

sp.zn.: sukls126734/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

VASOCARDIN SR 200
tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metoprololi tartras 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.
Popis přípravku: krémové barvy, voskovité, ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

VASOCARDIN SR 200 je indikován k léčbě hypertenze, anginy pectoris, tachyarytmií (hlavně supraventrikulárních tachykardií, fibrilací síní), k udržovací léčbě po infarktu myokardu, léčbě funkčních srdečních poruch s palpitacemi, profylaxi migrény a léčbě hypertyreózy.

Děti a dospívající ve věku 6 – 18 let

Léčba hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být vždy individuální.

Doporučené dávkování u pacientů s hypertenzí je 100 až 200 mg jednou denně. Jestliže hypertenze nereaguje na tuto dávku, je možné dávku zvýšit nebo kombinovat léčbu s jinými antihypertenzivy. Dlouhodobá antihypertenzní léčba léčivou látkou metoprolol-tartarát v dávkovém rozmezí 100 až 200 mg denně snižuje riziko mortality, včetně rizika náhlé kardiovaskulární smrti, mozkové příhody a koronárních příhod u pacientů s hypertenzí.

Doporučené dávkování u pacientů s anginou pectoris je 100 až 200 mg jednou denně. Jestliže je to potřebné, je možné léčbu kombinovat s jinými antianginózními léky.

Doporučené dávkování při srdečních arytmiích je 100 až 200 mg jednou denně. Jestliže je to potřebné, je možné dávku zvýšit nebo přidat jiné antiarytmikum.

V rámci udržovací léčby po infarktu myokardu dlouhodobá léčba přípravkem VASOCARDIN SR 200 jednou denně snižuje riziko smrti (včetně náhlé smrti) a snižuje riziko reinfarktů (i u pacientů s diabetem).

Doporučené dávkování při funkčních srdečních poruchách s palpacemi je 100 mg denně ráno. Jestliže je to nezbytné, lze dávku zvýšit na 200 mg denně.

V rámci profylaxe migrény se doporučuje dávkování 100 až 200 mg jednou denně.

Doporučené dávkování při hypertyreóze je 150 až 200 mg jednou denně. Pokud lékař rozhodne o dávce 150 mg, je zapotřebí užít jiný léčivý přípravek. V případě potřeby je možné dávku zvýšit.

Pacientům s poruchou funkce ledvin, jaterní insuficiencí a u starších pacientů není potřebná úprava dávkování. Pacientům se závažnou poruchou funkce jater (cirhóza, porto-kavální anastomóza) je vhodné dávkování upravit.

Maximální denní dávka přípravku VASOCARDIN SR 200 je 400 mg.

Pediatrická populace

Doporučené úvodní dávkování u hypertenzních pacientů ≥ 6 let je 0,5 mg/kg přípravku (což odpovídá 0,48 metoprololi succinas na kg tělesné hmotnosti) jednou denně. Konečná dávka v miligramech musí být nejbližší aproximací vypočtené dávky v mg/kg. U pacientů, u kterých není dávka 0,5 mg/kg účinná, může být dávka zvýšena na 1,0 mg/kg (což odpovídá 0,95 mg metoprololi succinas na kg tělesné hmotnosti), s maximem 50 mg (což odpovídá 47,5 mg metoprololi succinas). U pacientů, u nichž není dávka 1,0 mg/kg účinná, může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 2,0 mg/kg (což odpovídá 1,9 mg metoprololi succinas na kg tělesné hmotnosti). Dávky vyšší než 200 mg (což odpovídá 190 mg metoprololi succinas) jednou denně nebyly u dětí a dospívajících studovány.

Bezpečnost a účinnost přípravku u dětí mladších 6 let nebyla dosud stanovena. Z toho důvodu není tento léčivý přípravek pro tuto věkovou skupinu doporučen.

Způsob podání

Léčivý přípravek je určen na podávání jednou denně, nejlépe ráno během jídla. Tablety je třeba užívat ve stejném čase, zapít vodou. Celé tablety nebo jejich půlky se nesmí rozkousat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Léčba verapamilem (zejména i.v.) – riziko asystolie, atrio-ventrikulární blokáda II. a III. stupně, sick sinus syndrom, nestabilní dekompenzovaná srdeční insuficience, významná bradykardie před začátkem léčby, těžká porucha periferního prokrvení spojená s bolestmi nebo s trofickými změnami, hypotenze, sinoatriální blok, kardiogenní šok, astma bronchiale a chronická obstrukční nemoc bronchopulmonální závažného stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza.

Léčivá látka metoprolol-tartarát se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, jestliže je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min, P-Q interval je delší než 0,24 sekundy nebo systolický krevní tlak nižší než 100 mm Hg.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při chronické obstrukční nemoci nebo astmatu může metoprolol-tartarát způsobit zvýšení odporu v dýchacích cestách (hlavně při dávkách nad 200 mg). Pacienti s bronchospastickými nemocemi by neměli užívat beta-

blokátory. Vzhledem na relativní beta-1 selektivitu se může metoprolol-tartarát použít s opatrností u pacientů, kteří nereagují na jiná antihypertenziva nebo je nesnášejí. Jelikož beta-1 selektivita není absolutní, měla by se současně podávat beta-2 stimulancia (ve formě tablet nebo aerosolu) a nejnižší možné dávky léčivé látky metoprolol-tartarát (do 200 mg). Nastane-li dušnost nebo bronchospasmus, je třeba aplikovat beta-2 stimulans a léčbu ukončit.

Při diabetu je nutné optimálně upravit antidiabetickou léčbu a upozornit diabetika na možnost maskování hypoglykémie, projevující se pouze zvýšeným pocením.

O léčbě léčivou látkou metoprolol-tartarát by měl být informován anesteziolog před operačním výkonem, aby zvolil anestetikum s nejmenšími projevy negativní inotropie.

Při feochromocytomu lze metoprolol-tartarát použít až po zahájení léčby alfa-blokátorem.

Zvýšená opatrnost je potřebná při podávání léčivé látky metoprolol-tartarát pacientům se srdečním selháním. Pacienti s tímto onemocněním by měli být přednostně léčeni pro srdeční selhání před i během léčby přípravkem VASOCARDIN SR 200. Beta-adrenergní blokáda přináší možné riziko dalšího snížení kontraktility myokardu a zhoršení srdečního selhání.

Velmi vzácně se může zhoršit už existující mírná porucha A-V vedení a může vést až k A-V blokádě vyššího stupně.

Poměr rizika a přínosu léčby je třeba zvážit též u pacientů s myasteniam gravis, s psoriázou a s depresivním onemocněním.

Metoprolol-tartarát může zhoršit příznaky závažné poruchy periferního prokrvení.

Léčba přípravkem VASOCARDIN SR 200 by se neměla přerušovat náhle, ale postupně v průběhu 10-14 dní. Během tohoto období by měli být sledováni zejména pacienti s ischemickou chorobou srdeční.

Anafylaktický šok má u pacientů léčených betablokátry těžší průběh. Pacientům s anamnézou závažné alergické reakce je možno podávat metoprolol-tartarát jen se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je nutná též u alergiků léčených vakcínami (desenzibilizační terapie).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užití léčivé látky metoprolol-tartarát a jiného antihypertenziva se může projevit výrazným snížením krevního tlaku (velká opatrnost je potřebná v kombinaci s prazosinem). Zvýšený lékařský dohled si vyžadují všichni pacienti, kteří současně užívají jiná léčiva s obsahem beta-1 sympatolytik (např. oční kapky) a ganglioplegik.

Vzhledem na možnost vzniku asystolie je současné užívání verapamilu kontraindikováno. Je nezbytné mít na zřeteli negativně inotropní a negativně chronotropní účinek léčivé látky metoprolol-tartarát v případech, kdy se užívá současně s blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a diltiazemu a/anebo antiarytmiky. Pacientům, kteří jsou léčeni beta-blokátory, by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem antagonistů kalcia verapamilového typu. Beta-blokátory mohou zvyšovat negativně inotropní a negativně dromotropní účinek antiarytmik chinidinového typu a amiodaronu. Při současném užívání se srdečními glykosidy může dojít k prohloubení negativně chronotropního účinku a k prodloužení A-V převodu.

Enzymatické inductory a enzymatické inhibitory mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace léčivé látky metoprolol-tartarát. Plazmatickou koncentraci léčivé látky metoprolol-tartarát snižuje rifampicin, může být zvýšena při současném podávání cimetidinu, chinidinu, alkoholu a hydralazinu a dále při současném podávání se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), tj. paroxetinem, fluoxetinem a sertralinem. (Při

současném požití alkoholu s léčivou látkou metoprolol-tartarát se zvyšuje hladina alkoholu v krvi a prodlužuje se jeho účinek).

Současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek beta-blokátorů.

Při současném užívání dalších antihypertenziv, tricyklických antidepresiv, barbiturátů nebo fenotiazinu dochází k prohloubení hypotenzního účinku.

Současné užívání sympatomimetik a xantinů vede ke vzájemné inhibici účinku.

Beta-blokátory mohou „rebound fenoménem“ zvýraznit hypertenzi, k níž může dojít po vysazení klonidinu. Několik dní před plánovaným ukončením léčby klonidinem je proto třeba nejdříve ukončit léčbu beta-blokátorem.

Nesteroidní antirevmatika snižují antihypertenzní účinek léčivé látky metoprolol-tartarát. Při současném užívání inhibitorů monoaminoxidázy se může zesílit hypotenzní účinek a vzniká též nebezpečí hypertenzní krize po skončení jejich užívání (asi po 14 dnech od ukončení léčby inhibitory MAO).

Dávkování perorálních antidiabetik u pacientů užívajících beta-blokátory musí být někdy upraveno. Užívání beta-blokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. Kombinace s antiarytmiky nebo anestetiky zhoršuje intrakardiální vedení.

V kombinaci s inhalačními anestetiky se zvyšuje kardiodepresivní účinek léčivé látky metoprolol-tartarát.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Léčivý přípravek by se neměl podávat v těhotenství. Přípravek VASOCARDIN SR 200 lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu.

Metoprolol-tartarát, tak jako všechny beta-blokátory, prochází placentární bariérou, snižuje placentární perfúzi, což může vést k retardaci nitroděložního růstu. Vzhledem k možnosti výskytu bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a útlumu dýchání u novorozence by měla být terapie léčivou látkou metoprolol-tartarát ukončena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Není-li toto opatření možné, je třeba novorozence 48-72 hodin po porodu pečlivě monitorovat.

Kojení

Metoprolol-tartarát se vylučuje do lidského mateřského mléka, proto je potřebné kojence pečlivě sledovat z hlediska možného beta-blokujícího efektu, případně přerušit kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může, zejména na počátku léčby, nepříznivě ovlivnit pozornost při řízení motorových vozidel a obsluze strojů. Mohou se objevit bolesti hlavy, únava a/nebo závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a přechodné.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky s uvedením četnosti výskytu – velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
--	--------------------------	-------------------------

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Maskování příznaků hypoglykémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Ospalost, nespavost
	Méně časté	Děsivé sny
	Vzácné	Deprese, poruchy soustředění
	Velmi vzácné	Nervozita, úzkost, poruchy paměti, zmatenost, halucinace
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, bolesti hlavy
	Vzácné	Parestezie
	Velmi vzácné	Poruchy chuti
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy zraku, suchost případně zánět spojivek
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinitus, hučení v uších
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie
	Vzácné	Palpitace, zhoršení kardiální dekompenzace, arytmie
Cévní poruchy	Vzácné	Ortostatická hypotenze, Raynaudův syndrom
	Velmi vzácné	Klaudikace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Námahová dušnost
	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení
	Vzácné	Průjem, dyspepsie
	Velmi vzácné	Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Alergické kožní projevy – kopřivkový ekzém a psoriatické vyrážky
	Velmi vzácné	Alopecie, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Křeče
	Velmi vzácné	Artralgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Vzácné	Sexuální poruchy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Vzácné	Edémy
Vyšetření	Vzácné	Nevýrazné zvýšení hladiny triglyceridů a cholesterolu
	Velmi vzácné	Zvyšování tělesné hmotnosti, abnormální jaterní testy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy: těžká hypotenze, sinusová bradykardie, AV-blok, selhání srdce, kardiogenní šok, zástava srdce, bronchospasmus, poruchy vědomí až kóma, nauzea, zvracení, cyanóza. První příznaky předávkování se mohou objevit 20 minut až 2 hodiny po užití léčivého přípravku. Současné požití alkoholu, jiných antihypertenziv, chinidinu nebo barbiturátů může zhoršovat celkový stav.

Terapie: Specifické antidotum není známo, léčba předávkování je symptomatická: vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Jestliže nastala těžká hypotenze, bradykardie a hrozí selhání srdce, podat intravenózně v 2-5minutových intervalech nebo jako kontinuální infúzi beta-1 sympatomimetikum (dobutamin), dokud se nedosáhne požadovaného účinku. Není-li k dispozici beta-1 sympatomimetikum, může se podat dopamin nebo intravenózně atropinsulfát. Pokud se nedosáhne požadovaného účinku, lze podat jiné sympatomimetikum, např. noradrenalin. Těž se může podat glukagon v dávce 1-10 mg. Někdy je třeba zavést kardiostimulátor. Na potlačení bronchospasmu je vhodné intravenózně podat beta-2 sympatomimetikum. Dávky léčiv potřebné k léčbě předávkování jsou mnohem vyšší než obvyklé terapeutické dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní, ATC kód: C07AB02

Mechanismus účinku

Metoprolol-tartarát je beta-1 selektivní blokátor adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Specificky blokuje účinek katecholaminů na úrovni adrenergních beta-1 receptorů. Stabilizuje membrány tím, že snižuje jejich elektrickou aktivitu. Snižuje rychlost vzestupu akčního potenciálu bez toho, že by ovlivnil trvání klidového potenciálu a depolarizace. Kardioselektivita léčivé látky metoprolol-tartarát je relativní, tzn. nespecifická, závisí od poměru afinity léčivé látky k oběma typům receptorů. Při dávkách nad 200 mg blokuje i beta-2 receptory. Snižuje spotřebu kyslíku v myokardu při různém stupni zátěže, a to má pozitivní vliv v dlouhodobé léčbě anginy pectoris (snížení počtu anginózních záchvatů). U hypertoniků snižuje systolický tlak krve, zejména po námaze, a zabraňuje vzniku reflexní ortostatické tachykardie. Snížení diastolického krevního tlaku nastává až po několika týdnech podávání. Metoprolol-tartarát snižuje plazmatickou reninovou aktivitu.

Pediatrická populace

Ve 4týdenní studii bylo u 144 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 16 let) s primární esenciální hypertenzí prokázáno, že podávání léčivé látky metoprolol-tartarát vedlo ke snížení systolického krevního tlaku o 5,2 mmHg při dávce metoprolol-tartarátu 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), o 7,7 mmHg při dávce 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) a o 6,3 mmHg při dávce 2,0 mg/kg ($p=0,049$), s maximální dávkou 200 mg/den, ve srovnání s placebem, kde došlo ke snížení systolického krevního tlaku o 1,9 mmHg. Diastolický krevní tlak poklesl o 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) a o 2,1 mmHg, v uvedeném pořadí. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve snížení krevního tlaku v závislosti na věku, stupni hypertenze nebo rase.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po orálním užití se léčivou látkou metoprolol-tartarát z gastrointestinálního systému rychle a téměř úplně vstřebává. Biologická dostupnost po jednorázovém orálním užití je asi 50 % (po opakovaném užití až 70 %), poněvadž metoprolol-tartarát se v játrech intenzivně metabolizuje na biologicky inaktivní metabolity. Maximální plazmatická koncentrace se dosahuje za 1-2 hodiny po perorálním užití. Vazba léčivé látky metoprolol-tartarát na plazmatické bílkoviny je asi 5 až 10 %. Plazmatický poločas je 3-4 hodiny a během léčby se nemění.

Podání léčivé látky metoprolol-tartarát v lékové formě SR má za následek postupné uvolňování účinné látky a snížení hodnoty C_{max} . V porovnání s neretardovanou tabletou je absorpční fáze prodloužena, a tím též délka doby účinku. Tyto faktory mohou vést k lepší toleranci podané dávky a vyšší selektivitě beta-1 účinku.

Distribuce

Metoprolol-tartarát prochází placentární bariérou a proniká do mateřského mléka.

Eliminace

Více než 95 % podávaného množství se vyloučí ledvinami, z toho jen 3 % v nemetabolizované formě. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) léčivé látky metoprolol-tartarát je v průměru 3,5 hodiny (s variabilitou 1-9 hodin). Celková plazmatická clearance (Clp) je asi 1 l/min.

Farmakokinetické vztahy

U starších jedinců nedochází v porovnání s mladými osobami k významným změnám farmakokinetiky léčivé látky metoprolol-tartarát. Porucha funkce ledvin nemá vliv na biologickou dostupnost léčivé látky metoprolol-tartarát nebo na rychlost jeho eliminace. Eliminace jeho metabolitů je však zpomalena. Významná kumulace metabolitů byla pozorována u pacientů s glomerulární filtrační rychlostí (GFR) nižší než 5 ml/min, ale tato kumulace nemá vliv na účinek léčivé látky metoprolol-tartarát.

Vlivem nízké vazební kapacity léčivé látky metoprolol-tartarát na plazmatické bílkoviny je jeho farmakokinetika jen nevýznamně ovlivněna poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou může být zvýšena biologická dostupnost léčivé látky metoprolol-tartarát a snížena jeho clearance. Pacienti s portokavální anastomózou mají hodnotu Clp asi 0,3 l/min a hodnotu AUC až 6x vyšší než zdraví jedinci.

Farmakokinetický profil léčivé látky metoprolol-tartarát u pediatrických hypertenzních pacientů ve věku 6 – 17 let je podobný profilu popsanému výše u dospělých. Zdánlivá perorální clearance léčivé látky metoprolol-tartarát (CL/F) stoupá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Čtyřdenní zkouška toxicity léčivé látky metoprolol-tartarát u potkanů při dávce 100 mg/kg perorálně neprokázala žádné patologické účinky.

Zkoušky fetální toxicity u potkanů v dávce 100, resp. 250 mg/kg neprokázaly embryotoxické ani teratogenní působení léčivé látky metoprolol-tartarát. Nebyl ovlivněn ani postnatální vývoj mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol-díbehenát, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, povidon 25, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, hydrogenovaný bavlníkový olej

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl léčivý přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

a) PVC//Al blistr, papírová krabička

b) HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, papírová krabička

Velikost balení:

30 (60, 100) tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda GmbH,
Byk-Gulden Str 2
78467 Konstanz
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/231/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 9. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 8.4.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8.4.2015