

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metoprolol Medreg 50 mg potahované tablety
Metoprolol Medreg 100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Metoprolol Medreg 50 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 50 mg.

Metoprolol Medreg 100 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi tartras 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna 50 mg potahovaná tableta obsahuje 13,8 mg laktózy.
Jedna 100 mg potahovaná tableta obsahuje 27,6 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Metoprolol Medreg 50 mg potahované tablety
Růžové, kulaté (průměr 7,8 mm – 8,2 mm), bikonvexní potahované tablety, na jedné straně se zářezovou půlicí rýhou a na druhé straně vyraženo „50“.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Metoprolol Medreg 100 mg potahované tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté (průměr 9,8 mm – 10,2 mm), bikonvexní potahované tablety, na jedné straně se zářezovou půlicí rýhou a na druhé straně vyraženo „100“.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Hypertenze
- Chronická stabilní angina pectoris
- Akutní léčba infarktu myokardu a sekundární prevence po infarktu myokardu
- Tachyarytmie
- Profylaxe migrény

Metoprolol Medreg je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Je třeba dodržovat následující doporučení pro dávkování:

Hypertenze

50 mg až 100 mg metoprolol-tartrátu dvakrát denně nebo 100 mg až 200 mg metoprolol-tartrátu jednou denně.

Chronická stabilní angina pectoris

50 mg až 100 mg metoprolol-tartrátu dvakrát denně.

Akutní léčba infarktu myokardu a sekundární prevence po infarktu myokardu

Akutní léčba: po předchozí intravenózní léčbě metoprolol-tartrátem se užívá 50 mg metoprolol-tartrátu 4krát denně během následujících 48 hodin, počínaje 15 minut po poslední intravenózní injekci.

U pacientů, kteří užívali intravenózně méně než 15 mg metoprolol-tartrátu, má být perorální léčba zahájena opatrně 25 mg metoprolol-tartrátu.

Sekundární prevence: 100 mg metoprolol-tartrátu dvakrát denně.

Tachyarytmie

50 mg až 100 mg metoprolol-tartrátu dvakrát denně.

Profylaxe migrény

50 mg až 100 mg metoprolol-tartrátu dvakrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost metoprolol-tartrátu u pediatrické populace nebyla stanovena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (např. pacienti s portokaválním zkratem) může být nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Starší pacienti (> 65 let)

U starších pacientů není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají bez žvýkání a zapíjejí se sklenicí vody (viz bod 5.2).

Mají se užívat ráno v jedné dávce nebo ráno a večer ve dvou dávkách.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné beta-blokátory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Atrioventrikulární blokáda II. nebo III. stupně
- Nestabilní srdeční selhání (plicní edém, zhoršený průtok krve nebo hypotenze) a kontinuální nebo přerušovaná léčba pozitivně inotropními léky (agonisté beta receptorů)
- Manifestní klinicky významná sinusová bradykardie (srdeční frekvence < 50 tepů/min)
- Sick sinus syndrom (kromě pacientů s permanentním kardiostimulátorem)
- Závažné poruchy periferního arteriálního oběhu

- Kardiogenní šok
- Neléčený feochromocytom
- Hypotenze (systolický krevní tlak < 90 mmHg)
- Těžké bronchiální astma nebo chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc
- Metabolická acidóza
- Současná léčba s inhibitory MAO (kromě MAO-B inhibitorů)
- Současné intravenózní užívání antagonistů vápníkového kanálu verapamilového nebo diltiazemového typu nebo jiných antiarytmik (např. disopyramid) (kromě léků intenzivní péče)
- Akutní infarkt myokardu se srdeční frekvencí < 45 tepů/min, PQ intervalem > 0,24 sekundy nebo systolickým krevním tlakem < 100 mmHg

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Beta-blokátory musí být používány s opatrností u pacientů s astmatem. Pokud je pacient léčen beta2-agonisty (perorálně nebo inhalačně), jejich dávkování je třeba na začátku léčby metoprololem přehodnotit a v případě potřeby zvýšit.

Metoprolol je kontraindikován u pacientů s těžkými formami bronchiálního astmatu nebo chronickou obstrukční bronchopulmonální nemocí (viz bod 4.3).

Metoprolol může ovlivnit léčbu cukrovky a může maskovat příznaky hypoglykémie (zejména tachykardii a třes). Riziko narušení metabolismu sacharidů nebo maskování symptomů hypoglykémie je nižší při použití kardioselektivního beta-blokátoru, jako je metoprolol než u neselektivních beta-blokátorů. Nicméně, hladiny cukru v krvi mají být sledovány v kratších intervalech.

Léčba metoprololem může maskovat příznaky hypertyreózy nebo se může po vysazení metoprololu zhoršit.

V rámci léčby metoprololem se někdy mohou zhoršit poruchy AV vedení (je možná AV blokáda). Vzhledem k negativnímu vlivu na dobu vedení má být metoprolol používán s opatrností u pacientů s AV blokádou I. stupně.

Beta-blokátory mohou vést k bradykardii. Pokud klidová srdeční frekvence poklesne pod 55 tepů/min a pacient se stane symptomatickým, dávka musí být snížena nebo je třeba metoprolol postupně vysazovat.

Metoprolol může kvůli antihypertenznímu účinku zhoršit příznaky poruch periferního arteriálního oběhu (Raynaudův syndrom, intermitentní klaudikace). Metoprolol je kontraindikován u závažných poruch periferního arteriálního oběhu (viz bod 4.3).

U pacientů s feochromocytomem musí být před a během léčby metoprololem užíván blokátor alfa-receptorů.

Léčba metoprololem nesmí být bez závažného důvodu náhle ukončena. Náhlé přerušení může zhoršit stávající srdeční selhání a zvýšit riziko infarktu myokardu a náhlé srdeční smrti.

Pokud je nutné léčbu ukončit, musí se to provádět postupně po dobu nejméně dvou týdnů postupným snižováním dávky, dokud není dosaženo dávky 25 mg metoprolol-tartrátu. Tato konečná dávka má být podávána nejméně 4 dny před ukončením léčby.

Pokud se u pacienta objeví příznaky, musí být dávka snižována pomaleji.

Pacienti mají zůstat pod přísnou kontrolou příznaků zhoršujícího se onemocnění a musí být přijata nezbytná opatření.

Pacienti s akutním infarktem myokardu vykazovali při léčbě metoprololem zvýšené riziko kardiogenního šoku. Jelikož byli zvláště postiženi hemodynamicky nestabilní pacienti, metoprolol má být podáván až poté, co se pacient s infarktem hemodynamicky stabilizuje (viz body 4.2, 4.3 a 5.1).

Anesteziolog musí být před operací informován o léčbě metoprololem.

Pokud se u pacientů léčených blokátory beta-receptorů provádí celková anestézie, musí se zvolit anestetikum s co nejmenším negativním inotropním účinkem.

Vysazení blokátoru beta-receptorů po dobu operace se nedoporučuje.

U pacientů s nekardiálním chirurgickým zákrokem je třeba se vyvarovat náhlému zahájení podávání vysokých dávek metoprololu, protože to bylo spojeno s rizikem bradykardie, hypotenze a cévní mozkové příhody, včetně fatálních následků u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory.

Pokud je kombinovaná léčba s klonidinem ukončena, je třeba nejprve postupně vysadit blokátor beta-receptorů a poté klonidin.

Metoprolol může zvýšit citlivost na alergenů a závažnost anafylaktických reakcí. Podávání epinefrinu nemusí vždy vést k požadovanému terapeutickému účinku s blokátory beta-receptorů (viz bod 4.5).

U pacientů s anamnézou závažných hypersenzitivních reakcí je proto nutná opatrnost, stejně jako u pacientů s hypersenzibilizační terapií.

Beta-blokátory mohou zvyšovat počet nebo prodlužovat trvání záchvatů anginy u pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris v důsledku neomezené vazokonstrikce koronárních tepen zprostředkovanou alfa-receptory. Proto má být metoprolol u těchto pacientů používán s opatrností.

U pacientů s osobní nebo rodinnou anamnézou psoriázy má být předepisování metoprololu prováděno pouze po pečlivém posouzení poměru rizika a přínosu.

Blokátory beta-receptorů mohou snížit slzivost. To je zvláště důležité pro nositele kontaktních čoček.

Použití metoprolol-tartrátu může vést k pozitivním výsledkům dopingových kontrol.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. 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 jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Sympatické gangliové blokátory, jiné beta-blokátory, inhibitory MAO-B

Pacienti, kteří jsou léčeni sympatickými gangliovými blokátory, jinými beta-blokátory (např. v očních kapkách) nebo inhibitory MAO-B, musí být přísně sledováni lékařem.

Klonidin

Pokud je třeba kombinovanou léčbu s klonidinem ukončit, je třeba vysadit beta-blokátor několik dní před ukončením léčby klonidinem, protože beta-blokátory mohou zhoršit prudký vzestup krevního tlaku způsobeného vysazením klonidinu.

Blokátory kalciového kanálu, antiarytmika

Při současném užívání blokátorů kalciového kanálu verapamilového nebo diltiazemového typu nebo antiarytmik je třeba pacienta pečlivě sledovat z hlediska negativních inotropních a chronotropních účinků.

Intravenózní podání antagonistů kalciového kanálu verapamilového nebo diltiazemového typu nebo jiných antiarytmik (např. disopyramid) je kontraindikováno (s výjimkou léků intenzivní péče) (viz bod 4.3).

Antiarytmika třídy I. a blokátory beta-receptorů mají aditivní negativní inotropní účinky, které mohou u pacientů se sníženou funkcí levé komory způsobit závažné nežádoucí hemodynamické vedlejší účinky. U pacientů s patologickými poruchami AV vedení je nutné se této kombinaci vyhnout. Tato interakce byla nejrozsáhleji popsána u disopyramidu (viz bod 4.3).

Anestetika

Během léčby beta-blokátory je inhalačními anestetiky zvýšen bradykardický účinek blokátorů beta-receptorů.

Další antihypertenziva

Metoprolol může zvyšovat účinky současně užívaných antihypertenziv.

Sympatomimetika

Současné užívání metoprololu a norepinefrinu, epinefrinu nebo jiných sympatomimetik může způsobit výrazné zvýšení krevního tlaku.

Pokud se za určitých okolností podává adrenalin pacientům užívajícím beta-blokátory, kardioselektivní beta-blokátory mají významně nižší dopad na regulaci krevního tlaku než neselektivní beta-blokátory.

Účinky epinefrinu při léčbě anafylaktických reakcí mohou být sníženy u pacientů léčených beta-blokátory (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léky

Současné podávání s indometacinem nebo jiným inhibitorem syntézy prostaglandinů může snížit antihypertenzivní účinek betablokátorů.

Reserpin, alfa-methyldopa, klonidin, guanfacin a srdeční glykosidy

Současné užívání metoprololu a reserpinu, alfa-methyldopy, klonidinu, guanfacinu nebo srdečních glykosidů může způsobit těžkou bradykardii a může dojít ke zpoždění srdečního vedení.

Antidiabetika a inzulín

Metoprolol může zmírňovat příznaky hypoglykémie, zvláště tachykardii způsobenou hypoglykemií. Beta-blokátory mohou inhibovat uvolňování inzulínu u pacientů s diabetem II. typu. Hypoglykemická léčba (inzulinem nebo perorálními antidiabetiky) má být odpovídajícím způsobem upravena a je nutná pravidelná kontrola hladiny cukru v krvi.

Léky obsahující xanthin

Současné užívání přípravků obsahujících xanthin (aminofylin, theofylin) vede ke vzájemnému oslabení účinku.

Farmakokinetické interakce

Inhibitory and induktory CYP 2D6

Metoprolol je substrátem pro izoenzym CYP 2D6 cytochromu P450.

Látky, které působí jako enzymové induktory nebo enzymové inhibitory, mohou ovlivňovat plazmatickou koncentraci metoprololu. Rifampicin snižuje plazmatickou koncentraci metoprololu, zatímco cimetidin, alkohol a hydralazin mohou plazmatickou koncentraci metoprololu zvyšovat.

Metoprolol je převážně, ale ne výlučně, metabolizován jaterním enzymem cytochromem (CYP) 2D6 (viz bod 5.2).

Látky s inhibičním účinkem na CYP 2D6, jako jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako je paroxetin, fluoxetin a sertralin, difenhydramin, hydroxychlorochin, celecoxib, terbinafin, neuroleptika (např. chlorpromazin, triflupromazin, chlorprothixen) a případně i propafenon mohou zvýšit plazmatickou koncentraci metoprololu.

Inhibiční účinek na CYP 2D6 byl také hlášen u amiodaronu a chinidinu (antiarytmika).

Clearance jiných léčivých látek (např. lidokain) může být snížena metoprololem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k neexistenci kontrolovaných studií o používání metoprololu u těhotných žen, lze metoprolol použít v průběhu těhotenství, pouze pokud přínos pro matku převáží riziko pro embryo/plod.

Beta-blokátory způsobují snížení prokrvení placenty a mohou způsobit smrt plodu a předčasný porod. Intrauterinní růstové poruchy byly hlášeny po dlouhodobém podávání těhotným ženám s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Bylo hlášeno, že beta-blokátory způsobují prodloužený porod a bradykardii u plodu a novorozence. Byla také hlášena hypoglykémie, hypotenze, zvýšené hladiny bilirubinu v krvi a omezená reakce novorozence na anoxii.

Léčba metoprololem má být ukončena 48-72 hodin před očekávaným termínem porodu. Pokud to není možné, novorozenec musí být sledován kvůli příznakům blokády beta-receptorů (např. srdeční a plicní komplikace) 48-72 hodin po narození.

Kojení

Metoprolol dosahuje přibližně třikrát vyšších koncentrací v mateřském mléce než v plazmě. Ačkoli se riziko nežádoucích účinků u kojených dětí zdá být při užívání terapeutických dávek metoprololu nízké, je nutné kojené děti sledovat kvůli známým blokády beta-receptorů.

Fertilita

Účinky metoprololu na lidskou plodnost nebyly studovány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení motorového vozidla nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo únava, zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky, při změně přípravku nebo při současném konzumaci alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly hlášeny během léčby metoprololem s následující frekvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: trombocytopenie, agranulocytóza

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: zvýšení tělesné hmotnosti

Vzácné: může se objevit latentní diabetes mellitus nebo se může zhoršit manifestní diabetes mellitus, zvýšená hypoglykémie vyvolaná inzulínem, snížená hladina HDL cholesterolu, zvýšené hladiny triglyceridů

Velmi vzácné: zvýšená hladina VLDL cholesterolu

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese, potíže se soustředěním, snížené vědomí, ospalost nebo nespavost, noční můry

Vzácné: nervozita, úzkost

Velmi vzácné: amnézie, ztráta paměti, zmatenost, halucinace

Poruchy nervového systému

Velmi časté: únava

Časté: závratě, bolest hlavy
Méně časté: parestázie

Poruchy oka

Vzácné: poruchy zraku, suché oči, podráždění očí, zánět spojivek

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: tinnitus, poruchy sluchu, reverzibilní ztráta sluchu

Srdeční poruchy

Časté: bradykardie, hypotenze, ortostatická hypotenze (příležitostně se synkopou), palpitace

Méně časté: přechodné zhoršení srdečního selhání, kardiogenní šok u pacientů s akutním infarktem myokardu (viz bod 5.1), AV blok I. stupně, edém, bolest na hrudi

Vzácné: poruchy srdečního vedení, arytmie

Cévní poruchy

Časté: chladné končetiny, Raynaudův syndrom

Velmi vzácné: intenzifikace existujících poruch periferního oběhu až po gangrénu

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: námahová dušnost

Méně časté: bronchospasmus

Vzácné: rinitida

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa

Méně časté: zvracení

Vzácné: sucho v ústech

Velmi vzácné: poruchy chuti

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: abnormální funkční jaterní testy

Velmi vzácné: hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka (ve formě psoriasiformní kopřivky a dystrofických kožních lézí), zvýšené pocení

Vzácné: alopecie

Velmi vzácné: fotosenzitivní reakce, zhoršení nebo výskyt psoriázy nebo psoriasiformního exantému

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: svalová slabost, svalové křeče

Velmi vzácné: artralgie

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: impotence, sexuální dysfunkce

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

4.9 Předávkování

Příznaky

Předávkování může vést k těžké hypotenzi, sinusové bradykardii, bradyarytmii, poruchám srdečního vedení, srdečnímu selhání, kardiogennímu šoku a zástavě srdce. Kromě toho se mohou objevit dýchací potíže s bronchospasmem, poruchy vědomí, kóma, nauzea, zvracení, cyanóza, hypoglykémie a také generalizované záchvaty a hyperkalemie.

Příznaky se mohou zhoršit při současném užití alkoholu, antihypertenziv, chinidinu nebo barbiturátů. První příznaky předávkování se obvykle objevují 20 minut až 2 hodiny po užití léku.

Léčba

Monitorování životně důležitých funkcí pod intenzivní zdravotní péčí.

Terapeutická opatření zahrnují podávání aktivního uhlí, projímadel a v případě potřeby výplach žaludku. Atropin, sympatomimetika nebo dočasný kardiostimulátor k léčbě bradykardie a poruch srdečního vedení.

V případě šoku, akutního srdečního selhání a hypotenze, se podávají plazma nebo náhražky plazmy, bolusová injekce glukagonu (v případě potřeby následovaná intravenózní infuzí glukagonu), sympatomimetika, jako je např. dobutamin podávaný intravenózně, a navíc se během vazodilatace podávají agonisté α_1 -receptorů.

Lze také zvážit podání vápníkových iontů.

Při bronchospasmu lze podávat bronchodilatátor (beta-2 sympatomimetikum).

U generalizovaných záchvatů se doporučuje pomalé intravenózní podání diazepamů.

Dávky potřebné k léčbě předávkování mohou být mnohem vyšší než obvyklé terapeutické dávky, protože beta-receptory jsou blokovány beta-blokátorem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory, selektivní, ATC kód: C07AB02

Mechanismus účinku

Metoprolol je selektivní blokátor β_1 -receptorů; tj. β_1 -receptory v srdci jsou blokovány při výrazně nižších koncentracích než β_2 -receptory. Je však třeba vzít v úvahu, že s rostoucí dávkou klesá kardioselektivita.

Metoprolol má pouze nevýznamné membrány stabilizující účinky a nevykazuje žádné agonistické účinky.

Metoprolol snižuje nebo inhibuje účinky katecholaminů na srdce (uvolňovány zejména ve fyzicky a psychicky stresových situacích).

Metoprolol snižuje tachykardii, srdeční výdej, kontraktilitu a krevní tlak.

V případě potřeby lze metoprolol podávat pacientům s obstrukční plicní nemocí v kombinaci s β_2 -agonistou (viz body 4.3 a 4.4).

Účinek na akutní infarkt myokardu

Čínská studie (studie COMMIT) zkoumala 45 852 pacientů s podezřením na akutní infarkt myokardu se změnami na EKG (např. ST elevace, ST deprese nebo blokáda větve levého svazku), kteří byli přijati do nemocnice do 24 hodin od nástupu příznaků. V randomizované studii dostávali pacienti metoprolol (až 15 mg intravenózně, poté 200 mg perorálně) nebo placebo až do propuštění nebo 28 dní v nemocnici. Ve srovnání s placebem metoprolol neovlivňoval úmrtnost nebo primární

kombinovaný koncový bod smrti, reinfarkt nebo srdeční zástavu. Reinfarkty a ventrikulární fibrilace byly u léčby metoprololem méně časté, ale rychlost kardiogenního šoku během prvních dvou dnů po akutním infarktu byla zvýšena, zejména u hemodynamicky nestabilních pacientů.

Ve studii COMMIT byl kardiogenní šok významně častější u léčby metoprololem (5,0 %) než u placebo (3,9 %). Tento rozdíl byl zvláště patrný u následujících skupin pacientů:

Relativní četnost kardiogenního šoku u určitých skupin pacientů ve studii COMMIT:

Charakteristika pacientů	Terapeutická skupina	
	Metoprolol	Placebo
Věk ≥ 70 let	8,4 %	6,1 %
Krevní tlak < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Srdeční frekvence ≥ 110 /min	14,4 %	11 %
Killip-třída III	15,6 %	9,9 %

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Metoprolol se po perorálním podání úplně absorbuje.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 1,5 až 2 hodinách.

Vlivem efektu prvního průchodu játry je systémová biologická dostupnost po jednorázovém podání metoprololu přibližně 50 %. Systémovou dostupnost perorální dávky lze zvýšit na cca 65-70 % současným příjmem potravy.

Distribuce

Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je nízká (cca 5-10 %).

Biotransformace

Metoprolol je metabolizován oxidací v játrech. Tři hlavní známé metabolity neprokázaly klinicky významný beta-blokující účinek.

Metoprolol je převážně, ale nikoli výlučně, metabolizován jaterním enzymem cytochromem (CYP) 2D6. Rychlost metabolismu se může individuálně měnit kvůli polymorfismu genu CYP2D6, přičemž pomalí metabolizátoři (cca 7-8 %) vykazují vyšší plazmatické koncentrace a pomalejší eliminaci než rychlí metabolizátoři. Plazmatické koncentrace u jednotlivých pacientů jsou nicméně stabilní a reprodukovatelné.

U méně než 10 % pacientů může genetická vada oxidativního metabolismu (genetický polymorfismus) vzhledem k dávce vést k abnormálně vysokým plazmatickým hladinám se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků (viz bod 4.8).

Eliminace

Více než 95 % perorální dávky je vyloučeno močí. Přibližně 5 % dávky, v ojedinělých případech až 30 %, se vylučuje v nezměněné podobě. Plazmatický eliminační poločas metoprololu je v průměru 3,5 hodiny (1-9 hodin). Celková clearance je přibližně 1 l/min.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika metoprololu se u mladších a starších pacientů významně neliší.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Systémová biologická dostupnost a eliminace metoprololu se u pacientů s renální insuficiencí nemění, ale eliminace metabolitů je však pomalejší. U pacientů s glomerulární filtrací (GFR) menší než

5 ml/min byla zjištěna významná akumulace metabolitů. To však nevede ke zvýšení beta-blokujícího účinku metoprololu.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se může zvýšit biologická dostupnost metoprololu a snížit celková clearance. Zvýšení biologické dostupnosti je však považováno za klinicky významné pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s portokaválním zkratem. U pacientů s portokaválním zkratem je celková clearance přibližně 0,3 l/min a hodnoty AUC jsou přibližně 6krát vyšší než u zdravých jedinců.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity, genotoxicity a kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích na zvířatech beta-blokátory neprokázaly žádný teratogenní potenciál, ale vedly ke sníženému průtoku krve pupeční šňůrou, zpomalení růstu, snížené osifikaci a zvýšenému výskytu úmrtí plodu a po narození.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl kroskarmelózy

Předbobtnalý kukuřičný škrob (E 1401)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Metoprolol Medreg 50 mg potahované tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Makrogol

Červený oxid železitý (E 172)

Metoprolol Medreg 100 mg potahované tablety:

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný, bezbarvý PVC-Al blistr obsahuje 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Metoprolol Medreg 50 mg potahované tablety: Reg. č.: 58/454/19-C
Metoprolol Medreg 100 mg potahované tablety: Reg. č.: 58/455/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 5. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 1. 2022