

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Vasocardin 50
Vasocardin 100

tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta Vasocardinu 50 obsahuje 50 mg metoprolólium-tartarátu.
Jedna tableta Vasocardinu 100 obsahuje 100 mg metoprolólium-tartarátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tableta Vasocardinu 50 obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.
Jedna tableta Vasocardinu 100 obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Vasocardin 50 – biele až slabo krémové mramorovité ploché tablety s deliacou ryhou.
Vasocardin 100 – biele až slabo krémové mramorovité ploché tablety s deliacou ryhou.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- liečba hypertenzie (zníženie krvného tlaku, zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality vrátane náhlej smrti, a kardiovaskulárnej morbidity);
- liečba anginy pectoris;
- liečba tachyarytmií (najmä supraventrikulárnych tachykardií);
- udržiavacia liečba po infarkte myokardu;
- liečba funkčných srdcových porúch s palpitáciami;
- profylaxia migrény;
- hypertyreóza.

Liek je určený pre dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie musí byť vždy individuálne.

Hypertenzia

Odporúčané dávkovanie u pacientov s hypertenziou je 100 až 200 mg denne. Celkovú dennú dávku

možno podať v jednej dennej dávke ráno alebo v rozdelených dávkach ráno a večer. Ak hypertenzia nereaguje na túto dávku, je možné dávku zvýšiť alebo kombinovať liečbu s inými antihypertenzívami. Dlhodobá antihypertenzívna liečba metoprololom, v dávkovom rozmedzí 100 až 200 mg denne, znižuje riziko mortality, vrátane rizika náhlej kardiovaskulárnej smrti, mozgovej cievnej príhody a koronárnych príhod u pacientov s hypertenziou.

Angina pectoris

Odporúčané dávkovanie u pacientov s anginou pectoris je 100 až 200 mg 1-krát denne. Ak je to potrebné, je možné liečbu kombinovať s inými antianginóznymi liekmi.

Srdcové arytmie

Odporúčané dávkovanie pri srdcových arytmiách je 100 až 200 mg v rozdelených dávkach, ráno a večer. Ak je to potrebné, je možné dávku zvýšiť alebo pridať iné antiarytmikum.

Udržiavacia liečba po infarkte myokardu

V rámci udržiavacej liečby po infarkte myokardu dlhodobá liečba metoprololom v dávke 200 mg denne v rozdelených dávkach, ráno a večer, znižuje riziko smrti (vrátane náhlej smrti) a znižuje riziko reinfarktov (aj u pacientov s diabetom).

Funkčné srdcové poruchy s palpitáciami

Odporúčané dávkovanie pri funkčných srdcových poruchách s palpitáciami je 100 mg denne ráno. Ak je to nevyhnutné, možno dávku zvýšiť na 200 mg denne.

Profylaxia migrény

V rámci profylaxie migrény sa odporúča dávkovanie 100 až 200 mg denne v rozdelených dávkach, ráno a večer.

Hypertyreóza

Odporúčané dávkovanie pri hypertyreóze je 150 až 200 mg denne v 3 až 4 rozdelených dávkach. V prípade potreby je možné dávku zvýšiť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava odporúčaného dávkovania (pozri časť 5.2). Avšak je potrebná opatrnosť, pretože u starších pacientov pokles krvného tlaku alebo výrazná bradykardia môžu mať výraznejšie účinky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Rýchlosť vylučovania je len mierne ovplyvnená funkciou obličiek, a preto u pacientov s renálnou insuficienciou nie je potrebná úprava odporúčaného dávkovania (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s hepatálnou insuficienciou nie je zvyčajne potrebná úprava dávkovania. Úprava dávkovania (zníženie dávky metoprololu) je však vhodná u pacientov s veľmi ťažkou poruchou funkcie pečene (napr. u pacientov s ťažkou cirhózou pečene a portokaválnou anastomózou) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Podávanie lieku Vasocardin deťom sa neodporúča vzhľadom na nedostatok údajov.

Maximálna denná dávka lieku Vasocardin je 450 mg.

Spôsob podávania

Vasocardin sa užíva nalačno (pozri časť 5.2). Tablety sa zapíjajú vodou. Tableta sa môže rozdeliť na

rovnaké dávky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné intravenózne podávanie blokátorov kalciového kanála typu verapamilu alebo diltiazemu pozri časť 4.5)
- Atrio-ventrikulárna blokáda II. a III. stupňa
- Nestabilná dekompenzovaná srdcová insuficiencia (pľúcny edém, hypoperfúzia alebo hypotenzia) a nepretržitá alebo pravidelná liečba zvyšujúca kontraktilitu srdca (agonistom betareceptora)
- Klinicky významná sínusová bradykardia (< 50/min)
- Syndróm chorého sínusového uzla
- Ťažká porucha periférneho prekrvenia spojená s bolesťami alebo s trofickými zmenami
- Hypotenzia (TK systolický pod 100 mmHg)
- Sinoatriálny blok
- Kardiogénny šok
- Astma bronchiale a chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba ťažkého stupňa
- Neliečený feochromocytóm
- Metabolická acidóza
- Pacienti so suspektným akútnym infarktom myokardu, ak je tepová frekvencia nižšia ako 50 tepov/min, PQ interval je dlhší ako 0,24 s, alebo systolický krvný tlak nižší ako 100 mmHg.

POZNÁMKA: U pacientov s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, ktorí sú optimálne liečení inými liekmi, je možné použiť špeciálny plán titrácie dávok metoprololu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri chronickej obštrukčnej chorobe môže metoprolol spôsobiť zvýšenie odporu v dýchacích cestách (najmä pri dávkach nad 200 mg). Pacienti s bronchospastickými chorobami by nemali užívať betablokátory. Vzhľadom na relatívnu beta-1 selektivitu sa môže metoprolol použiť opatrne u pacientov, ktorí nereagujú na iné antihypertenzíva alebo ich neznášajú. Pretože beta-1 selektivita nie je absolútna, mali by sa súčasne podávať beta-2 stimulanciá (vo forme tabliet alebo aerosolu) a najnižšie možné dávky metoprololu (do 200 mg). Ak nastane dýchavica alebo bronchospazmus, treba aplikovať beta-2 stimulans a liečbu ukončiť.

V priebehu liečby metoprololom je riziko ovplyvnenia metabolizmu cukrov alebo maskovanie hypoglykémie nižšie v porovnaní s neselektívnymi betablokátormi. Pri diabete je nevyhnutné optimálne upraviť antidiabetickú liečbu a upozorniť diabetika na možnosť maskovania hypoglykémie, prejavujúcej sa iba zvýšeným potením.

Metoprolol môže u niektorých pacientov zhoršiť príznaky srdcového zlyhania. Sympatiková stimulácia je životne dôležitou zložkou podporujúcou obehovú funkciu pri kongestívnom srdcovom zlyhaní a inhibícia betablokádou môže niesť potenciálne riziko ďalšieho zníženia kontraktility myokardu a urýchľovať srdcové zlyhanie. Beta-adrenergná blokáda prináša možné riziko ďalšieho zníženia kontraktility myokardu a zhoršenie srdcového zlyhania.

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

Veľmi zriedkavo sa môže zhoršiť už existujúca mierna porucha A-V vedenia a môže viesť až k A-V blokáde vyššieho stupňa. Liek sa môže podať pacientom s A-V blokom prvého stupňa len so zvýšenou opatrnosťou.

Ak sa v priebehu podávania metoprololu vyvíja bradykardia, dávka metoprololu sa má znížiť alebo má byť úplne vysadený.

Metoprolol môže, v dôsledku svojho antihypertenzívneho účinku, zhoršiť príznaky ťažkej poruchy periférneho prekrvenia.

Pri feochromocytóme možno metoprolol použiť až po začatí liečby alfa-blokátorom.

Liečba metoprololom sa nemá prerušovať náhle, ale postupne počas 10-14 dní, až na 25 mg jedenkrát denne v priebehu posledných 6 dní. V priebehu tohto obdobia sa majú zvlášť sledovať pacienti s ischemickou chorobou srdca. Riziko koronárnej príhody, vrátane náhlej smrti, môže byť v priebehu prerušovania liečby betablokátorom zvýšené. Zvýšená opatrnosť je potrebná najmä u pacientov s Prinzmetalovou anginou pectoris, pretože beta-1 selektívne látky môžu zvýšiť počet a trvanie záchvatov anginy pectoris.

Liečba metoprololom môže niekedy maskovať príznaky tyreotoxikózy. Preto sa má metoprolol podávať s opatrnosťou pacientom, ktorí majú alebo u nich existuje podozrenie na rozvoj tyreotoxikózy, pričom je u nich treba starostlivo sledovať funkciu štítnej žľazy a srdca.

Pred podaním celkovej anestézie má byť anesteziológ informovaný o tom, že pacient užíva metoprolol. Inhalačné anestetiká môžu zvýšiť kardiodepresívne účinky beta-blokátorov. Vysadenie metoprololu počas chirurgického zákroku sa neodporúča. Pokračovanie beta-blokády znižuje riziko arytmií a myokardiálnej ischemie počas chirurgického zákroku, aj po ňom. Ak liečba pokračuje, je potrebné zachovať opatrnosť pri používaní niektorých anestetík. Je potrebné sa vyhnúť vysokým dávkam metoprololu u pacientov podstupujúcich nekardiologický chirurgický zákrok, pretože u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi to bolo spojené s bradykardiou a hypotenziou.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebné upraviť dávkovanie, pretože metoprolol prechádza biotransformáciou v pečeni.

Anafylaktický šok má, u pacientov liečených betablokátorami, ťažší priebeh a môže byť rezistentný voči bežným dávkam adrenalínu.

Pacientom s anamnézou ťažkej alergickej reakcie je možné podávať metoprolol len so zvýšenou opatrnosťou. Zvýšená opatrnosť je tiež potrebná u alergikov liečených vakcínami (desenzibilizačná terapia).

Pomer rizika a prínosu liečby treba tiež zvážiť u pacientov s myasténiou gravis, psoriázou a s depresívnym ochorením.

Vasocardin obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Zvýšený lekársky dohľad vyžadujú všetci pacienti, ktorí súčasne používajú iné lieky s obsahom beta-1 sympatolytík (napr. očné kvapky) a ganglioplegík.

Inhibitory monoaminoxidázy (I-MAO)

Súčasné užívanie inhibítorov MAO sa neodporúča pre nebezpečenstvo zosilnenia hypotenzívneho účinku metoprololu, a takisto pre riziko vzniku hypertenznej krízy, ku ktorej môže dôjsť až do 14 dní po vysadení I-MAO.

Ergotamín

Vzhľadom na to, že betablokátory môžu ovplyvniť periférnu cirkuláciu, je pri súbežnom podaní liekov s obdobným účinkom, napr. ergotamínu, potrebná opatrnosť.

Klonidín

Betablokátory môžu zvýrazniť "rebound hypertenziu", ku ktorej môže dôjsť po vysadení klonidínu. Pri plánovanom prerušení liečby klonidínom je nevyhnutné vysadiť liečbu betablokátorom niekoľko dní pred očakávaným vysadením klonidínu.

Alfa-blokátory

U pacientov užívajúcich alfa-blokátory, ako sú prazosín, tamsulozín, doxazosín, terazosín, existuje zvýšené riziko hypotenzie, obzvlášť závažná ortostatická hypotenzia.

Blokátory kalciového kanála

Je nevyhnutné mať na zreteli negatívne inotropný a negatívne chronotropný účinok metoprololu v prípadoch, kedy sa užíva súčasne s blokátormi kalciového kanála typu verapamilu a diltiazemu a/alebo antiarytmikami. Pacientom, ktorí sú liečení betablokátormi sa nemajú intravenózne podávať lieky s obsahom antagonistov kalcia verapamilového typu, vzhľadom na riziko hypotenzie, porúch AV prevodu a nedostatočnosti ľavej srdcovej komory (pozri časť 4.3). Súbežná liečba betablokátormi s dihydropyridínmi (ako je nifedipín a amlodipín), môže zvyšovať srdcový rytmus a riziko hypotenzie, a u pacientov s latentnou srdcovou nedostatočnosťou sa môže v konečnom dôsledku vyskytnúť srdcové zlyhanie.

Trieda I. antiarytmiká a amiodarón

Betablokátory môžu zvyšovať negatívne inotropný a negatívne dromotropný účinok antiarytmík chinidínového typu a amiodarónu.

Srdcové glykozidy

Pri súčasnom užívaní so srdcovými glykozidmi môže dôjsť k prehĺbeniu negatívne chronotropného účinku a k predĺženiu A-V prevodu.

Nitráty

Nitráty môžu zvyšovať hypotenzný účinok metoprololu.

Enzymové induktory a inhibítory

Metoprolol je substrát CYP2D6, a preto enzymové induktory a enzymové inhibítory môžu ovplyvňovať plazmatické koncentrácie metoprololu. Plazmatickú koncentráciu metoprololu znižuje rifampicín. Koncentrácia metoprololu sa môže zvýšiť pri súčasnom podávaní antiarytmík (napr. propafenónu), antiretrovirotik (napr. ritonaviru), antihistaminík (napr. difenhydramínu), fungicídov (napr. terbinafínu), cimetidínu, antimalarik (napr. hydroxychlorochínu alebo chinidínu), alkoholu a hydralazínu, antipsychotík (napr. tioridazínu, celekoxibu a ďalej pri súčasnom podávaní s antidepresívami ako bupropión alebo so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI), t.j. paroxetínom, fluoxetínom a sertralínom.

Nesteroidné protizápalové lieky

Súbežná liečba indometacínom alebo inými inhibítormi syntézy prostaglandínov môže znižovať antihypertenzívny účinok β -blokátorov.

Relaxanciá kostrových svalov

Hypotenzný účinok betablokátorov môže byť zvýšený v prítomnosti baklofenu a tizanidínu. Súčasné podávanie betablokátorov s tizanidínom môže zvyšovať bradykardiu.

Lieky so známym antihypertenzným účinkom

Opatrnosť je potrebná, ak je metoprolol kombinovaný s inými liekmi ktoré môžu znižovať krvný tlak, ako sú tricyklické antidepresíva, barbituráty alebo fenotiazíny.

Sympatomimetiká

Súčasné užívanie so sympatomimetikami vedie ku vzájomnej inhibícii účinku. Metoprolol antagonizuje beta-1 účinok sympatomimetík.

Xantíny

Aminofylín, teofylín môže zvýšiť tlakovú odozvu čo vedie k hypertenzii v dôsledku vzájomnej inhibície liečebných účinkov.

Parasympatomimetiká

Súbežné užívanie s parasympatomimetikami (neostigmín, pyridostigmín) môže viesť k hypotenzii a predĺženiu bradykardie.

Inzulín a perorálne antidiabetiká

Účinok inzulínu a perorálnych antidiabetík na znižovanie hladiny glukózy v krvi sa môže betablokátormi zosilniť. Dávkovanie perorálnych antidiabetík u pacientov užívajúcich betablokatory musí byť niekedy upravené. Súbežné užívanie beta-blokátorov s derivátmi sulfonylurey môže zvýšiť riziko vzniku závažnej hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Celkové anestetiká

Niektoré inhalačné anestetiká môžu zvýšiť kardiodepresívny účinok betablokátorov (pozri časť 4.4).

Adrenalín

Veľakrát bola hlásená ťažká hypertenzia a bradykardia u pacientov liečených neselektívnymi blokátormi betareceptorov, ktorým bol podaný adrenalín (epinefrín). Neočakáva sa že metoprolol ako selektívny betablokátor spôsobí po použití adrenalínu hypertenznú reakciu, ale nemožno to vylúčiť.

Fenylpropanolamín

Jednorazové podanie fenylpropanolamínu zdravým dobrovoľníkom a pacientom s hypertenziou užívajúcim betablokatory malo za následok u oboch zvýšenie krvného tlaku. Avšak podanie opakovanej dávky fenylpropanolamínu súbežne s betablokátormi nezmenilo úroveň krvného tlaku. Opatrnosť a starostlivé sledovanie je nevyhnutné pri začatí súbežného podávania fenylpropanolamínu a betablokátorov.

Lidokaín

Metoprolol môže znížiť vylučovanie (znížiť klírens) lidokaínu.

Antacidá

Pri súbežnom podávaní metoprololu s antacidom bolo pozorované zvýšenie plazmatických koncentrácií metoprololu.

Alkohol

Pri súčasnom požití alkoholu s metoprololom sa zvyšuje hladina alkoholu v krvi a protrahuje sa jeho účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vasocardin sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu metoprololom. Metoprolol, tak ako všetky betablokatory, prechádza placentárnou bariérou, znižuje placentárnu perfúziu, čo môže viesť k retardácii intrauterinného rastu. Vzhľadom na možnosť výskytu bradykardie, hypotenzie, hypoglykémie a útlmu dýchania u novorodenca má byť terapia metoprololom ukončená 48-72 hodín pred predpokladaným termínom pôrodu. Ak toto opatrenie nie je možné, treba sledovať novorodenca 48-72 hodín po pôrode.

Dojčenie

Vasocardin sa nemá užívať počas dojčenia, ak sa to nepovažuje za nutné. Množstvo metoprololu prijaté spolu s materským mliekom sa zdá byť zanedbateľné z hľadiska možného beta-receptory blokujúceho účinku u dojčat'a, ak matka užíva metoprolol v normálnych terapeutických dávkach. Dojčatá je treba starostlivo sledovať z hľadiska možného beta-blokujúceho účinku, prípadne má byť dojčenie počas liečby Vasocardinom ukončené.

Fertilita

Účinky metoprololu na fertilitu u človeka sa neštudovali. Výsledky predklinických štúdií nie sú jednoznačné (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek môže nepriaznivo ovplyvniť činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť, motorickú koordináciu a rýchle rozhodovanie. Môže sa vyskytnúť závrat a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú zosumarizované nežiaduce účinky metoprololu zahŕňajúce jednotlivé hlásenia, ktoré boli rozdelené do tried podľa orgánových systémov MedDRA s uvedením frekvencie výskytu: 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 ($< 1/10\,000$).

MedDRA triedy orgánových systémov	frekvencia	Typ účinku
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	maskovanie príznakov hypoglykémie
Psychické poruchy	časté	spavosť, nespavosť
	menej časté	nočné mory
	zriedkavé	depresia, poruchy sústredenia
	veľmi zriedkavé	poruchy pamäti, zmätenosť, halucinácie, nervozita, úzkosť
Poruchy nervového systému	menej časté	točenie hlavy, bolesť hlavy
	zriedkavé	parestézia
	veľmi zriedkavé	poruchy chuti
Poruchy oka	veľmi zriedkavé	poruchy videnia, suché oči, zápal spojoviek*
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi zriedkavé	hučanie v ušiach
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	bradykardia
	zriedkavé	prechodné zhoršenie symptómov srdcového zlyhania, palpitácia, srdcové arytmie
	veľmi zriedkavé	poruchy prevodu srdcového vzruchu
Poruchy ciev	zriedkavé	posturálne hypotenzie (veľmi zriedkavo sprevádzané synkopou), Raynaudov syndróm
	veľmi zriedkavé	klaudikácia, gangréna u pacientov s už existujúcou ťažkou poruchou periférneho prekrvenia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	menej časté	dýchavica pri námahe
	zriedkavé	bronchospazmus
	veľmi zriedkavé	nádcha
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nauzea, vracanie, bolesť brucha
	zriedkavé	hnačka, zápcha, dyspepsia
	veľmi zriedkavé	sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva*	zriedkavé	urtikária, vyrážka (vo forme psoriaziformných a dystrofických kožných lézií)
	veľmi zriedkavé	fotosenzitivita, zhoršenie psoriázy, zvýšené potenie, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	svalové kŕče
	veľmi zriedkavé	artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	zriedkavé	erektálna dysfunkcia/sexuálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava
	zriedkavé	periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	zvýšené hladiny triglyceridov a cholesterolu
	veľmi zriedkavé	priberanie na hmotnosti, abnormálne funkčné pečenné testy

*Incidencia nežiaducich účinkov ako sú kožné reakcie alebo podráždenie očí je nízka a vo väčšine prípadov symptómy po ukončení liečby vymiznú.

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 :

Ťažká hypotenzia, sinusová bradykardia, hypoglykémia, AV-blok, zlyhanie srdca, kardiogénny šok, zástava srdca, bronchospazmus, poruchy vedomia až kóma, kŕče, nevoľnosť, vracanie a cyanóza. Súčasné požitie alkoholu, antihypertenzív, chinidínu alebo barbiturátov môže zhoršiť stav pacienta.

Liečba:

Špecifické antidotum nie je známe, liečba predávkovania je symptomatická. Starostlivosť 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.

Závažná bradykardia a hypotenzia má byť liečená atropínom. V prípade, že nebol dosiahnutý predpokladaný účinok, môžu sa použiť noradrenalin a dopamín. Preto, že metoprolol je kompetitívny antagonist izoproterenolu, vysoké dávky tejto účinnej látky môžu zvrátiť mnoho účinkov nadmerných dávok metoprololu.

Hypotenzia, akútne zlyhanie srdca a šok sa má liečiť primeraným zväčšením objemu, injekciou glukagónu (50 µg/kg), ak je nevyhnutné, má byť nasledovaná intravenóznou infúziou glukagónu (2-5 mg/h).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: betablokátory , selektívne betablokátory

ATC kód: C07AB02

Mechanizmus účinku

Metoprolol je beta-1 selektívny blokátor adrenergných receptorov, t.j. inhibuje beta-1 receptory v dávkach podstatne nižších, ako je potrebné na blokádu beta-2 receptorov.

Metoprolol má minimálny stabilizujúci účinok na membránu a nevykazuje parciálnu agonistickú aktivitu (vnútornú sympatikomimetickú aktivitu).

Metoprolol znižuje alebo ruší agonistický účinok katecholamínov (ktoré sa uvoľňujú počas fyzického a psychického stresu) na srdce. Znamená to, že bežné zvýšenie srdcovej frekvencie, srdcového výdaja, kontraktility srdca a tlaku krvi navodené akútnym zvýšením katecholamínov sa zníži pod vplyvom metoprololu. Pri vysokých hladinách endogénnych katecholamínov (adrenalinu), metoprolol narušuje reguláciu tlaku krvi podstatne menej ako neselektívne betablokátory.

V prípade potreby je možné podať pacientom s príznakmi obštrukčného ochorenia pľúc metoprolol v kombinácii s beta-2 sympatomimetikom. V tejto kombinácii metoprolol podaný v terapeutických dávkach ovplyvňuje bronchodilatáciu navodenú beta-2 účinkom menej ako neselektívny betablokátor.

Metoprolol má v porovnaní s neselektívnymi betablokátormi menší vplyv na uvoľnenie inzulínu a metabolizmus cukrov.

Metoprolol menej ovplyvňuje odozvu kardiovaskulárneho systému na hypoglykémiu ako neselektívne

betablokátory.

V krátkodobých štúdiách sa ukázalo, že metoprolol môže spôsobovať mierne zvýšenie hladín triglyceridov a zníženie hladín voľných mastných kyselín v krvi. Opísali sa prípady mierneho zníženia frakcie lipoproteínov s vysokou denzitou (HDL), hoci menšieho stupňa ako po podaní neselektívnych betablokátorov. V jednej štúdii trvajúcej niekoľko rokov sa však potvrdilo významné zníženie hladín celkového cholesterolu v sére po liečbe metoprololom .

Počas liečby metoprololom zostáva kvalita života zachovaná alebo sa zlepšuje.

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

Vplyv na hypertenziu

Metoprolol znižuje zvýšený tlak krvi v stojí aj v polohe ležmo. Po začatí liečby metoprololom môže dôjsť ku krátkotrvajúcemu (niekoľko hodín) a klinicky nezávažnému vzostupu periférnej cievnej rezistencie. Počas dlhodobej liečby sa môže celková periférna cievna rezistencia znížiť v dôsledku ústupu hypertrofie v arteriálnom odporovom riečisku. Okrem toho sa zistilo, že dlhodobá antihypertenzná liečba metoprololom znižuje hypertrofiu ľavej komory a zlepšuje jej diastolickú funkciu a plnenie.

U mužov s miernou až stredne závažnou hypertenziou sa zistilo, že metoprolol znižuje riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenie najmä v dôsledku zníženia rizika náhleho kardiovaskulárneho úmrtia a riziko fatálneho a nefatálneho infarktu myokardu a náhlej cievnej mozgovej príhody.

Metoprolol znižuje uvoľňovanie renínu.

Vplyv na anginu pectoris

U pacientov s anginou pectoris sa zistilo, že metoprolol znižuje frekvenciu, trvanie a závažnosť atakov anginy pectoris a epizód bezpríznakovej ischémie a zvyšuje fyzickú výkonnosť pacienta.

Vplyv na srdcový rytmus

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

Vplyv na infarkt myokardu

U pacientov so supponovaným 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 duálnym mechanizmom: vagovým účinkom ktorý priaznivo ovplyvňuje elektrickú stabilitu srdca a priamym účinkom na srdce, ktorý priaznivo ovplyvňuje srdcovú kontraktilitu a 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 sa dokázalo, že metoprolol znižuje riziko nefatálneho reinfarktu myokardu.

Vplyv na srdcové ochorenia s palpitáciami

Metoprolol je vhodný na liečbu funkčných ochorení srdca s palpitáciami.

Vplyv na migrénu

Metoprolol je vhodný na profylaktickú liečbu migrény.

Účinok pri hypertyreóze:

Metoprolol znižuje klinickú manifestáciu hypertyreózy a teda môže byť podávaný ako doplnkový liek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbcia

Metoprolol sa úplne vstrebáva po perorálnom podaní. V rozsahu terapeutických dávok je plazmatická koncentrácia metoprololu lineárne závislá na podanej dávke. Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosahujú asi 1,5 až 2 hodiny po podaní (t_{max}). Hoci plazmatické koncentrácie vykazujú značné interindividuálne rozdiely, je individuálna reprodukovateľnosť dobrá. Biologická dostupnosť po jednorazovom perorálnom užití je asi 50 % (po opakovanom užití až 70 %), pretože metoprolol sa v pečeni intenzívne metabolizuje na biologicky inaktívne metabolity. Podanie počas jedla môže zvyšovať biologickú dostupnosť metoprololu o 20 až 40%.

Distribúcia

Metoprolol je rýchlo distribuovaný po dosiahnutí systémovej cirkulácie. Koncentrácie metoprololu v pľúcach, pečeni alebo obličkách sú podstatne vyššie ako v plazme. Metoprolol je stredne lipofilná látka, ktorá ľahko preniká do CNS. Vzhľadom k svojmu relatívne krátkemu polčasu sa metoprolol nehromadí v tele. Väzba metoprololu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 12%).

Distribučný objem metoprololu je približne 5,6 l / kg.

Metoprolol prechádza placentárnou bariérou, koncentrácia v pupočníkovej krvi a materskej venóznej krvi je približne rovnaká. Metoprolol sa vylučuje do materského mlieka, koncentrácia v materskom mlieku je asi 3-krát vyššia ako koncentrácia v plazme matky.

Biotransformácia

Metoprolol sa extenzívne metabolizuje enzýmami systému cytochrómu P450 v pečeni.

Oxidatívny metabolizmus metoprololu je pod genetickou kontrolou s významným príspevkom polymorfnej izoformy 2D6 (CYP2D6) cytochrómu P450. Prevalencia fenotypu pomalých metabolizérov (PM) preukazuje výrazné etnické odlišnosti. Približne 7% PM je zaznamenaných v kaukazskej populácii a menej ako 1% PM v ázijskej populácii.

CYP2D6 pomalí metabolizéri vykazujú niekoľkonásobne vyššie plazmatické koncentrácie metoprololu, predĺžený polčas a nižší perorálny klírens metoprololu než rýchli metabolizéri s normálnou aktivitou enzýmu CYP2D6. Žiadny z metabolitov metoprololu významne neprispieva k jeho beta-blokujúcemu účinku

Eliminácia

Viac ako 95 % podávaného množstva sa vylúči obličkami, z toho iba 3 % v nemetabolizovanej forme. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) metoprololu je v priemere 3,5 hodiny (s variabilitou 1 – 9 hodín). Celkový plazmatický klírens (Cl_p) je asi 1 l/min.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starých ľudí nedochádza v porovnaní s mladými ľuďmi k významným zmenám farmakokinetiky metoprololu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek nemá vplyv na biologickú dostupnosť a elimináciu metoprololu, ale eliminácia metabolitov metoprololu je znížená. Významná kumulácia metabolitov bola pozorovaná u pacientov s glomerulárnou filtračnou rýchlosťou (GFR) nižšou ako 5 ml/min, ale táto kumulácia nemá vplyv na zvýšenie beta-blokujúceho účinku metoprololu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vzhľadom na nízku väzbovosť metoprololu na plazmatické bielkoviny je jeho farmakokinetika len nevýznamne ovplyvnená poruchou funkcie pečene. U pacientov s ťažkou pečennou cirhózou a portokaválnou anastomózou môže byť zvýšená biologická dostupnosť metoprololu a znížený jeho klírens. Pacienti s portokaválnou anastomózou majú hodnotu celkového klírensu (Cl_p) približne 0,3 l/min a hodnotu plochy pod krivkou (AUC) až 6-krát väčšiu ako zdraví jedinci.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štvordňová skúška toxicity metoprololu u potkanov pri dávke 100 mg/kg perorálne nepreukázala žiadne patologické účinky.

Fetálna toxicita

Skúšky fetálnej toxicity u potkanov v dávke 100, resp. 250 mg/kg nepreukázali embryotoxické ani teratogénne pôsobenie metoprololu. Nebol ovplyvnený ani postnatálny vývoj mláďat.

Vplyv na fertilitu

Predklinická štúdia so samcami laboratórnych potkanov naznačila reverzibilné nežiaduce účinky niektorých betablokátorov vrátane metoprololu na spermatogenézu, zatiaľ čo iné predklinické štúdie nepreukázali žiaden účinok metoprololu na reprodukčné schopnosti samcov potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
metylovaný oxid kremičitý
koloidný oxid kremičitý
povidón K 25
sodná soľ karboxymetylškrobu
stearát vápenatý

6.2 Inkompatibility

Nie sú známe

6.3 Čas použiteľnosti

Vasocardin 50: 3 roky
Vasocardin 100: 3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v suchu, pri teplote 15 až 25 °C, chrániť pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vasocardin 50
blister (PVC fólia, hliníková fólia s potlačou), písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka

Veľkosť balenia:

20 tabliet (2 x 10 tabliet)
50 tabliet (5 x 10 tabliet)

Vasocardin 100

a/ blister (PVC fólia, hliníková fólia s tlačou), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

b/ sklenená liekovka (DZL 3), PE uzáver, etiketa, papierová, škatuľka, písomná informácia pre používateľa

c/ in bulk – PE vrece, plechová škatuľa, etiketa

Veľkosť balenia :

a/ 20 tabliet (2 x 10 tabliet)

50 tabliet (5 x 10 tabliet)

b/ 50 tabliet

c/ 13,5 kg = 27 000 tabliet

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 REGISTRÁCII

Zentiva a. s.
Einsteinova 24
85101 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Vasocardin 50: 41/0025/90-S

Vasocardin 100: 41/0378/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28.december 1990

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9.marec 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026