

sp.zn. sukls274221/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaloc ZOK 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 47,5 mg metoprolol- sukcinátu (odp. 50 mg metoprolol - tartarátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety o průměru 9 mm s půlicí rýhou na jedné straně a na druhé s vyraženým „A“ nad „mO“. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba hypertenze - snížení krevního tlaku, snížení rizika kardiovaskulární mortality (včetně náhlé smrti) a kardiovaskulární morbidity.

Léčba anginy pectoris.

Léčba stabilizované chronické symptomatické srdeční insuficience mírného až těžkého stupně spolu s ACE inhibitory, diuretiky a popř. digoxinem (další viz bod 5.1).

Léčba poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii.

Udržovací léčba po infarktu myokardu.

Léčba funkčních srdečních poruch s palpitacemi.

Profylaxe migrény.

Přípravek je určen k léčbě pacientů s hypertenzí ve věku ≥ 6 let.

Pediatrická populace

Děti a dospívající ve věku 6-18 let

Léčba hypertenze.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Doporučené dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí je 50 mg jednou denně. Pokud hypertenze dobře nereaguje na tuto dávku, lze dávku zvýšit až na 100-200 mg jednou denně nebo kombinovat léčbu s jinými antihypertenzivy.

Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávkování 100 až 200 mg denně snižuje riziko mortality, včetně rizika náhlé kardiovaskulární smrti, cévní mozkové příhody a koronárních příhod u pacientů s hypertenzí.

Angina pectoris

Doporučené dávkování je 100-200 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze Betaloc ZOK kombinovat s jinými antianginózními léčivy.

Chronické srdeční selhání

Dávku přípravku Betaloc ZOK u pacientů s chronickým srdečním selháním stabilizovaných na základní léčbě je třeba nastavit individuálně. Doporučená počáteční dávka přípravku po dobu prvních dvou týdnů je 25 mg jednou denně. U pacientů třídy III-IV podle NYHA se doporučuje počáteční dávka 12,5 mg jednou denně po dobu prvního týdne. Doporučuje se dávku vždy po 14 dnech zvýšit na dvojnásobnou až na cílovou dávku 200 mg jednou denně (nebo nižší maximálně tolerovanou dávku). Cílem dlouhodobé léčby je podávání dávky 200 mg jednou denně (nebo nižší maximální tolerované dávky).

V každém kroku titrace dávky je nutné pacienta pečlivě sledovat s ohledem na toleranci dávky.

V případě vývoje hypotenze je někdy nutné snížit dávku současně podávaných léčiv.

Úvodní hypotenze po zvýšení dávky neznamená, že pacient již tuto dávku nebude tolerovat při chronickém podávání, ale je nutné pacienta stabilizovat na nižší dávce.

Srdeční arytmie

Doporučené dávkování je 100-200 mg jednou denně.

Udržovací léčba po infarktu myokardu

Dlouhodobá perorální léčba metoprololem v dávce 200 mg jednou denně snižuje riziko smrti (včetně náhlé smrti) a snižuje riziko reinfarktů (též u pacientů s diabetes mellitus).

Funkční srdeční poruchy s palpitacemi

Doporučené dávkování je 100 mg jednou denně. Pokud je potřeba, lze dávku zvýšit na 200 mg.

Profylaxe migrény

Doporučené dávkování je 100-200 mg jednou denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s hepatální insuficiencí není obvykle nutné upravovat doporučené dávkování. Úprava dávkování (snížení dávky metoprololu) je však vhodná u pacientů s velmi závažnou poruchou funkce jater (např. u pacientů se závažnou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pediatriká populace

Doporučená počáteční dávka u pacientů s hypertenzí ve věku od 6 let je 0,5 mg/kg přípravku Betaloc ZOK (0,48 mg/kg metoprolol sukcinátu) jednou denně. Dávka v miligramech by měla být nejbližší dostupnou dávkou k dávce vypočtené v mg/kg. U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 0,5 mg/kg, může být dávka zvýšena na 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol sukcinátu), ale ne více než 50 mg (47,5 mg metoprolol sukcinátu).

U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 1,0 mg/kg, může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg metoprolol sukcinátu). Dávky vyšší než 200 mg (190 mg metoprolol sukcinátu) jednou denně nebyly u dětí a dospívajících studovány.

Účinnost a bezpečnost použití u dětí do 6 let nebyla studována. Z tohoto důvodu se použití přípravku Betaloc ZOK u této věkové kategorie nedoporučuje.

Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc ZOK je 400 mg.

Způsob podání

Perorální podání.

Betaloc ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné betablokátory.

A-V blok druhého a třetího stupně, akutní srdeční selhání (plicní edém, snížená perfúze nebo hypotenze), trvalá nebo intermitentní léčba agonisty beta receptorů pro zvýšení stažlivosti myokardu, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrom (pokud není voperován kardiostimulátor), sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza.

Metoprolol nesmí být podáván pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientům, kteří jsou léčeni betablokátory, by neměly být současně podávány intravenózně léky s obsahem blokátorů kalciového kanálu verapamilového typu.

Při léčbě pacientů s astmatem nebo CHOPN (v případech, kdy jiná vhodná léčiva nejsou dobře tolerována nebo jsou málo účinná) by měla být současně podávána beta₂-sympatomimetika (ve formě tablet nebo aerosolu). Když je zahájena léčba metoprololem, může se ukázat jako nutné zvýšit dávku beta₂-sympatomimetika. Riziko interference přípravku Betaloc ZOK s beta₂-receptory je ve srovnání s konvenční lékovou formou s obsahem metoprololu menší.

V průběhu léčby přípravkem Betaloc ZOK je riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie nižší ve srovnání s konvenční lékovou formou a mnohem nižší než u neselektivních betablokátorů.

Pacienti léčení pro srdeční selhání by měli být léčení pro tuto chorobu před zahájením léčby přípravkem Betaloc ZOK i v průběhu této léčby.

Velmi vzácně se může zhoršit již existující mírná porucha A-V vedení a může vést až k A-V blokádě vyššího stupně. Přípravek může být podáván pacientům s A-V blokem prvního stupně jen se zvýšenou opatrností.

Betaloc ZOK může v důsledku svého antihypertenzního účinku zhoršovat symptomy poruch periferního prokrvení.

Pokud je Betaloc ZOK podáván pacientům s feochromocytomem, musí být současně podáváno též alfa-sympatolytikum.

Léčba přípravkem Betaloc ZOK by se neměla přerušovat náhle. Pokud je třeba léčbu přerušit a je-li to možné, postupně ji vysazujeme v průběhu nejméně dvou týdnů. V každém kroku se dávka snižuje na poloviční a v posledním kroku se podává dávka 12,5 mg jednou denně po dobu alespoň 4 dnů před vysazením přípravku. V průběhu tohoto období by měli být zvláště pečlivě sledováni pacienti s ischemickou chorobou srdeční. Riziko koronární příhody, včetně náhlé smrti, může být v průběhu přerušování léčby betablokátorem zvýšeno. Zvýšená opatrnost je nutná zejména u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris.

Před podáním celkové anestezie musí být lékař-anesteziolog informován o tom, že pacient užívá Betaloc ZOK. Nedoporučuje se přerušovat léčbu přípravkem Betaloc ZOK po dobu operace. Akutní zahájení léčby metoprololem ve vysokých dávkách u pacientů, kteří jsou indikováni k nekardiologickému chirurgickému zákroku by mělo být vyloučeno, neboť bylo spojeno s bradykardií, hypotenzí a cévními mozkovými příhodami, včetně fatálních případů, u pacientů s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Anafylaktický šok má u pacientů léčených betablokátory těžší průběh.

Pacientům s anamnézou těžké alergické reakce je možno podávat metoprolol jen se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je též nutná u alergiků léčených vakcínami (desenzibilizační terapie).

Pacienti s lupénkou, s myasteniou gravis nebo depresivním onemocněním v anamnéze by měli být léčení metoprololem jen po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěchu z léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvýšený lékařský dohled vyžadují všichni pacienti, kteří užívají současně jiná léčiva s obsahem beta1-sympatolytik (např. oční kapky) a ganglioplegik. Současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) se nedoporučuje pro nebezpečí zesílení hypotenzivního účinku metoprololu, a rovněž pro riziko vzniku hypertenzní krize, ke které může dojít až do 14 dnů po vysazení IMAO.

Betablokátory mohou zvýraznit „rebound“ hypertenzi, ke které může dojít po vysazení klonidinu. Při plánovaném přerušení léčby klonidinem je nezbytné vysadit léčbu betablokátozem několik dní před očekávaným vysazením klonidinu.

Je třeba mít na zřeteli negativně inotropní a negativně chronotropní účinek metoprololu v případech, kdy je užíván současně s blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a diltiazemu a/nebo antiarytmiky. Pacientům, kteří jsou léčeni betablokátory, by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem antagonistů kalcia verapamilového typu. Betablokátory 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 vedení.

Kardiodepresivní účinek metoprololu se zvyšuje v kombinaci s inhalačními anestetiky.

Metoprolol je metabolickým substrátem pro izoenzymy CYP2D6 cytochromu P450. Léčiva, která působí jako enzymové induktory a enzymové inhibitory, mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace metoprololu. Plazmatická koncentrace metoprololu může být zvýšena při současném podávání látek metabolizovaných CYP2D6, tj. antiarytmik, antihistaminik, antagonistů H₂ receptorů, antidepressiv, antipsychotik a inhibitorů cyklooxygenázy-2. Plazmatická koncentrace metoprololu je snižována rifampicinem a může být zvýšena při současném pití alkoholu a podávání hydralazinu.

Současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat antihypertenzní účinek betablokátorů.

Při současném užívání s dalšími antihypertenzívy, tricyklickými antidepressivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenzivního účinku.

Současné užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku.

Dávkování perorálních antidiabetik u pacientů užívajících betablokátory musí být někdy upraveno. Užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podobně jako jiná léčiva by také metoprolol neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Betablokátory obecně snižují placentární perfúzi, což bylo spojeno se zpomalením intrauterinního růstu, nitroděložním úmrtím, potratem a předčasným porodem. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. Podobně jako jiné betablokátory může metoprolol vyvolávat např. bradykardii a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Vzhledem k možnosti výskytu bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a útlumu dýchání u novorozenců by měla být terapie metoprololem ukončena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud toto opatření není možné, je nutno pečlivě sledovat novorozence 48-72 hodin po porodu.

Kojení

Množství metoprololu, které se vylučuje do mateřského mléka, se zdá být zanedbatelné s ohledem na jeho betasympatolytický účinek u kojence, pokud je metoprolol podáván v doporučených

terapeutických dávkách. Kojence je třeba pečlivě sledovat z hlediska možného betasympatolytického účinku.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování. Občas se může objevit závrať a únava.

4.8. Nežádoucí účinky

Betaloc ZOK je dobře tolerován a nežádoucí účinky jsou obecně mírné a reverzibilní. V mnoha registrovaných případech nebyl zjištěn kauzální vztah k léčbě metoprololem. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté (1/10), časté (1/100 až < 1/10), méně časté (1/1000 až < 1/100), vzácné (1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (1/10000).

Srdeční poruchy

Časté - bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace.

Méně časté - přechodné zhoršení symptomů srdečního selhání, kardiogenní šok u pacientů s akutním infarktem myokardu*, A-V blok 1. stupně, edémy a bolest v epigastriu/dolní části hrudníku. Vzácné - poruchy srdečního vedení, srdeční arytmie.

Velmi vzácné - gangréna u pacientů s již existující těžkou poruchou periferního prokrvení.

* Ve studii se 46000 pacienty s akutním infarktem myokardu byla zjištěna o 0,4 % vyšší frekvence ve srovnání s placebem. V podskupině pacientů s nízkým indexem rizika šoku byla frekvence kardiogenního šoku ve skupině s metoprololem 2,3 %, zatímco ve skupině s placebem 1,9 %. Index rizika šoku byl odvozen od absolutního rizika šoku u jednotlivých pacientů na podkladě věku, pohlaví, časového odstupu, třídy podle Killipa, krevního tlaku, srdeční frekvence, abnormalit EKG a hypertenze v anamnéze. Skupina pacientů s nízkým indexem rizika šoku odpovídá pacientům, u kterých se metoprolol doporučuje k použití při akutním infarktu myokardu.

Poruchy nervového systému

Velmi časté - únava.

Časté - závratě a bolest hlavy.

Méně časté - parestézie, svalové křeče.

Gastrointestinální poruchy

Časté - nauzea, bolest břicha, průjem, obstipace.

Méně časté - vomitus.

Vzácné - sucho v ústech.

Velmi vzácné - dysgeusie.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné - trombocytopenie.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné - abnormální funkční jaterní testy.

Velmi vzácné – hepatitida.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté - nárůst tělesné hmotnosti.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné – bolesti kloubů.

Psychiatrické poruchy

Méně časté - deprese, poruchy soustředění, ospalost nebo naopak nespavost, nepříjemné noční sny.
Vzácné - nervozita, úzkost, impotence a sexuální poruchy.
Velmi vzácné - amnézie/poruchy paměti, zmatenost, halucinace.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté - dyspnoe při námaze.
Méně časté - bronchospasmus.
Vzácné - rinitida.

Poruchy oka

Vzácné - poruchy vidění, sucho v očích nebo podráždění očí, konjunktivitida.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné - tinnitus.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté - rash (ve formě psoriasiformní vyrážky a dystrofických kožních lézí), hyperhidróza.
Vzácné - alopecie.
Velmi vzácné - fotosenzitivita a zhoršení psoriázy.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9. Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování mohou zahrnovat hypotenzi, srdeční selhání, bradykardii a bradyarytmii, poruchy srdečního vedení a bronchospasmus.

Léčba předávkování

Léčbu předávkování je nutné vést na pracovišti adekvátně vybaveném pro poskytnutí podpůrných opatření, monitorování a dohled nad pacientem.

Pokud je to vhodné, provede se výplach žaludku a/nebo se podá aktivní uhlí.

K léčbě bradykardie a poruch srdečního vedení by měl být k dispozici atropin, stimulancia adrenergního systému nebo kardiostimulátor.

Hypotenzi, akutní srdeční selhání a šok je nutné léčit podáním vhodných objemových expanderů, injekčním podáním glukagonu (pokud je to nezbytné, dalším podáváním glukagonu v infuzi), intravenózním podáním stimulantů adrenergního systému jako je dobutamin, a pokud je přítomna vazodilatace, podáním alfa₁-agonistů. Prospěšné může být i intravenózní podání Ca²⁺.

Bronchospasmus lze obvykle korigovat podáním bronchodilatancií

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní
ATC kód: C07AB02

Selektivní betablokátor

Metoprolol je kardioselektivní betablokátor, tj. blokuje beta₁-receptory v myokardu při řádově nižších dávkách než je potřebné k blokadě beta₂-receptorů. Metoprolol má nevýznamný membrány stabilizující účinek a nemá částečně agonistické vlastnosti (vnitřní sympatomimetickou aktivitu).

Metoprolol snižuje nebo inhibuje agonistický účinek katecholaminů na srdce (uvolňovaných při zátěži nebo stresu). To znamená, že obvyklý vzestup tepové frekvence, srdečního výkonu, stažlivosti srdce a krevního tlaku po akutním vzestupu koncentrace katecholaminů, je metoprololem snižován. V případě vysokých koncentrací endogenního adrenalinu má metoprolol menší vliv na krevní tlak než neselektivní betablokátory.

Pokud je to nevyhnutelné, lze podat Betaloc ZOK v kombinaci s beta₂-sympatomimetiky u pacientů s příznaky CHOPN. Betaloc ZOK v terapeutických dávkách přitom ve srovnání s neselektivními betablokátory méně interferuje s bronchodilatačním účinkem vyvolaným beta₂-sympatomimetiky.

Klinicky je beta₁-selektivita metoprololu v přípravku Betaloc ZOK vyšší ve srovnání s konvenčními tabletami s metoprololem. Potenciální riziko nežádoucích účinků spojených s kolísáním plazmatických koncentrací, např. bradykardie a únava nohou, je sníženo.

Betaloc ZOK interferuje méně s uvolňováním inzulínu, metabolismem cukrů a kardiovaskulární odpovědí na hypoglykémii ve srovnání s neselektivními betablokátory.

Krátkodobé studie prokázaly, že Betaloc ZOK může vyvolat mírný vzestup plazmatické koncentrace triglyceridů a pokles koncentrace volných mastných kyselin. V některých případech byl pozorován mírný pokles HDL cholesterolu, avšak menší než při podání neselektivních betablokátorů. Ve studii s metoprololem, která trvala několik let, bylo pozorováno významné snížení plazmatické koncentrace celkového cholesterolu.

Účinek na hypertenzi

Betaloc ZOK snižuje zvýšený krevní tlak v poloze vleže i vstoje. Při zahájení léčby metoprololem může být pozorován krátkodobý (několik hodin) a klinicky nevýznamný vzestup periferní cévní rezistence. V průběhu dlouhodobé léčby může být celková periferní rezistence snížena jako důsledek příznivého vlivu na hypertrofii rezistenčních artérií. Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem snižuje též hypertrofii levé komory, zlepšuje její diastolickou funkci a plnicí tlaky.

Podávání přípravku Betaloc ZOK bylo sledováno v klinické studii kontrolované placebem u 144 pediatrických pacientů (6-16 let) s esenciální hypertenzí po dobu 4 týdnů. Systolický krevní tlak se snížil při dávkách 1,0 a 2,0 mg/kg o 4–6 mm Hg po korekci na placebo. Diastolický krevní tlak se snížil při dávce 2,0 mg/kg o 5 mm Hg po korekci na placebo a bylo pozorováno snížení diastolického krevního tlaku v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 0,2; 1,0 a 2,0 mg/kg. Snížení tlaku nebylo závislé na věku, rase nebo fyzické vyspělosti dětí a mladistvých podle Tannera.

U mužů s mírnou až středně těžkou hypertenzí snižuje metoprolol riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění především snížením rizika náhlé smrti, rizika fatálních a nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod.

Účinek na anginu pectoris

U pacientů s anginou pectoris metoprolol snižuje frekvenci, dobu trvání a závažnost anginózních záchvatů a němých ischemických příhod a zvyšuje fyzickou výkonnost.

Účinek na chronické srdeční selhání

Bylo prokázáno, že u pacientů s příznaky srdečního selhání (NYHA II-IV) a sníženou ejekční frakcí (0,40) vede podávání přípravku Betaloc ZOK k prodloužení doby přežívání a snížení počtu rehospitalizací v důsledku zhoršení srdečního selhání. Podávání přípravku Betaloc ZOK zvyšuje ejekční frakci, snižuje objem levé srdeční komory na konci systoly i diastoly, zlepšuje třídu NYHA a zlepšuje kvalitu života.

Ve studii MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) snížil metoprolol, který byl podáván spolu se standardní léčbou ACE inhibitory a diuretiky pacientům se sníženou ejekční frakcí levé komory a symptomy mírného až těžkého srdečního selhání:

- Mortalitu z jakékoliv příčiny o 34 % ($p = 0,0062$ (po adjustaci), $p = 0,00009$ (nominálně))
- Kombinovaný cílový parametr mortalita z jakékoliv příčiny a hospitalizace v důsledku zhoršení srdečního selhání (čas do první události) o 31 % ($p = 0,00001$)
- Kombinovaný léčebný cíl smrt a transplantace srdce (čas do první události) o 32 % ($p = 0,0002$)
- Kardiovaskulární smrt o 38 % ($p = 0,00003$)
- Náhrou smrt o 41 % ($p = 0,0002$)
- Smrt následkem zhoršení srdečního selhání o 49 % ($p = 0,0023$)
- Celkový výskyt srdeční smrti a nefatálních akutních infarktů myokardu o 39 % ($p = 0,00001$)
- Kombinovaný cílový parametr mortality z jakékoliv příčiny, hospitalizace v důsledku zhoršení srdečního selhání a přijetí na akutní jednotku v důsledku zhoršení srdečního selhání (čas do první události) o 32 % ($p = 0,00001$)
- Počet hospitalizací v důsledku zhoršení srdečního selhání o 30 % a počet hospitalizací z kardiovaskulárních příčin o 15 % ($p = 0,0003$)

Účinek na srdeční akci

Metoprolol má příznivý vliv na srdeční akci zejména u supraventrikulárních tachykardií nebo atriálních fibrilací a v případě ventrikulárních extrasystol.

Účinek na infarkt myokardu

U pacientů se suspektním nebo potvrzeným infarktem myokardu snižuje metoprolol mortalitu, především snížením rizika náhlé smrti. Je to alespoň z části důsledek preventivního působení metoprololu na vznik komorové fibrilace. Tento příznivý antifibrilační účinek má dvojí vysvětlení: vagový účinek na elektrickou stabilitu myokardu a přímý účinek na receptory sympatiku ovlivňující kontraktilitu, tepovou frekvenci a krevní tlak. Jak časná, tak pozdní intervence vede ke snížení mortality u pacientů s dřívějším kardiovaskulárním onemocněním a s diabetem. Metoprolol snižuje také riziko nefatálních reinfarktů myokardu.

Účinek na poruchy srdce doprovázené palpitacemi

Betaloc ZOK je vhodný k léčbě funkčních srdečních poruch doprovázených palpitacemi.

Účinek na migrénu

Betaloc ZOK je vhodným léčivem k profylaktické léčbě migrény.

Pediatriká populace

Ve 4týdenní klinické studii u 144 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 16 let) s esenciální hypertenzí bylo prokázáno, že Betaloc ZOK v dávce 0,2 mg/kg snižuje systolický krevní tlak o 5,2 mm Hg ($p = 0,145$), v dávce 1,0 mg/kg o 7,7 mmHg ($p = 0,027$) a v dávce 2,0 mg/kg o 6,3 mm Hg ($p = 0,049$) s maximem při 200 mg/den ve srovnání s 1,9 mm Hg pro placebo. U diastolického krevního tlaku dosáhlo toto snížení 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$), resp. 2,1 mm Hg. Nebyly zjištěny zjevné rozdíly ve snížení krevního tlaku na podkladě věku, fyzické vyspělosti podle Tannera nebo rasy.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Metoprolol se po perorálním podání v lékové formě Betaloc ZOK úplně absorbuje. Vlivem významného efektu prvního průchodu játry je systémová dostupnost metoprololu po jednorázovém podání asi 50 %. Biologická dostupnost je ve srovnání s konvenční lékovou formou (tableta) snížena o 20-30 %. Bylo zjištěno, že tento rozdíl nemá vliv na klinickou účinnost, protože plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) je v obou případech shodná. Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 5-10 %.

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropellet s jantaranem metoprololu. Každá mikropelleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování.

Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropellety se dispergují v gastrointestinálním traktu a uvolňují léčivou látku po dobu asi 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plazmatických koncentrací metoprololu po dobu 24 hodin (na rozdíl od konvenčních tablet s metoprololem). Rychlost uvolňování léčivé látky není závislá na fyziologických vlivech jako je pH a peristaltika.

Biotransformace a eliminace

Metoprolol je metabolizován oxidací v játrech, převážně izoenzymy CYP2D6. Byly identifikovány tři hlavní metabolity. Žádný z nich nemá klinicky významný betasympatolytický účinek. Více než 95 % podané dávky se vylučuje močí. Asi 5 % podané dávky se vylučuje močí v nezměněné formě. V ojedinělých případech dosahuje tato hodnota až 30 %. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) metoprololu je v průměru 3,5 hodiny (s variabilitou 1 až 9 hodin). Celková plazmatická clearance (Cl_p) je asi 1 l/min.

U starších lidí nedochází ve srovnání s mladými lidmi k významným změnám farmakokinetiky metoprololu.

Poškozená funkce ledvin nemá vliv na biologickou dostupnost metoprololu nebo na rychlost jeho eliminace. Eliminace jeho metabolitů je zpomalena. Významná kumulace metabolitů byla pozorována u pacientů s glomerulární filtrační rychlostí (GFR) menší než 5 ml/min, ale tato kumulace nemá vliv na účinek metoprololu.

U pacientů s těžkou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou může být zvýšena biologická dostupnost metoprololu a snížena jeho clearance. Pacienti s portokavální anastomózou mají hodnotu Cl_p asi 0,3 l/min a hodnotu AUC až šestkrát větší než zdraví jedinci.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil metoprololu u pacientů s hypertenzí ve věku 6-17 let je podobný farmakokinetice popsané u dospělých pacientů. Zdánlivá perorální clearance metoprololu (CL/F) vzrůstá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost metoprololu je ověřena dlouhodobými klinickými zkušenostmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Ethylcelulosa, hyprolosa, hydroxypropylmethylcelulosa, mikrokrytalická celulosa, syntetický tvrdý parafin, makrogol 6000, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, oxid titaničitý (E171).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

bílá HDPE lahvička s uzávěrem z bílého PP, krabička.

30 potahovaných tablet v jednom balení (lahvičce) nebo 120 potahovaných tablet (4 lahvičky po 30 tabletách) .

Upozornění:

Text na lahvičce je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.

8. Via Matteo Civitali 1, 20148 Milano, Itálie

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/628/00-C/PI/051/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 5. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Česká republika/Státní ústav pro kontrolu léčiv www.sukl.cz