

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Betaloc[®] ZOK 25 mg
Betaloc[®] ZOK 50 mg
Betaloc[®] ZOK 100 mg
Betaloc[®] ZOK 200 mg
tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metoprololi succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprololi tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg) v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Betaloc ZOK 25 mg: bílé až téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety po obou stranách opatřené půlicí rýhou na jedné straně označené vyraženým „A“ a „β“.

Betaloc ZOK 50 mg: bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a na druhé s vyraženým „A“ nad „mO“.

Betaloc ZOK 100 mg: bílé kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně a na druhé straně s vyraženým „A“ nad „mS“.

Betaloc ZOK 200 mg: bílé až téměř bílé oválné bikonvexní potahované tablety na jedné straně s půlicí rýhou a s vyraženým „A“ nad „mY“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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.

4.2. Dávkování a způsob 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.

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 antihypertenzívy.

Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávkování 100 až 200 mg denně snižuje riziko mortality, včetně rizika náhlé kardiovaskulární smrti, mozkové cévní 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.

Poruchy renální funkce

U pacientů s renální insuficiencí není nutná úprava doporučeného dávkování.

Poruchy jaterní funkce

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.

Děti a mladiství

Doporučená počáteční dávka u pacientů s hypertenzí ve věku ≥ 6 let je 1,0 mg/kg přípravku Betaloc ZOK jednou denně. Dávka by neměla překročit 50 mg denně a měla by být zaokrouhlena na dostupnou sílu přípravku. U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 1,0 mg/kg, může být dávka zvýšena až na maximální denní dávku 2,0 mg/kg. Dávky vyšší než 200 mg jednou denně nebyly studovány u dětí a mladistvých.

Účinnost a bezpečnost přípravku pro použití u dětí ve věku do 6 let nebyla studována. Maximální denní dávka pro Betaloc ZOK je 400 mg.

4.3. Kontraindikace

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, 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).

Betaloc ZOK je kontraindikován u pacientů, kteří jsou přecitlivělí na kteroukoliv 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. 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 léčeni 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 myastenia gravis nebo depresivním onemocněním v anamnéze by měli být léčeni metoprololem jen po pečlivém zvážení poměru rizika ku prospěchu léčby.

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 betablokátořem 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 betablokátořy, by neměly být intravenózně podávány léky s obsahem antagonistů kalcia verapamilového typu. Betablokátořy 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 AV 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 plasmatické koncentrace metoprololu. Plasmatická koncentrace metoprololu může být zvýšena při současném podávání látek metabolizovaných CYP2D6, tj. antiarytmik, antihistaminik, antagonistů H₂ receptorů, antidepresiv, antipsychotik a inhibitorů cyklooxygenázy-2. Plasmatická 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 betablokátořů.

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

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

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

4.6. Těhotenství a kojení

Podobně jako u jiných léčiv by také metoprolol neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Podobně jako jiné betablokátořy může metoprolol vyvolávat např. bradykardii a hypoglykémii u plodu, novorozence a kojence. Všeobecně betablokátořy snižují placentární perfúzi, což může vést ke zpomalení intrauterinního růstu. 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.

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 ($\geq 1/10$), 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, A-V blok 1. stupně, edémy a bolest u srdce.

Vzácné - poruchy srdečního vedení, srdeční arytmie.

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

Poruchy nervového systému

Velmi časté - únava.

Časté - závratě a bolest hlavy.

Méně časté - parestézie, svalové křeče.

Gastrointestinální poruchy

Časté - nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa.

Méně časté - zvracení.

Vzácné - sucho v ústech.

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.

Poruchysvalové 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 a poruchy chuti.

Poruchy kůže a podkoží

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

Vzácné - vypadávání vlasů.

Velmi vzácné - fotosenzitivita a zhoršení psoriázy.

4.9. Předávkování

Symptomy předávkování mohou zahrnovat bradykardii, hypotenzi, akutní srdeční insuficienci a bronchospasmus.

Základní léčba předávkování by měla zahrnovat:

Přísnou kontrolu, léčbu na jednotce intenzivní péče, výplach žaludku, podání aktivního uhlí a laxativ, aby se zabránilo absorpci léčiva dosud přítomného v gastrointestinálním traktu, podání plasmy nebo náhražek plasmy k léčbě hypotenze a šoku.

Významná bradykardie může být korigována podáním atropinu 1-2 mg intravenózně a/nebo zavedením kardiostimulátoru. Pokud je třeba, může následovat intravenózní podání glukagonu v bolusové dávce 10 mg. V případě potřeby lze podání opakovat či zavést intravenózní infuzi glukagonu rychlostí 1-10 mg/hod v závislosti na odpovědi pacienta. Jestliže pacient nereaguje nebo glukagon není k dispozici, lze podat betasympatomimetikum, např. dobutamin intravenózně rychlostí 2,5- 10 µg/kg/min.

Dobutamin má pozitivně inotropní účinek, a proto může být podán k léčbě hypotenze a akutní srdeční insuficience. Je pravděpodobné, že tyto dávky nebudou dostatečné k antagonizaci kardiálních účinků beta blokátoru a za předpokladu značného předávkování. Dávku dobutaminu je třeba zvyšovat podle potřeby, aby se dosáhlo žádoucí odpovědi s ohledem na klinický stav pacienta.

Lze uvažovat o podání kalciových iontů. Bronchospasmus lze obvykle odstranit podáním bronchodilancií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sympatolytikum, antihypertenzivum

ATC kód: C07AB02

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 betablokátor.

Pokud je to nevyhnutelné, lze podat Betaloc ZOK v kombinaci s beta₂-sympatomimetiky u pacientů s příznaky CHOPN. Betaloc ZOK v terapeutických dávkách přítom ve srovnání s neselektivními betablokátorů 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 plasmatických koncentrací, např. bradykardie a únava nohou, je sníženo.

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

Krátkodobé studie prokázaly, že Betaloc ZOK může vyvolat mírný vzestup plasmatické 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 plasmatické 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.

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 mozkových cévních 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 ($\leq 0,40$) 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 % ($p = 0,00003$)
- Náhlou 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 pro léčbu funkčních srdečních poruch doprovázených palpitacemi.

Účinek na migrénu

Betaloc ZOK je vhodným léčivem k profylaktické léčbě migrény.

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 plasmatických koncentrací (AUC) je v obou případech shodná. Vazba metoprololu na plasmatické bílkoviny je asi 5-10 %.

Potahované tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují několik stovek mikropelet s jantaranem metoprololu. Každá mikropeleta je obalena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování.

Po spolknutí se tableta rychle rozpadá a mikropelety se dispergují v gastrointestinálním traktu a uvolňují léčivou látku po dobu asi 20 hodin. Tak je dosaženo rovnoměrných plasmatických 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.

Metabolismus 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 plasmatická clearance (Cl_p) je asi $1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$.

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 $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$, 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 $0,3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ a hodnotu AUC až šestkrát větší než zdraví jedinci.

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 parafín, makrogol 6000, koloidní bezvodý oxid křemičitý, natrium-stearyl-fumarát, oxid titaničitý (E 171).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Betaloc ZOK 25 mg: blistr PVC/PVDC/Al nebo bílá HDPE lahvička s uzávěrem z bílého PP, krabička.

Betaloc ZOK 50 mg: blistr PVC/PVDC/Al nebo bílá HDPE lahvička s uzávěrem z bílého PP, krabička.

Betaloc ZOK 100 mg: blistr PVC/PVDC/Al nebo bílá HDPE lahvička s uzávěrem z bílého PP, krabička.

Betaloc ZOK 200 mg: blistr PVC/PVDC/Al nebo bílá HDPE lahvička s uzávěrem z bílého PP, krabička.

Velikost balení

Betaloc ZOK 25 mg: 28 potahovaných tablet v jednom balení (blistru), 30 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení (lahvičce).

Betaloc ZOK 50 mg a Betaloc ZOK 200 mg: 28 nebo 56 potahovaných tablet v jednom balení (blistru) a 30 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení (lahvičce).

Betaloc ZOK 100 mg: 28 potahovaných tablet v jednom balení (blistru), 30 nebo 100 potahovaných tablet v jednom balení (lahvičce).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie.

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Betaloc ZOK 25 mg: 58/117/01-C.

Betaloc ZOK 50 mg: 58/628/00-C.

Betaloc ZOK 100 mg: 58/015/98-C.
Betaloc ZOK 200 mg: 58/629/00-C.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Betaloc ZOK 25 mg: 21.3.2001/ 31.1. 2007
Betaloc ZOK 50 mg: 20.12.2000 / 31.1. 2007
Betaloc ZOK 100 mg: 15.4.1998 / 31.1. 2007
Betaloc ZOK 200 mg: 20.12.2000 / 31.1. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

19.5.2010

©AstraZeneca 2010

Registrovaná ochranná známka BETALOC je majetkem AstraZeneca plc.
Referenční číslo dokumentu: 19052010SPC