

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metoprolol Pharmaclan 23,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Metoprolol Pharmaclan 47,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Metoprolol Pharmaclan 95 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Metoprolol Pharmaclan 190 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg metoprolol-tartarátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

23,75 mg: bílé až téměř bílé, oválné potahované tablety o rozměrech 8,0 mm x 4,1 mm, opatřené půlicí rýhou. Tablety jsou označené na jedné straně tablety vyraženým „I“ a „25“ po obou stranách půlicí rýhy. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

47,5 mg: bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety o průměru 8,2 mm, opatřené půlicí rýhou. Tablety jsou označené vyraženým „I“ na jedné straně půlicí rýhy a „50“ na druhé straně tablety. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

95 mg: bílé až téměř bílé, kulaté potahované tablety o průměru 10,0 mm, opatřené půlicí rýhou. Tablety jsou označené vyraženým „I“ na jedné straně půlicí rýhy a „100“ na druhé straně tablety. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

190 mg: bílé až téměř bílé, oválné potahované tablety o rozměrech 17,0 mm x 8,5 mm opatřené půlicí rýhou. Tablety jsou označené vyraženým „I“ na jedné straně půlicí rýhy a „100“ na druhé straně tablety. Tabletu lze rozdělit 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 (třídy NYHA II-IV) spolu s ACE inhibitory, diuretiky a popř. digoxinem (další viz bod 5.1).

Léčba poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii.

Udržovací léčba po akutní fázi infarktu myokardu.

Léčba funkčních srdečních poruch s palpitemi.

Profylaxe migrény.

Děti a dospívající ve věku 6-18 let
Léčba hypertenze.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování má být upraveno individuálně, aby se zabránilo bradykardii, a to podle následujících pokynů:

Hypertenze

Doporučené dávkování je 47,5-95 mg jednou denně. U pacientů, kteří na tuto dávku nereagují, lze dávku zvýšit až na 190 mg jednou denně nebo kombinovat s jinými antihypertenzivy (zejména diuretiky nebo dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů).

Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávkování 95 až 190 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 95-190 mg jednou denně. Pokud je třeba, je možné Metoprolol Pharmaclan kombinovat s jinými antianginózními léčivy (nitráty) anebo zvýšit dávku.

Chronické srdeční selhání (doplňková léčba k ACE-inhibitorům, diuretikům a případně digitalisu)

Dávku přípravku Metoprolol Pharmaclan u pacientů s chronickým srdečním selháním stabilizovaných na základní léčbě je třeba nastavit individuálně. Toto léčivo má být předepisováno pouze v případě, že chronické srdeční selhání je stabilní, během posledních minimálně 6 týdnů nedošlo k akutnímu srdečnímu selhání a alespoň poslední 2 týdny nedošlo k významné změně hlavní léčby.

β-blokátory používané k léčbě srdečního selhání mohou někdy způsobit dočasné zhoršení příznaků. V některých případech je možné v léčbě pokračovat nebo snížit dávku, zatímco v jiných může být nutné léčbu přerušit. Léčbu těžkého srdečního selhání (NYHA třída IV) tímto léčivým přípravkem mají zahájit pouze lékaři s rozsáhlými zkušenostmi s léčbou srdečního selhání (viz bod 4.4).

Dávkování u pacientů se stabilním srdečním selháním, funkční třída II

Doporučená počáteční dávka během prvních 2 týdnů je 23,75 mg jednou denně. Poté lze dávku zvýšit na 47,5 mg jednou denně a následně ji lze každé 2 týdny zdvojnásobit. Cílová dávka pro dlouhodobou léčbu je 190 mg jednou denně.

Dávkování u pacientů se stabilním srdečním selháním, funkční třída III nebo IV

U pacientů ve třídách III-IV podle NYHA klasifikace je doporučená počáteční dávka 11,725 mg (polovina tablety 23,75 mg) podávaná jednou denně po dobu prvního týdne. Dávka má být zvolena individuálně. Pacienti podstupující zvyšování dávky mají být pečlivě sledováni, protože se mohou zhoršit příznaky srdečního selhání. Po 1-2 týdnech lze dávku zvýšit na 23,75 mg jednou denně a po dalších 2 týdnech na 47,5 mg jednou denně. Pokud pacient snáší naposledy uvedenou dávku, lze ji každé 2 týdny zdvojnásobit až do dosažení maximální dávky 190 mg denně.

Pokud se objeví hypotenze a/nebo bradykardie, může být nutné snížit dávku souběžně podávaného léku nebo léčiva Metoprolol Pharmaclan. Počáteční hypotenze nemusí znamenat, že pacient nebude později tolerovat dávku, která jí způsobila, ale tato dávka by neměla být zvyšována, dokud se stav pacienta nestabilizuje. Kromě toho může být nutné pečlivější sledování funkce ledvin.

Srdeční arytmie

Doporučené dávkování je 95-190 mg jednou denně. Pokud je to nutné, dávka může být zvýšena.

Udržovací léčba po infarktu myokardu

Jako udržovací dávka se podává 190 mg jednou denně. Dlouhodobá perorální léčba metoprololem v

dávce 190 mg jednou denně snižuje riziko smrti (včetně náhlé smrti) a snižuje riziko reinfarktů (též u pacientů s diabetes mellitus).

Funkční srdeční poruchy s palpitemi

Doporučené dávkování je 95 mg jednou denně. Pokud je potřeba, lze dávku zvýšit.

Profylaxe migrény

Doporučené dávkování je 95-190 mg jednou denně.

Maximální denní dávka přípravku Metoprolol Pharmaclan je 400 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Metoprolol Pharmaclan při léčbě jiných indikací než hypertenze u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádná data.

Doporučená počáteční dávka u pacientů s hypertenzí ve věku od 6 let je 0,48 mg/kg přípravku metoprolol-sukcinátu jednou denně. Dávka v miligramech má být nejbližší dostupnou dávkou k dávce vypočtené v mg/kg. U pacientů, kteří na dávku 0,48 mg/kg neodpovídají, může být dávka metoprolol-sukcinátu zvýšena na 0,95 mg/kg, ale nemá překročit 47,5 mg metoprolol-sukcinátu za den.

U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 0,95 mg/kg, může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 1,9 mg/kg. Dávky vyšší než 190 mg metoprolol-sukcinátu za den nebyly u dětí a dospívajících studovány.

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

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Metoprolol Pharmaclan je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné spolknout a 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.
- Nestabilní dekompenzované srdeční selhání (plicní edém, snížená perfúze nebo hypotenze), trvalá nebo intermitentní léčba agonisty beta receptorů pro zvýšení stažlivosti myokardu.
- Symptomatická bradykardie nebo hypotenze.
- Sick-sinus syndrom (pokud není voperován kardiostimulátor).

- Kardiogenní šok.
- Těžká periferní arteriální cirkulační insuficience s hrozbou gangrény.
- Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně.
- Neléčený feochromocytom.
- Metabolická acidóza.
- Současné užívání inhibitorů MAO (s výjimkou inhibitorů MAO B).

Metoprolol nesmí být podáván pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 45 tepů/min., interval PQ je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mmHg (13,33 kPa).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití s léčivými přípravky obsahujícími blokátory kalciových kanálů

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

Astma nebo CHOPN

Při léčbě pacientů s astmatem nebo CHOPN (v případech, kdy jiná vhodná léčiva nejsou dobře tolerována nebo jsou málo účinná) mají 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 Metoprolol Pharmaclan s beta₂-receptory je ve srovnání s konvenční lékovou formou s obsahem metoprololu menší.

Porucha metabolismu sacharidů

V průběhu léčby přípravkem Metoprolol Pharmaclan je riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie nižší ve srovnání s konvenční lékovou formou a mnohem nižší než u neselektivních betablokátorů. Beta-blokátory mohou ještě zvýšit riziko závažné hypoglykémie při současném podávání s deriváty sulfonylurey. Pacienti s diabetem mají být poučeni, aby si pečlivě kontrolovali hladinu glukózy v krvi (viz bod 4.5).

Již existující AV bloky

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.

Poruchy periferního krevního oběhu

Metoprolol Pharmaclan může v důsledku svého antihypertenzního účinku zhoršovat symptomy poruch periferního prokrvení. Metoprolol může zhoršovat příznaky periferních arteriálních cirkulačních poruch, jako je intermitentní klaudikace. Opatrnosti je třeba při podávání tohoto léčivého přípravku pacientům s těžkou renální insuficiencí, těžkým akutním onemocněním s metabolickou acidózou a v kombinaci se srdečními glykosidy.

Srdeční selhání

Použití β-blokátorů může komplikovat léčbu anafylaktické reakce a běžné dávky epinefrinu nemají vždy očekávaný terapeutický účinek. Pokud je přípravek Metoprolol Pharmaclan podáván pacientům s feochromocytomem, musí být současně podáváno též alfa-sympatolytikum.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti tohoto léčivého přípravku u pacientů s těžkým stabilním symptomatickým srdečním selháním (třída NYHA IV) z kontrolovaných klinických studií jsou omezené, a proto by měl léčbu tímto léčivým přípravkem zahájit pouze lékař s rozsáhlými zkušenostmi s léčbou srdečního selhání (viz bod 4.2).

Studie, na jejímž základě bylo srdeční selhání stanoveno jako indikace pro metoprolol nezahrnovala pacienty se symptomatickým srdečním selháním, akutním infarktem myokardu nebo nestabilní anginou pectoris. Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby tímto léčivým přípravkem u

akutního infarktu myokardu spojeného se srdečním selháním. Přípravek Metoprolol Pharmaclan nesmí být podáván u pacientů s nestabilním a nekompenzovaným srdečním selháním (viz bod 4.3).

Vysazení přípravku

Léčba přípravkem Metoprolol Pharmaclan se zejména u vysoce rizikových pacientů nemá přerušovat náhle, protože náhlé vysazení může zhoršit chronické srdeční selhání, zvýšit riziko infarktu myokardu a náhlé smrti. Pokud je třeba léčbu přerušit a je-li tomožné, postupně ji vysazujeme v průběhu nejméně dvou týdnů. V každém kroku se dávka snižuje na poloviční a v posledním kroku se podává dávka 11,725 mg (polovina tablety 23,75 mg) jednou denně po dobu alespoň 4 dnů před vysazením přípravku. V průběhu tohoto období musí být zvláště pečlivě sledováni pacienti s ischemickou chorobou srdeční. Riziko koronární příhody, včetně náhlé smrti, může být v průběhu přerušování léčby betablokátořem zvýšeno. Zvýšená opatrnost je nutná zejména u pacientů Prinzmetalovou anginou pectoris.

Angina pectoris

Zúžení koronárních tepen způsobené stimulací α -adrenoceptorů může vést ke zvýšení výskytu a závažnosti záchvatů vazospastické (Prinzmetalovy) anginy pectoris, proto je třeba se u pacientů s tímto onemocněním vyhnout neselektivním β -blokátořům a β_1 – selektivní β -blokátořy předepisovat s opatrností.

Pokud je u pacienta se srdečním selháním opakovaně naměřen systolický tlak nižší než 100 mmHg vleže, musí být jeho stav před předepsáním přípravku Metoprolol Pharmaclan znovu posouzen.

Celková anestezie

Před podáním celkové anestezie musí být lékař-anesteziolog informován o tom, že pacient užívá přípravek Metoprolol Pharmaclan. Nedoporučuje se přerušovat léčbu přípravkem Metoprolol Pharmaclan po dobu operace. Pokud je třeba přípravek Metoprolol Pharmaclan vysadit před operací, mělo by se tak stát nejméně 48 hodin před zákrokem, s výjimkou zvláštních případů, jako je tyreotoxikóza nebo feochromocytom. Akutní zahájení léčby metoprololem ve vysokých dávkách u pacientů, kteří jsou indikováni nekarđiologickému chirurgickému zákroku, by mělo být vyloučeno, neboť bylo spojenos bradykardií, hypotenzí a cévními mozkovými příhodami, včetně fatálních případů, u pacientůs rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pomocné látky

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 β_1 -sympatolytik (např. oční kapky) a ganglioplegik. Inhalační anestetika mohou zesilovat tlumivé účinky β -blokátořů na srdce. Současné užívání inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) se nedoporučuje pro nebezpečí zesílení hypotenzivního účinkumetoprololu, a rovněž pro riziko vzniku hypertenzní krize, ke které může dojít až do 14 dnů po vysazení IMAO.

Klonidin

Betablokátořy mohou zvýraznit „rebound“ hypertenzi, ke které může dojít po vysazení klonidinu. Při plánovaném přerušování léčby klonidinem je nezbytné vysadit léčbu betablokátořem několik dní před očekávaným vysazením klonidinu. Toho má být docíleno postupným snižováním dávky (viz informace o klonidinu).

Nedoporučují se kombinace:

Verapamil

Verapamil může způsobit bradykardii a hypotenzi při použití v kombinaci s β -blokátořy (byly popsány

interakce s atenololem, propranololem a pindololem). Účinky verapamilu a β -blokátorů na atrioventrikulární a sinusový uzel jsou aditivní.

Kombinace, které mohou vyžadovat úpravu dávky:

Diltiazem

Účinky diltiazemu a β -blokátorů na atrioventrikulární vedení a inhibici sinusového uzlu jsou aditivní. Při současném podávání β -blokátorů s diltiazemem byly spontánně hlášeny případy výrazné bradykardie.

Srdeční glykosidy

Srdeční glykosidy používané v kombinaci s β -blokátory mohou zpomalit šíření vzruchu atrioventrikulárním uzlem a způsobit bradykardii.

Amiodaron

Podle spontánních hlášení může amiodaron při použití s metoprololem způsobit výraznou sinusovou bradykardii. Amiodaron má velmi dlouhý poločas rozpadu (přibližně 50 dní), takže k interakcím může docházet ještě poměrně dlouho po vysazení.

Antiarytmika třídy I

Negativní inotropní účinky antiarytmik třídy I a β -blokátorů se kumulují a u pacientů s poruchou funkce levé komory mohou vést k významnému zhoršení průtoku krve. Kromě toho by se tato kombinace neměla používat v přítomnosti syndromu slabosti sinusového uzlu nebo poruchy atrioventrikulárního vedení. Nejlépe je popsána interakce metoprololu s disopyramidem.

Induktory a inhibitory enzymů

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 H_2 receptorů, tricyklických antidepresiv, cimetidinu, hydralazinu, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (např. paroxetin, fluoxetin, sertralin), antipsychotik (fenothiaziny), propafenonu, chinidinu, difenhydraminu a inhibitorů cyklooxygenázy-2. Plazmatická koncentrace metoprololu je snižována rifampicinem a může být zvýšena při současném pití alkoholu a podávání hydralazinu.

Nesteroidní antiflogistika

Bylo prokázáno, že nesteroidní antiflogistika oslabují antihypertenzní účinek β -blokátorů (nejlépe prozkoumaný je účinek indometacinu). Je nepravděpodobné, že sulindak oslabuje antihypertenzní účinek β -blokátorů, a žádná taková interakce nebyla prokázána ani s diklofenakem.

Epinefrin

Bylo popsáno asi 10 případů výrazné hypertenze a bradykardie po injekci epinefrinu u pacientů užívajících neselektivní β -blokátory (pindolol, propranolol). Tato klinická pozorování byla potvrzena studiemi u zdravých dobrovolníků. Předpokládá se, že k těmto účinkům může dojít po intravaskulární injekci roztoků lokálních anestetik obsahujících epinefrin. Riziko takových reakcí je pravděpodobně nižší u kardioselektivních β -blokátorů.

Fenylpropanolamin

Jednorázová dávka 47,5 mg fenylpropanolaminu (norefedrinu) může u zdravých dobrovolníků zvýšit diastolický krevní tlak na abnormálně vysoké hodnoty. Propranolol obvykle zabraňuje účinkům fenylpropanolaminu na zvýšení krevního tlaku, ale u pacientů užívajících fenylpropanolamin ve vysokých dávkách mohou β -blokátory způsobit paradoxní hypertenzní reakce. Byly popsány dva případy hypertenzní krize u pacientů užívajících samotný fenylpropanolamin.

Inzulín a perorální antidiabetická léčiva

Metoprolol může zesílit nebo prodloužit účinek inzulínu nebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků. Příznaky hypoglykémie, zejména tachykardie a třes, se mohou stát nezatelnými nebo se mohou výrazně zmírnit, proto je nutné pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi. Dávkování perorálních antidiabetik u pacientů užívajících betablokátory musí být někdy upraveno. Současné podávání betablokátorů a derivátů sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykemie (viz bod 4.4).

Epinefrin

Epinefrin může mít u pacientů užívajících beta-blokátory slabší účinek při léčbě anafylaktické reakce.

Myorelaxancia

Pokud není možné vysadit metoprolol před operací, během níž je pacient v celkové anestezii, nebo před podáním periferních myorelaxancií, měl by být anesteziolog informován o použití tohoto léčiva.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

B-blokátory mohou u plodu a novorozence způsobit bradykardii, což je třeba vzít v úvahu při předepisování těchto léčivých přípravků v posledním trimestru těhotenství nebo během porodu. Metoprolol může být během těhotenství použit, pokud přínos pro matku převáží nad rizikem pro embryo nebo plod.

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. Bylo prokázáno, že blokátory β -adrenoreceptorů prodlužují délku porodu. Podobně jako jiné betablokátory může metoprolol vyvolávat např. bradykardii a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Kromě toho byly hlášeny hyperglykémie, hypotenze, zvýšená bilirubinémie a zhoršená reakce novorozenců na nedostatek kyslíku. Vzhledem k možnosti výskytu bradykardie, hypotenze, hypoglykémie a útlumu dýchání u novorozenců má být terapie metoprololem ukončena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud toto opatření není možné, je nutno u novorozence pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky a příznaky beta-blokády (např. srdeční a plicní komplikace) 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. Příjem metoprololu může být nižší, pokud je kojenec kojen 3-4 hodiny po podání léčivého přípravku.

Plodnost

Nejsou k dispozici žádná data.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metoprolol Pharmaclan může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování. Občas se mohou objevit závratě a únava, což je třeba vzít v úvahu v situacích, kdy je vyžadována přísná pozornost, např. při řízení nebo obsluze stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Metoprolol Pharmaclan 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a s frekvencí není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky na léčivo podle třídy systémových orgánů					
Třída systémových orgánů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
psychiatrické poruchy			poruchy spánku, nepříjemné noční sny, deprese, poruchy soustředění, ospalost		
poruchy nervového systému		závratě, bolest hlavy	parestézie	nervozita, úzkost	poruchy paměti, zmatenost
poruchy oka				poruchy vidění, sucho v očích nebo podráždění očí, příznaky podobné zánětu spojivek	
poruchy ucha a labyrintu					tinitus
poruchy krve a lymfatického systému					trombocytopenie
srdeční poruchy		bradykardie, dušnost během fyzické námahy, palpitate	přechodné zhoršení srdečního selhání, karioenní šok (u pacientů s akutním infarktem myokardu)*, dočasné zhoršení srdečních příznaků (např. dušnost, únava, otoky kotníků)	pokles atrioventrikulárního vedení, arytmie, synkopa	
cévní poruchy		chlád končetin, závratě po změně polohy těla (velmi vzácně doprovázené mdlobami)			gangréna (u pacientů s cévním onemocněním)
respirační, hrudní a			dušnost, bronchospasmus (u pacientů s		

mediastinální poruchy			průduškovým astmatem nebo podobným onemocněním), pocit těsnosti v dýchacích cestách.		
gastrointestinální poruchy		bolest břicha, nauzea, vomitus, průjem, zácpa			
poruchy jater				zvýšené hladiny transamináz v krvi	hepatitida
poruchy kůže a podkožní tkáně			vyrážka		hypersenzitivní reakce, zhoršení psoriázy, fotosenzitivní reakce
poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně			křeče		artralgie
obecné poruchy a poruchy v místě podání	únavy		bolest na hrudi, přibývání na váze, otoky, hyperhidróza	vypadávání vlasů, poruchy chuti, sucho v ústech, dočasná sexuální dysfunkce, rýma	
vyšetření převodního systému			malé změny na elektrokardiogramu (neindikují srdeční selhání)		

**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.*

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 expandérů, 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 bronchodilatancí.

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 blokádě periferních cévních a beta₂-receptorů. Selektivita přípravku Metoprolol Pharmaclan závisí na dávce. Požití tablety přípravku Metoprolol Pharmaclan s prodlouženým uvolňováním vede k výrazně nižší maximální plazmatické koncentraci metoprololu než požití konvenční tablety, což zvyšuje selektivitu tohoto léčivého přípravku na beta₁-receptorech. Metoprolol má slabý membránstabilizující účinek a nemá částečně agonistické vlastnosti na beta-receptorech (vnitřní sympatomimetickou aktivitu). Betablokátor snižují sílu a frekvenci srdečních stahů.

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. Metoprolol nebrání fyziologickému rozšiřování krevních cév v důsledku zvýšeného uvolňování epinefrinu při stresu. V případě vysokých koncentrací endogenního epinefrinu má metoprolol menší vliv na krevní tlak než neselektivní betablokátor.

Metoprolol v terapeutických dávkách má ve srovnání s neselektivními betablokátorůmi slabší bronchokonstrikční účinek, a proto ho lze (v kombinaci s beta₂-receptorovými agonisty) použít u pacientů s bronchiálním astmatem nebo jinou obstrukční plicní chorobou.

Metoprolol Pharmaclan interferuje méně s uvolňováním inzulinu, metabolismem cukrů než neselektivní betablokátor. Ve srovnání s neselektivními betablokátorůmi má metoprolol také menší vliv na kardiovaskulární reakce (např. tachykardie) způsobené hypoglykemií, s rychlejším návratem hladiny glukózy v krvi k normálu. Je proto vhodný pro použití u pacientů s diabetem.

Účinek na hypertenzi

Metoprolol Pharmaclan 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. 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. Nedochozí k narušení rovnováhy elektrolytů.

Účinek na anginu pectoris

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

Účinek na chronické srdeční selhání

Ve studii MERIT-HF (Metoprolol-sukcinát CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure), která zahrnovala 3991 pacientů s příznaky srdečního selhání (NYHA II-IV) a sníženou ejekční frakcí ($\leq 0,40$), bylo prokázáno, že podáváním přípravku Metoprolol Pharmaclan vede k prodloužení doby přežívání a snížení počtu rehospitalizací v důsledku zhoršení srdečního selhání. Podávání přípravku Metoprolol Pharmaclan zvyšuje ejekční frakci, snižuje objem levé srdeční komory na konci systoly i diastoly, zlepšuje třídu NYHA a zlepšuje kvalitu života.

Účinek na srdeční akci

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

Při tachyarytmii tento léčivý přípravek blokuje zvýšení aktivity sympatického nervového systému. Snížení srdeční frekvence je způsobeno především snížením automaticity rytmického vodiče a v menší míře snížením vodivosti atrioventrikulárního uzlu. Metoprolol snižuje riziko opakovaného infarktu myokardu a kardiální smrti (zejména náhlé smrti v důsledku infarktu myokardu).

Pediatrická populace

Ve 4týdenní klinické studii u 144 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 16 let) s esenciální hypertenzí bylo prokázáno, že p r í p r a v e k Metoprolol Pharmaclan v dávce 0,2 mg/kg snižuje systolický krevní tlak o 5,2 mmHg ($p = 0,145$), v dávce 1,0 mg/kg o 7,7 mmHg ($p = 0,027$) a v dávce 2,0 mg/kg o 6,3 mmHg ($p = 0,049$) s maximem při 200 mg/den ve srovnání s 1,9 mmHg 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 g. 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 přípravku Metoprolol Pharmaclan úplně absorbuje. Biologická dostupnost přípravku Metoprololu Pharmaclan je 30-40 %.

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Metoprolol Pharmaclan obsahují mikroenkapsulované pelety metoprololu, přičemž každá peleta představuje samostatnou depotní jednotku. Každá mikropeleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování.

Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropelety se dispergují v gastrointestinálním traktu. Uvolňování léčivé látky je nezávislé na pH okolního prostředí a probíhá téměř konstantní rychlostí po dobu přibližně 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plazmatických koncentrací metoprololu u po dobu 24 hodin. Rychlost uvolňování léčivé látky není závislá na fyziologických vlivech jako je pH a peristaltika.

Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je asi 5-10 %.

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.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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.

Pacienti s poruchou funkce jater

Porucha funkce jater má minimální vliv na farmakokinetiku 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. Zdá se, že perorální clearance metoprololu (CL/F) vzrůstá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3. Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V preklinických studiích nebyly zjištěny žádné významné údaje, které by nebyly uvedeny v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Ethylcelulóza
Glycerol-dibehenát
HyprolózaMakrogol 6000
Tributyl-acetylcitrát
Mikrokrystalická celulóza (105 a 102)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-stearyl-fumarát

Potahovaná vrstva tablety

Hypromelóza
Makrogol 400
Karnaubský vosk
Oxid titaničitý (E171)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

HDPE lahvičky:

Má být použit do 30 dnů od otevření.
Má být použit do 100 dnů od otevření.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Pro 23,75 mg:

Al/HSL – PVC/PVdC blistr obsahující 80 tablet (8 x 10 tablet)

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 100 tablet

Pro 47,5 mg:

Al/HSL – PVC/PVdC blistr obsahující 90 tablet (9 x 10 tablet)

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 100 tablet

Pro 95 mg:

Al/HSL – PVC/PVdC blistr obsahující 100 tablet (10 x 10 tablet)

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 100 tablet

Pro 190 mg:

Al/HSL – PVC/PVdC blistr obsahující 70 tablet (7 x 10 tablet)

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaclan s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice,
196 00 Praha 9
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Metoprolol Pharmaclan 23,75 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 58/576/22-C
Metoprolol Pharmaclan 47,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 58/577/22-C
Metoprolol Pharmaclan 95 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 58/578/22-C
Metoprolol Pharmaclan 190 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 58/579/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 2. 2026

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