

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaloc SR 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVANTITATIVNÍ A KVALITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg metoprolol-tartrátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílé až téměř bílé oválné bikonvexní tablety s prodlouženým uvolňováním o rozměrech 7 x 13mm s oboustrannou půlicí rýhou a s vyraženým „A“ v horní části a „mD“ v dolní části na jedné straně.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení 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 poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii.

Udržovací léčba po infarktu myokardu.

Léčba funkčních srdečních poruch s palpitacemi.

Profylaxe migrény.

Léčba hyperthyreózy.

Pediatrická populace

Děti a dospívající ve věku 6-18 let

Léčba hypertenze.

4.2. Dávkování a způsob podání

Betaloc SR se podává na lačno. Tablety s prodlouženým uvolňováním nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit, tablety se zapíjejí vodou.

Dávkování

Hypertenze

Doporučené dávkování u pacientů s hypertenzí je 100 až 200 mg jednou denně. Pokud hypertenze dobře nereaguje na tuto dávku, lze dávku zvýšit nebo kombinovat léčbu s jinými antihypertenzivy. Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávkovém rozmezí 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 až 200 mg jednou denně. Pokud je třeba, lze léčbu kombinovat s jinými antianginózními léčivy.

Srdeční arytmie

Doporučené dávkování je 100 až 200 mg jednou denně. Pokud je třeba, může lékař dávku zvýšit nebo přidat jiné antiarytmikum.

Udržovací léčba po infarktu myokardu

Dlouhodobá perorální léčba přípravkem Betaloc SR 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 ráno. Je-li potřeba, lze dávku zvýšit na 200 mg.

Profylaxe migrény

Doporučené dávkování je 200 mg jednou denně.

Hyperthyreóza

Doporučené dávkování je 150 až 200 mg jednou denně. V případě potřeby je možno dávku zvýšit.

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava doporučeného dávkování.

Pacienti s hepatální insuficiencí

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 s těžkou jaterní cirhózou a portokavální anastomózou).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Děti a dospívající

Doporučené úvodní dávkování u pacientů s hypertenzí ve věku od 6 let je 0,5 mg/kg přípravku (0,48 mg metoprolol sukcinátu 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 (0,95 mg metoprolol sukcinátu na kg tělesné hmotnosti), s maximem 50 mg (47,5 mg metoprolol sukcinátu). U pacientů, u nichž není dávka 1,0 mg/kg účinná, může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg metoprolol sukcinátu na kg tělesné hmotnosti). Dávky vyšší než 200 mg (190 mg metoprolol sukcinátu) jednou denně nebyly u dětí a dospívajících studovány.

U dětí do 6 let nebyla účinnost a bezpečnost studována. Z tohoto důvodu není tento léčivý přípravek pro tuto věkovou skupinu doporučen.

Maximální denní dávka pro metoprolol je 450 mg.

4.3. Kontraindikace

A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, 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 mmHg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza.

Metoprolol se nesmí podávat 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).

Betaloc SR je kontraindikován u pacientů, kteří jsou hypersenzitivní na kteroukoli složku přípravku nebo jiné betablokátory.

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. Vždy je nutné podat nejnižší ještě účinnou dávku metoprololu.

Metoprolol má být podáván s opatrností pacientům s diabetes mellitus, zejména těm, kteří používají inzulin nebo perorální antidiabetika.

Betablokátory, včetně metoprololu, mohou maskovat některé důležité varovné známky, které se vyskytují při hypoglykémii, jako je tachykardie; jiné příznaky, jako jsou závratě a pocení, nemusí být významně potlačeny a pocení se může dokonce zvýšit.

Během léčby metoprololem existuje riziko maskování hypoglykémie nebo ovlivnění metabolismu sacharidů. Oba tyto účinky mohou být dokonce vyšší u neselektivních betablokátorů.

Betablokátory 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).

Pacienti léčení pro srdeční selhání by měli být léčení pro tuto nemoc před zahájením léčby metoprololem i v průběhu této léčby.

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

Pokud se v průběhu podávání metoprololu vyvíjí bradykardie, dávka metoprololu by měla být snížena anebo by měl být postupně vysazen úplně.

Betaloc SR může v důsledku svého antihypertenzního účinku zhoršovat symptomy poruchy periferního prokrvení.

Pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum.

Léčba metoprololem by se neměla přerušovat náhle. Pokud je třeba léčbu přerušit a je-li to možné, postupně ji vysazujeme v průběhu 10-14 dnů, až na 25 mg jednou denně v průběhu posledních 6 dnů. 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 betablokátoem zvýšeno. Zvýšená opatrnost je nutná zejména u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris.

Před podáním celkové anestezie, by měl být lékař-anesteziolog informován o tom, že pacient

užívá Betaloc SR. Nedoporučuje se přerušovat léčbu 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 vakcinami (desenzibilizační terapie).

Pacienti s lupénkou, myasthenia gravis nebo depresivním onemocněním v anamnéze by měli být léčeni 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 betablokátorem 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 blokátorů kalciového kanálu 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 účinek betablokátorů.

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

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

Antidiabetika a inzulin

Betablokátory mohou narušit normální hemodynamickou odpověď na hypoglykémii.

U diabetických pacientů používajících inzulin může být léčba betablokátory spojena se zvýšenou

nebo prodlouženou hypoglykemií. Proto je nutné pravidelné sledování glukózy v krvi. Navíc, současné podávání betablokátorů a derivátů sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

Dávkování perorálních antidiabetik u pacientů užívajících betablokátory musí být někdy upraveno. (viz bod 4.4).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podobně jako u jiných léčiv 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 léčba 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 SR 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 ($< 1/10000$).

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 - závrať a bolest hlavy.

Méně časté - parestézie, svalové křeče.

Gastrointestinální poruchy

Časté - nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa.

Méně časté - zvracení.

Vzácné - sucho v ústech.

Velmi vzácné - poruchy chuti.

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 - dušnost při námaze.

Méně časté - bronchospasmus.

Vzácné - rýma.

Poruchy oka

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

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné - hučení v uších.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté - rash (ve formě psoriasiformní vyrážky a dystrofických kožních lézí), zvýšené pocení.

Vzácné - vypadávání vlasů.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

nebo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 bronchodilancií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: C07AB02

Farmakoterapeutická skupina: sympatolytikum, antihypertenzivum

Selektivní betablokátor

Metoprolol je kardioselektivní betablokátor, tj. blokuje beta₁-receptory v myokardu při řádově nižších dávkách než je potřebné k blokádě 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 metoprolol v kombinaci s beta₂-sympatomimetiky u pacientů s příznaky CHOPN. Metoprolol podaný v terapeutických dávkách ve srovnání s neselektivními betablokátory méně interferuje s bronchodilatačním účinkem beta₂-sympatomimetik.

Ve srovnání s neselektivními betablokátory interferuje méně s uvolňováním inzulinu, metabolismem cukrů a kardiovaskulární odpovědí na hypoglykémii.

Krátkodobé studie prokázaly, že metoprolol 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

Metoprolol snižuje zvýšený krevní tlak 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.

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 srdeční akci

Metoprolol má příznivý vliv na srdeční akci zejména u supraventrikulárních tachykardií nebo atriálních fibrilací a 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 diabetes mellitus. Metoprolol snižuje také riziko nefatálních reinfarktů myokardu.

Účinek na poruchy srdce doprovázené palpitacemi

Metoprolol je vhodný pro léčbu funkčních srdečních poruch doprovázených palpitacemi.

Účinek na migrénu

Metoprolol je vhodným léčivem k profylaktické léčbě migrény.

Účinek na hyperthyreózu

Metoprolol snižuje klinickou manifestaci hyperthyreózy a může být tedy podáván jako doplňkové léčivo.

Pediatrická populace

Ve 4týdenní klinické studii bylo u 144 pediatrických pacientů (ve věku 6 až 16 let) s primární esenciální hypertenzí prokázáno, že podávání metoprololu vedlo ke snížení systolického krevního tlaku o 5,2 mm Hg při dávce 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), o 7,7 mmHg při dávce 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) a o 6,3 mm Hg 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 mm Hg. Diastolický krevní tlak poklesl o 3,1 ($p = 0,655$); 4,9 ($p = 0,280$); 7,5 ($p = 0,017$), resp. 2,1 mm Hg v uvedeném pořadí. 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 úplně absorbuje. V rozsahu terapeutických dávek je plazmatická koncentrace metoprololu lineárně závislá na podané dávce. Maximálních plazmatických koncentrací ($c_{\max}$) je dosaženo asi 3 až 4 hodiny po podání ($t_{\max}$). Ačkoliv plazmatické koncentrace vykazují značné interindividuální rozdíly, je individuální reprodukovatelnost dobrá. Podání metoprololu v lékové formě SR má za následek postupné uvolňování léčivé látky a snížení hodnoty $c_{\max}$. Ve srovnání s konvenční tabletou je absorpční fáze prodloužena a tím také délka účinku. Tyto faktory mohou vést k lepší toleranci podané dávky a vyšší selektivitě β_1 -sympatolytického účinku.

Vlivem významného efektu prvního průchodu játry je systémová dostupnost metoprololu po jednorázovém podání asi 50 %. Po opakovaném podání se zvyšuje až na 70 %. Podání v průběhu jídla může zvyšovat biologickou dostupnost metoprololu o 30 až 40 %. 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.

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 metabolitů nemá vliv na účinek metoprololu.

U pacientů se závažnou 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) stoupá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje ve vztahu k bezpečnosti

Bezpečnost metoprololu je ověřena dlouhodobými klinickými zkušenostmi.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ethylcelulosa, hypromelosa 2506/5, hlinitokřemičitan sodný, magnesium-stearát, tekutý parafin, makrogol 6000, oxid titaničitý (E 171).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s PP bezpečnostním uzávěrem, krabička
30 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v jednom balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o., generála Svobody 335, Rosice, 533 51 Pardubice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/121/84-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.3.1984 / 19.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 7. 2026