolol bol intenzívne klinicky testovaný. Relevantné informácie pre predpisujúceho lekára sú uvedené v ďalších častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný,  
voda na injekciu.

### 6.2 Inkompatibility

Injekčný roztok Betaloc 1 mg/1 ml sa nemá miešať s Macrodexom.

### 6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Zriedený roztok lieku Betaloc 1 mg/1 ml sa má použiť do 12 hodín.

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

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

Bezfarebná odlamovacia ampulka z borosilikátového skla (objem 5 ml), vložka s prepážkami, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 5 × 5 ml

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

Betaloc 1 mg/1 ml je určený na aplikáciu v nezriedenej forme. V prípade potreby sa môže injekčný roztok metoprololu pridávať do infúzných roztokov nasledovne: 40 ml injekčného roztoku Betaloc (8 ampuliek), čo zodpovedá 40 mg metoprololiumtartarátu sa môže pridať do 1 000 ml týchto infúzných roztokov:

0,9 % chlorid sodný, manitol 150 mg/ml, glukóza 100 mg/ml, glukóza 50 mg/ml, fruktóza 200 mg/ml, invertný cukor 100 mg/ml, Ringerov infúzny roztok, Ringerov roztok s glukózou a Ringer-acetát.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A  
Via Matteo Civitali 1  
201 48 Miláno  
Taliansko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

77/0492/97-S

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

Dátum prvej registrácie: 4. novembra 1997

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. apríla 2007

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2026