

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lokren 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje betaxololi hydrochloridum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s půlicí rýhou na jedné straně a vytlačeným kódem „KE 20“ na straně druhé.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba arteriální hypertenze.

Profylaktická léčba stabilní námahové anginy pectoris.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Arteriální hypertenze:

Obvyklá dávka je 20 mg jednou denně.

Stabilní námahová angina pectoris:

Obvyklá dávka je jedna tableta (20 mg) jednou denně. U některých pacientů (např. u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí) je vhodné začít léčbu nižší dávkou 10 mg/den. V některých případech je nutno zvýšit denní dávku až na 40 mg.

Podání a složení potravy neovlivňuje biologickou dostupnost betaxololu. Kalendářní balení zlepšuje spolupráci pacienta omezením rizika, že si pacient zapomene vzít lék.

Dávkování u pacientů s jaterním nebo renálním selháním:

- U pacientů s renálním selháním (clearance kreatininu do 20 ml/min) není třeba upravovat denní dávku, ale doporučuje se klinické sledování na začátku léčby, dokud není dosaženo vyrovnaných plasmatických hladin léku (v průměru za 4 dny).
- U pacientů v dialyzačním programu (hemodialýza nebo peritoneální dialýza) je doporučená denní dávka na začátku léčby 10 mg/den bez ohledu na frekvenci a dobu dialýzy.
- U pacientů s jaterním selháním není třeba upravovat dávku. Doporučuje se pečlivé klinické sledování na začátku léčby.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost betaxololu u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Proto se použití přípravku Lokren u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Lokren 20 mg se užívá vždy ve stejnou denní dobu, nejlépe ráno.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká forma bronchiálního astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci,
- dekompenzované srdeční selhání,
- kardiogenní šok,
- atrioventrikulární blok II. a III. stupně, pokud není zaveden pacemaker,
- Prinzmetalova (variantní) angina pectoris (v čisté formě a s monoterapií),
- sinoatriální dysfunkce včetně sinoatriální blokády,
- závažná bradykardie (<45-50 tepů/min),
- těžké formy Raynaudova syndromu a onemocnění periferních tepen,
- neléčený feochromocytom,
- hypotenze,
- anafylaktická reakce v anamnéze,
- metabolická acidóza,
- kombinace s floktafeninem (viz bod 4.5),
- kombinace se sultopridem (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba nesmí být u pacientů se stabilní anginou pectoris nikdy náhle přerušena: mohlo by to mít za následek závažné poruchy srdečního rytmu, infarkt myokardu nebo náhlou smrt.

Přerušeni léčby

Léčba by neměla být náhle přerušena, zvláště u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Dávky musí být snižovány postupně, během jednoho nebo dvou týdnů. Pokud je třeba, zahajuje se současně se snižováním dávky přípravku Lokren náhradní terapie jiným antianginózním přípravkem, aby se zabránilo jakémukoli zhoršení anginy pectoris.

Astma a chronická obstrukční plicní nemoc

Betablokátory mohou být podávány pouze pacientům s mírnými formami těchto onemocnění, přičemž je vybrán selektivní betablokátor, který se zpočátku používá v nízké dávce. Před zahájením léčby se doporučuje provést testy funkce plic.

Pokud během léčby dojde k astmatickému záchvatu, lze použít bronchodilatátor beta-2-agonista.

Srdeční selhání

U pacientů s kompenzovaným srdečním selháním může být betaxolol v případě nutnosti podáván v postupně se zvyšujících dávkách. Na začátku léčby je vhodné použít velmi nízké dávky. Je nutná přísná kontrola stavu nemocného.

- Bradykardie
Dávka musí být snížena, pokud u pacientů klesne klidová srdeční frekvence pod 50-55 tepů za minutu a objeví se symptomy bradykardie.
- Atrioventrikulární blok I. stupně
Vzhledem k negativně dromotropnímu efektu betablokátorů by betaxolol měl být podáván nemocným s AV blokádou I. stupně s opatrností.
- Prinzmetalova (variantní) angina pectoris
Počet a trvání anginózních záchvatů může být zvýšen betablokátorů u pacientů s Prinzmetalovou formou anginy pectoris. Kardioselektivní betablokátorů mohou být užity u lehkých forem a u smíšených forem a za situace, kdy je současně podávána vasodilatační látka.
- Onemocnění periferních tepen
Betablokátorů mohou vést ke zhoršení onemocnění u pacientů s postižením periferních tepen (Raynaudův syndrom, Raynaudova nemoc, vaskulitida nebo chronická ischemická choroba dolních končetin).
- Feochromocytom
Použití betablokátorů v léčbě sekundární hypertenze způsobené léčeným feochromocytomem vyžaduje pečlivé kontroly TK.
- Pediatriká populace
Bezpečnost a účinnost betaxololu u dětí nebyla dosud stanovena. Proto není podávání betaxololu dětem a dospívajícím doporučeno.
U dětí se hypoglykemický účinek betablokátorů může objevit rychleji, což vede ke zvýšenému riziku záchvatů v této věkové skupině.
- Starší pacienti
U starších nemocných je vhodné zahájit menší dávkou za zvýšené kontroly klinického stavu.
- Pacienti s renálním selháním (viz bod 4.2)
U pacientů s renálním selháním by mělo být dávkování upraveno podle sérové koncentrace kreatininu nebo clearance kreatininu (viz bod 4.2).
- Pacienti s diabetem (viz bod 4.5)
Betablokátorů mohou maskovat některé příznaky navozené hypoglykemií, zejména tachykardii, palpitace a pocení.
Pacient musí být poučen o nutnosti sledovat hladinu krevního cukru v kratších intervalech, zvláště na začátku léčby.
- Psoriáza
Přínos použití betablokátorů u pacientů s psoriázou by měl být pečlivě zhodnocen, protože bylo hlášeno její zhoršení vlivem betablokátorů.
- Alergické reakce
U pacientů se sklonem k těžké anafylaktické reakci jakéhokoli původu, speciálně po podání kontrastních látek obsahujících jód, po podání floktafeninu nebo během desensibilizační léčby, může podávání betablokátorů vést k exacerbaci alergické reakce a k resistenci na léčbu adrenalinem podávaným v běžných dávkách.
- Celková anestezie
Betablokátorů zeslabují reflexní tachykardii a zvyšují riziko hypotenze. Pokračování léčby betablokátorů snižuje riziko arytmií, myokardiální ischemie a hypertenzních krizí.
Anesteziolog musí být informován, že pacient užívá betablokátor.
 - pokud je přerušena léčba nutně, 48 hodin se považuje za dostatečně dlouhou dobu potřebnou pro návrat k normální citlivosti vůči působení katecholaminů.

- v některých případech léčba betablokátory nemá být přerušena:
 - u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a určitým rizikem spojeným s náhlým přerušením léčby betablokátory je vhodné pokračovat s léčbou až do operace,
 - v naléhavých případech nebo v případech, kdy není možné přerušit podávání, nemocný musí být chráněn před převahou parasympatiku vhodnou premedikací atropinem, která se opakuje dle potřeby.
 - v úvahu se musí brát riziko anafylaxe.

- Oftalmologie

Beta-adrenergní blokáda snižuje nitrooční tlak a může způsobit interferenci ve screeningovém testu na glaukom. Oftalmolog má být informován, že pacient užívá betaxolol. Pacienti, kteří dostávají celkovou a nitrooční léčbu betablokátorem, mají být sledováni z hlediska možného aditivního účinku.

- Tyreotoxikóza

Betablokátory pravděpodobně maskují kardiovaskulární příznaky tyreotoxikózy.

- Sportovci

Je nutné upozornit sportovce, že přípravek Lokren obsahuje aktivní substanci, která může způsobit pozitivní výsledky antidopingových zkoušek.

Přípravek Lokren obsahuje monohydrát laktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace:

- **Floktafenin:**

Betablokátory snižují schopnost kompenzační reakce v případech hypotenze nebo šoku vyvolaného floktafeninem.

- **Sultoprid:**

Poruchy srdeční automacie (excesivní bradykardie) dané společným bradykardizujícím účinkem.

Nedoporučené kombinace:

- **Amiodaron:**

Současné užívání betaxololu a amiodaronu může vyvolat poruchy srdeční automacie, srdeční kontraktility a vedení v důsledku potlačení sympatických kompenzačních mechanismů.

- **Srdeční glykosidy:**

Kombinace, které mohou prodlužovat dobu atrioventrikulárního vedení a vést k bradykardii.

- **Verapamil:**

Betaxolol by neměl být podáván společně s verapamilem několik dní před nebo po léčbě verapamilem (a naopak).

- **Fingolimod:**

Z důvodu zvýšení bradykardizujícího účinku by u pacientů užívající betablokátory neměla být zahájena léčba fingolimodem. Pokud je léčba fingolimodem nezbytná, je doporučeno vhodné sledování na začátku léčby, které trvá minimálně přes noc.

Kombinace, vyžadující zvláštní opatrnost:

- **Těkavá halogenovaná anestetika:**

Betablokátory narušují srdeční kompenzační mechanismy. (K potlačení betalytického efektu se může během výkonu podat betamimetikum.)

Nedoporučuje se však přerušit podávání betablokátoru. Ve všech případech je třeba se vyhnout náhlému ukončení. Anesteziolog musí být informován o skutečnosti, že pacient je léčen betablokátorem.

- **Blokátory vápníkového kanálu (bepridil, diltiazem a mibefradil):**

Poruchy srdeční automacie (excesivní bradykardie, sinusová zástava), poruchy sinoatriálního nebo atrioventrikulárního vedení a srdeční selhání (synergický efekt). Mají být používány pouze současně za přísného klinického sledování a monitorování EKG, zejména na začátku léčby.

Diltiazem: Při současném podávání betablokátorů s diltiazemem bylo hlášeno zvýšené riziko deprese (viz bod 4.8).

- Diltiazem: Při současném podávání betablokátorů s diltiazemem bylo hlášeno zvýšené riziko deprese (viz bod 4.8).

- **Antiarytmika (propafenon a třída Ia: chinidin, hydrochinidin a disopyramid):**

Poruchy kontraktility, automacie a vedení (útlum sympatických kompenzačních mechanismů).

- **Baklofen:**

Zvýšený antihypertenzní účinek.

Měl by být sledován krevní tlak a v případě nutnosti upravena dávka antihypertenziva.

- **Inzulín a hypoglykemické sulfonamidy (viz bod 4.4):**

Všechny betablokátory zastírají určité symptomy hypoglykemie, např. palpitace a tachykardii.

Pacient musí být o této skutečnosti informován a musí být poučen o nutnosti sledovat hladinu krevního cukru v kratších intervalech, zvláště na začátku léčby.

- **Lidokain:**

Interakce popsané s propranololem, metoprololem a nadololem:

Zvýšení plazmatické koncentrace lidokainu s možným zvýšením neurologických a srdečních nežádoucích účinků (snížený metabolismus lidokainu v játrech).

Dávka lidokainu by měla být upravena. Během léčby betablokátory a po jejím přerušení by mělo být prováděno klinické a elektrokardiografické sledování a sledování plazmatické koncentrace lidokainu.

- **Kontrastní látky obsahující jód:**

V případech šoku nebo hypotenze z důvodů kontrastních látek obsahujících jód betablokátory způsobují snížení kardiovaskulárních kompenzačních reakcí.

Je-li to možné, léčba betablokátory by měla být postupně přerušena před radiografickou kontrastní vizualizací. Pokud je nezbytné pokračování léčby betablokátory, lékař by měl mít k dispozici vhodná zařízení intenzivní péče.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu:

- **Nesteroidní antiflogistika:**

Snížení antihypertenzního účinku (inhibice vasodilatačních prostaglandinů nesteroidními antiflogistiky a hromadění vody a sodíku s NSAID-pyrazolonovými deriváty).

- **Blokátory vápníkového kanálu: dihydropyridiny jako nifedipin:**

Hypotenze, srdeční selhání u pacientů s latentním nebo nedostatečně kontrolovaným srdečním selháním (negativně inotropní efekt dihydropyridinů *in vitro* lišící se podle příslušného přípravku a pravděpodobně přidávající se k negativně inotropnímu účinku betablokátorů). Léčba betablokátory může také minimalizovat reflexní reakci sympatiku po excesivní hemodynamické zátěži.

- **Tricyklická antidepresiva příbuzná s imipraminem, neuroleptika:**
Zvýšení antihypertenzního účinku a riziko posturální hypotenze (aditivní účinek).

- **Kortikosteroidy a tetrakosaktidy:**
Snížení antihypertenzního účinku (retence vody a natria)

- **Meflochin:**
Riziko bradykardie (sčítání bradykardizujícího efektu).

- **Sympatomimetika:**
Riziko snížení účinku betablokátorů.

- Pacienti, u kterých má být ukončena léčba klonidinem a současně užívají betablokátory, mají být pečlivě sledováni z důvodu možné hypertenze. Beta blokátory by měly být vysazeny několik dní před postupným snižováním dávky klonidinu.

- Sinusová zástava se může objevit, když se betablokátory, včetně Lokrenu, užívají v kombinaci s jinými léky, o kterých je známo, že vyvolávají sinusovou zástavu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Teratogenita:

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek. U lidských jedinců nebyly dosud hlášeny žádné teratogenní účinky.

Betablokátory snižují placentární perfuzi, což může vést k intrauterinní smrti plodu, potratům a předčasným porodům. Navíc se mohou u plodu vyskytnout nežádoucí účinky (zejména hypoglykemie a bradykardie).

Novorozenci:

U matek léčených betablokátory přetrvává jejich působení u novorozenců několik dnů po narození: existuje zvýšené riziko srdečních a plicních komplikací v postnatálním období. Pokud se vyskytne srdeční selhání, je nutná hospitalizace novorozence na jednotce intenzivní péče (viz bod 4.9), nesmí se podávat plazmaexpandy (riziko akutního edému plic). Rovněž byly hlášeny bradykardie, respirační obtíže a hypoglykemie.

Doporučuje se, aby novorozenci byli velmi pečlivě sledováni (srdeční frekvence, glykemie) na neonatologické jednotce intenzivní péče během prvních tří až pěti dnů po porodu.

Použití betaxololu během těhotenství není doporučeno, pokud terapeutický zisk nepřevažuje možná rizika.

Kojení

Betaxolol je vylučován do mateřského mléka (viz bod 5.2). Nebezpečí vzniku bradykardie a hypoglykemie u kojenců nebylo hodnoceno, kojení proto není během léčby doporučeno.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistují žádné studie hodnotící vliv betaxololu na schopnost řídit motorová vozidla.

Při řízení motorových vozidel a obsluze strojů je však třeba vzít v úvahu občasný výskyt závratí a únavy.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle orgánových systémů a podle klesající četnosti výskytu.

Četnosti výskytu nežádoucích účinků jsou definovány podle následující konvence: 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 ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	hypoglykemie, hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Časté	astenii, insomnie
	Vzácné	deprese
	Velmi vzácné	halucinace, zmatenost, noční můry
Poruchy nervového systému	Časté	závratě, bolesti hlavy
	Velmi vzácné	distální parestézie
	Není známo	letargie
Poruchy oka	Velmi vzácné	zhoršené vidění
Srdeční poruchy	Časté	bradykardie, možná i závažná bradykardie
	Vzácné	srdeční selhání, pokles krevního tlaku, zpomalení atrioventrikulárního vedení nebo zesílení existujícího atrioventrikulárního bloku.
	Není známo	sinusová zástava u predisponovaných pacientů (např. u starších pacientů nebo pacientů s již existující bradykardií, dysfunkcí sinusového uzlu nebo atrioventrikulární blokádou)
Cévní poruchy	Časté	studené končetiny
	Vzácné	Raynaudův syndrom, zhoršení existující intermitentní klaudikace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Časté	gastralgie, průjem, nauzea a zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	kožní reakce včetně psoriasiformní erupce nebo exacerbace psoriázy (viz bod 4.4).
	Není známo	kopřivka, svědění, hyperhidróza, alopecie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Impotence
Vyšetření	Vzácné	výskyt antinukleárních protilátek: jsou doprovázeny klinickými příznaky, jako je systémový lupus erythematosus, pouze ve výjimečných případech a odeznívají po přerušení léčby

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 předávkování

V závislosti na stupni intoxikace je klinický obraz charakterizován především kardiovaskulárními a centrálně nervovými příznaky. Předávkování může vést k těžké hypotenzi, bradykardii, a dokonce zástavě srdce, srdečnímu selhání a kardiogennímu šoku. V případech předávkování byla také hlášena sinusová zástava. Dále se mohou objevit dýchací potíže, bronchospasmus, zvracení, poruchy vědomí a příležitostně i generalizované záchvaty.

V případech bradykardie nebo nadměrného snížení krevního tlaku by mělo být podáno následující:

- atropin, 1–2 mg i.v.,
- glukagon 1 mg, opakovaně, je-li nutné,
- dále v případě nutnosti podání isoprenalinu 25 µg pomalou injekcí nebo dobutaminu v dávce 2,5–10 µg/kg/min.

Léčba srdečního selhání u novorozenců matek léčených betablokátory:

- glukagon 0,3 mg/kg
- převoz na novorozeneckou jednotku intenzivní péče
- isoprenalin a dobutamin: prodloužená terapie obvykle vysokými dávkami vyžadujícími specializované sledování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-adrenergní blokátory, beta-blokátory selektivní
ATC kód: C07AB05

Betaxolol je kardioselektivní blokátor β -receptorů s prodlouženou účinností, bez vnitřní sympatomimetické aktivity a s malým membrány stabilizujícím účinkem. Dávky používané u pacientů nemají výrazné kardiodepresivní účinky.

Protože se jedná o selektivní blokátor β -receptorů, tj. kardioselektivní, betaxolol neinterferuje ani se sacharidovým metabolismem ani s bronchodilatačním účinkem betamimetik. Betaxolol upravuje výkyvy tlaku krve způsobené námahou a stresem.

Betaxolol nesnižuje vylučování sodíku ledvinami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se účinná látka kompletně a rychle absorbuje. Efekt prvního průchodu játry (first-pass-effect) je velmi nízký. Biologická dostupnost je vysoká, kolem 85 %. Díky tomu krevní hladiny léku kolísají ve velmi malém rozmezí intra- i interindividuálně. Vazba na bílkoviny krevní plasmy činí přibližně 50 %, čímž se snižuje riziko lékových interakcí.

Distribuční objem činí asi 6 l/kg. Většina podané látky je přeměněna na neúčinné metabolity. Aktivní metabolity jsou též kardioselektivní. Jenom 10–15 % podané látky se vylučuje v nezměněné formě močí. Plasmatický poločas eliminace se pohybuje v rozmezí 15 až 20 hodin, což umožňuje podávání léku jednou denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V preklinických studiích nebyla prokázána mutagenita ani kancerogenita betaxololu. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinek betaxololu. U lidských jedinců není k dispozici dostatek údajů. Zatím však nejsou podány důkazy, že by betaxolol mohl mít teratogenní potenciál.

Dlouhodobé studie na několika zvířecích druzích prokázaly, že betaxolol je velmi bezpečný lék s velkou terapeutickou šíří.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: Monohydrát laktosy, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý (E171), makrogol 400.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 98 tablet.

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH Ziegelhof 24, 17489 Greifswald Německo

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/297/91-C/PI/007/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 3. 2023