

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Metoprolol Medreg 50 mg
Metoprolol Medreg 100 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metoprolol Medreg 50 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg metoprolólium-tartarátu.

Metoprolol Medreg 100 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg metoprolólium-tartarátu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 50 mg filmom obalená tableta obsahuje 13,8 mg laktózy.

Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 27,6 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Metoprolol Medreg 50 mg

Ružové, okrúhle (priemer 7,8 – 8,2 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety so zárezovou deliacou ryhou na jednej strane a vyrazeným „50“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Metoprolol Medreg 100 mg

Biele až takmer biele, okrúhle (priemer 9,8 – 10,2 mm), bikonvexné, filmom obalené tablety so zárezovou deliacou ryhou na jednej strane a vyrazeným „100“ na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Hypertenzia
- Chronická stabilná *angina pectoris*
- Akútna liečba infarktu myokardu a taktiež aj sekundárna prevencia po infarkte myokardu
- Tachykardické arytmie
- Profylaxia migrény

Metoprolol Medreg je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Je potrebné použiť nasledujúce odporúčané dávkovanie:

Hypertenzia

50 mg až 100 mg metoprolólium-tartarátu dvakrát denne alebo 100 mg až 200 mg metoprolólium-tartarátu raz denne.

Chronická stabilná *angina pectoris*

50 mg až 100 mg metoprolólium-tartarátu dvakrát denne.

Akútna liečba infarktu myokardu a taktiež aj sekundárna prevencia po infarkte myokardu

Akútna liečba: po predchádzajúcej intravenózne liečbe metoprolólium-tartarátom sa užíva 50 mg metoprolólium-tartarátu 4-krát denne v priebehu nasledujúcich 48 hodín, začínajúc 15 minút po poslednej intravenózne injekcii.

U pacientov, ktorí užívali intravenózne menej ako 15 mg metoprolólium-tartarátu, sa má opatrne začať s perorálnou liečbou 25 mg metoprolólium-tartarátu.

Sekundárna prevencia: 100 mg metoprolólium-tartarátu dvakrát denne.

Tachykardické arytmie

50 mg až 100 mg metoprolólium-tartarátu dvakrát denne.

Profylaxia migrény

50 mg až 100 mg metoprolólium-tartarátu dvakrát denne.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť metoprolólium-tartarátu nebola v pediatrickej populácii stanovená.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávky pri poruche funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Môže byť potrebná úprava dávky u pacientov so závažnou poruchou pečene (napr. pacienti s portokaválnym skratom) (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (> 65 rokov)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u starších pacientov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť bež žuvania a zapiť pohárom vody (pozri časť 5.2).

Mali by sa užiť ráno pri jednej dávke alebo ráno a večer pri dvoch dávkach.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Atrioventrikulárna blokáda II. alebo III. stupňa
- Nestabilné zlyhávanie srdca (pľúcny edém, zhoršený prietok krvi alebo hypotenzia) a nepretržitá alebo prerušovaná liečba pozitívne inotropnými liečivami (agonisty beta-receptorov)
- Manifestná, klinicky významná sínusová bradykardia (srdcová frekvencia < 50 tepov/min)
- Syndróm chorého sínusu (s výnimkou pacientov s trvalým kardiostimulátorom)
- Závažné poruchy periférneho artériového obehu
- Kardiogénny šok
- Neliečený feochromocytóm

- Hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mmHg)
- Ťažká bronchiálna astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc
- Metabolická acidóza
- Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (okrem inhibítorov MAO-B)
- Súbežné intravenózne použitie antagonistu vápnikového kanála ako je verapamil alebo diltiazem alebo iných antiarytmík (napr. dizopyramid) (s výnimkou intenzívnej starostlivosti)
- Akútny srdcový infarkt so srdcovou frekvenciou < 45 tepov/min, s intervalom PQ > 0,24 sekúnd alebo systolickým krvným tlakom < 100 mmHg

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s astmou sa majú betablokátory používať opatrne. Ak je pacient liečený agonistami beta₂ – receptorov (perorálnymi alebo inhalačnými), musí sa ich dávkovanie prehodnotiť na začiatku liečby metoprololom a v prípade potreby sa má zvýšiť.

Metoprolol je kontraindikovaný u pacientov s ťažkými formami bronchiálnej astmy alebo s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (pozri časť 4.3).

Metoprolol môže ovplyvňovať liečbu cukrovky a maskovať príznaky hypoglykémie (najmä tachykardiu a tras). Riziko poruchy metabolizmu sacharidov alebo maskovania príznakov hypoglykémie je nižšie pri použití kardioselektívneho betablokátora, ako je metoprolol, ako pri použití neselektívnych betablokátorov. Napriek tomu by sa mala hladina cukru v krvi monitorovať v kratších intervaloch.

Liečba metoprololom môže maskovať príznaky hypertyreózy alebo sa môže zhoršiť po ukončení liečby metoprololom.

Zriedkavo môže pri liečbe metoprololom dôjsť k zhoršeniu poruchy AV vedenia (možná AV blokáda). Vzhľadom na negatívny vplyv na čas vedenia sa má metoprolol používať s opatrnosťou u pacientov s AV blokádou I. stupňa.

Betablokátory môžu viesť k bradykardii. Ak pokojová srdcová frekvencia klesne pod 55 tepov/min a pacient bude mať príznaky, dávka musí byť znížená alebo sa má liečba metoprololom postupne ukončiť.

Metoprolol môže kvôli antihypertenznému účinku zhoršovať príznaky porúch periférnej artériovej cirkulácie (Raynaudov syndróm, intermitentná klaudikácia). Metoprolol je kontraindikovaný pri závažných poruchách periférnej artériovej cirkulácie (pozri časť 4.3).

U pacientov s feochromocytómom sa pred a počas liečby metoprololom musí používať blokátor alfa-receptorov.

Liečba metoprololom sa nemá ukončiť náhle bez závažných dôvodov. Náhle ukončenie môže zhoršiť existujúce zlyhávanie srdca a zvýšiť riziko infarktu myokardu a náhlejšej srdcovej smrti.

Ak sa liečba musí ukončiť, malo by sa to vykonať postupne počas najmenej dvoch týždňov postupným znižovaním dávky, až kým sa nedosiahne dávka 25 mg metoprolólium-tartarátu. Táto posledná dávka sa má podávať najmenej 4 dni pred ukončením liečby.

Ak sa u pacienta objavia príznaky, dávka sa má znižovať pomalšie.

Pacienti by mali zostať pod prísnou kontrolou príznakov zhoršujúceho sa ochorenia a mali by sa prijať potrebné opatrenia.

U pacientov s akútnym infarktomyokardu sa pri liečbe metoprololom preukázalo zvýšené riziko kardiogénneho šoku. Pretože obzvlášť boli postihnutí hemodynamicky nestabilní pacienti, metoprolol sa má podávať až potom, ako sa pacient s infarktomyokardom hemodynamicky stabilizuje (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.1).

Anestéziológ musí byť pred operáciou informovaný o liečbe metoprololom.

Ak sa u pacientov liečených blokátormi beta-receptorov vykonáva celková anestézia, malo by sa zvoliť anestetikum s čo najmenším negatívne inotropným účinkom.

Vysadenie blokátorov beta-receptorov počas operácie sa neodporúča.

Náhlemu začatiu podávania vysokých dávok metoprololu sa treba vyhnúť u pacientov, ktorí nepodstupujú operáciu srdca, pretože to súvisí s rizikom bradykardie, hypotenzie a cievnej mozgovej príhody vrátane smrteľných následkov u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi.

Ak sa ukončuje kombinovaná liečba klonidínom, najskôr sa má vysadiť blokátor beta-receptorov, a potom má byť postupne vysadený klonidín.

Metoprolol môže zvýšiť citlivosť na alergény a závažnosť anafylaktických reakcií. Podanie adrenalínu nemusí vždy viesť k požadovanému terapeutickému účinku pri používaní blokátorov beta-receptorov (pozri časť 4.5).

Je potrebná opatrnosť u pacientov s anamnézou závažných reakcií z precitlivenosti, ako aj pri desenzibilizačnej terapii.

Betablokátory môžu zvýšiť alebo predĺžiť počet a trvanie záchvatov *anginy pectoris* u pacientov s Prinzmetalovou angínou v dôsledku neobmedzenej vazokonstrikcie koronárnych artérií sprostredkovanej alfa-receptormi. Metoprolol sa má preto u týchto pacientov používať opatrne.

U pacientov s psoriázou v osobnej alebo rodinnej anamnéze sa má predpisovať metoprolol iba po dôkladnom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu.

Blokátory beta-receptorov môžu znížiť tok slz. To je obzvlášť dôležité pre používateľov kontaktných šošoviek.

Použitie metoprolólium-tartarátu môže viesť k pozitívnym výsledkom pri dopingových kontrolách.

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Blokátory sympatikového ganglia, iné betablokátory, inhibitory MAO-B

Pacienti, ktorí sú liečení blokátormi sympatikového ganglia, inými blokátormi beta-receptorov (napr. v očných kvapkách) alebo inhibítormi MAO-B, musia byť prísne sledovaní lekárom.

Klonidín

Ak sa má súbežná liečba klonidínom ukončiť, musí sa betablokátor vysadiť niekoľko dní pred ukončením liečby klonidínom, pretože betablokátory môžu zhoršiť prudký nárast krvného tlaku spôsobený vysadením klonidínu.

Blokátory vápnikového kanála, antiarytmiká

Pri súbežnom používaní blokátorov vápnikových kanálov ako je verapamil alebo diltiazem alebo antiarytmik je potrebné pacienta starostlivo sledovať kvôli negatívne inotropným a chronotropným účinkom.

Intravenózne podanie vápnikových antagonistov ako je verapamil a diltiazem alebo iných antiarytmik (napr. dizopyramid) je kontraindikované (s výnimkou liekov pri intenzívnej starostlivosti) (pozri časť 4.3).

Antiarytmiká I. triedy a blokátory beta-receptorov majú aditívne negatívne inotropné účinky, ktoré môžu spôsobiť vážne hemodynamické nežiaduce účinky u pacientov so zníženou funkciou ľavej komory. Kombinácii sa treba vyhnúť u pacientov s patologickými poruchami AV kondukcie. Táto interakcia bola najrozsiahlejšie opísaná pre dizopyramid (pozri časť 4.3).

Anestetiká

Počas liečby betablokátormi je bradykardický účinok blokátorov beta-receptorov zvyšovaný inhalačnými anestetikami.

Ďalšie antihypertenzíva

Metoprolol môže zvýšiť účinok súbežne užívaných antihypertenzív.

Sympatomimetiká

Pri súbežnom užívaní metoprololu a noradrenalínu môže adrenalín alebo iné sympatomimetiká spôsobiť významné zvýšenie krvného tlaku.

Keď sa adrenalín podáva pacientom užívajúcim betablokátory, za určitých okolností majú kardioselektívne betablokátory významne menší vplyv na reguláciu krvného tlaku ako neselektívne betablokátory.

Účinky adrenalínu pri liečbe anafylaktických reakcií môžu byť znížené u pacientov liečených betablokátormi (pozri časť 4.4).

Nesteroidné protizápalové lieky

Súbežné podávanie s indometacínom alebo iným inhibítorom syntézy prostaglandínov môže znížiť účinok betablokátorov na zníženie krvného tlaku.

Rezerpín, alfa-metyldopa, klonidín, guanfacín, a srdcové glykozidy

Súbežné užívanie metoprololu a rezerpínu, alfa-metyldopy, klonidínu, guanfacínu alebo srdcových glykozidov môže spôsobiť ťažkú bradykardiu a môže dôjsť k oneskoreniu srdcovej kondukcie.

Antidiabetiká a inzulín

Metoprolol môže znižovať príznaky hypoglykémie, najmä tachykardiu spôsobenú hypoglykémiou. Betablokátory môžu inhibovať uvoľňovanie inzulínu u diabetikov typu II. Hypoglykemická liečba (inzulínom alebo perorálnymi antidiabetikami) by sa mala zodpovedajúcim spôsobom upraviť a je potrebná pravidelná kontrola hladiny cukru v krvi.

Liečivá obsahujúce xantíny

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich xantín (amino-, teofylín) vedie k vzájomnému oslabeniu účinku.

Farmakokinetické interakcie

Inhibítory a induktory CYP 2D6

Metoprolol je substrátom CYP2D6, izoenzýmu cytochrómu P450.

Látky indukujúce enzýmy alebo inhibujúce enzýmy môžu ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu metoprololu. Rifampicín znižuje plazmatickú koncentráciu metoprololu, zatiaľ čo cimetidín, alkohol a hydralazín môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu metoprololu.

Metoprolol sa prevažne, ale nie výlučne, metabolizuje pečeňovým enzýmom cytochrómom (CYP) 2D6 (pozri tiež časť 5.2).

Látky s inhibičným účinkom na CYP2D6, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ako sú paroxetín, fluoxetín a sertralín, difenhydramín, hydroxychlorochín, celekoxib, terbinafín, neuroleptiká (napr. chlórpromazín, triflupromazín, chlórprotixén) a pravdepodobne aj propafenón môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu metoprololu. Inhibičný účinok na CYP2D6 bol tiež hlásený pre amiodarón a chinidín (antiarytmiká).

Klírens ďalších liečiv (napr. lidokaínu) môže byť metoprololom znížený.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pretože neexistujú kontrolované štúdie o použití metoprololu v tehotenstve, metoprolol sa má používať počas tehotenstva, iba ak prínos pre matku preváži riziko pre embryo/plod.

Betablokátory spôsobujú znížený prietok krvi do placenty a môžu viesť k smrti plodu a predčasnému pôrodu. Po dlhodobom užívaní u tehotných žien s miernou až stredne ťažkou hypertenziou boli hlásené poruchy vnútromaternicového rastu. Bolo hlásené, že betablokátory spôsobujú predĺžený pôrod a bradykardiu u plodu a novorodenca. Bola taktiež hlásená hypoglykémia, hypotenzia, zvýšené hladiny bilirubínu v krvi a obmedzená reakcia novorodenca na anoxiu.

Liečba metoprololom sa má ukončiť 48-72 hodín pred očakávaným dátumom narodenia. Ak to nie je možné, musia sa u novorodenca sledovať príznaky betablokády (napr. srdcové a pľúcne komplikácie) 48-72 hodín po narodení.

Dojčenie

Metoprolol dosahuje asi trikrát vyššie koncentrácie v materskom mlieku ako v plazme matky. Aj keď sa riziko nežiaducich účinkov u dojčených detí zdá byť pri použití terapeutických dávok metoprololu nízke, mali by sa u dojčených detí sledovať príznaky betablokády.

Fertilita

Účinky metoprololu na plodnosť u človeka sa neskúmali.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení motorového vozidla alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu vyskytnúť závraty alebo únava, najmä na začiatku liečby, pri zvýšení dávky, zmene lieku alebo pri súbežnej konzumácii alkoholu.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby metoprololom boli hlásené nežiaduce účinky s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: trombocytopenia, agranulocytóza

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: zvýšenie telesnej hmotnosti

Zriedkavé: môže sa objaviť latentný *diabetes mellitus* alebo sa môže zhoršiť manifestný *diabetes mellitus*, zvýšená hypoglykémia vyvolaná inzulínom, zníženie HDL cholesterolu, zvýšenie triacylglycerolov

Veľmi zriedkavé: zvýšenie VLDL cholesterolu

Psychické poruchy

Menej časté: depresia, ťažkosti so sústredením, znížená úroveň vedomia, ospalosť alebo nespavosť, nočné mory

Zriedkavé: nervozita, úzkosť

Veľmi zriedkavé: amnézia, strata pamäte, zmätenosť, halucinácie

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: únava

Časté: závrat, bolesť hlavy

Menej časté: parestézie

Poruchy oka

Zriedkavé: poruchy videnia, suché oko, podráždenie očí, zápal spojoviek

Poruchy ucha a labyrintu

Veľmi zriedkavé: tinitus, poruchy sluchu, reverzibilná strata sluchu

Poruchy srdca

Časté: bradykardia, hypotenzia, ortostatická hypotenzia (príležitostne so synkopou), palpitácie

Menej časté: dočasné zhoršenie zlyhávania srdca, kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktóm myokardu (pozri časť 5.1), AV blokáda I stupňa, edém, bolesť na hrudníku

Zriedkavé: poruchy kondukcie, arytmie

Poruchy ciev

Časté: studené končatiny, Raynaudov syndróm

Veľmi zriedkavé: zintenzívnenie existujúcich porúch periférneho obehu až po gangrénu

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: námahové dyspnoe

Menej časté: bronchospazmus

Zriedkavé: rinitída

Gastrointestinálne poruchy

Časté: nevoľnosť, bolesť brucha, hnačka, zápcha

Menej časté: vracanie

Zriedkavé: sucho v ústach

Veľmi zriedkavé: poruchy vnímania chuti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: odchýlky v testoch pečeňových funkcií

Veľmi zriedkavé: hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka (vo forme psoriaziformnej urtikárie a dystrofických kožných lézií), zvýšené potenie

Zriedkavé: alopecia

Veľmi zriedkavé: fotosenzitívne reakcie, zhoršenie alebo vznik psoriázy alebo psoriatiformného exantému

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: svalová slabosť, svalové kŕče

Veľmi zriedkavé: artralgia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: impotencia, sexuálna dysfunkcia

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Predávkovanie môže viesť k závažnej hypotenzii, sínusovej bradykardii, bradyarytmii, poruchám srdcového vedenia, zlyhaniu srdca, kardiogénnemu šoku a zastaveniu srdca. Ďalej sa môžu vyskytnúť dýchacie ťažkosti s bronchospazmom, zhoršením vedomia, kóma, nevoľnosť, vracanie, cyanóza, hypoglykémia a tiež generalizované záchvaty a hyperkaliémia.

Príznaky sa môžu zhoršiť pri súbežnom užívaní alkoholu, antihypertenzív, chinidínu alebo barbiturátov.

Prvé príznaky predávkovania sa zvyčajne objavia 20 minút až 2 hodiny po užití lieku.

Liečba

Monitorovanie vitálnych parametrov v podmienkach intenzívnej starostlivosti.

Terapeutické opatrenia zahŕňajú podávanie aktívneho uhlia, laxatív a v prípade potreby gastrickú laváž. Atropín, sympatomimetiká alebo dočasný kardiostimulátor na liečbu bradykardie a porúch vedenia.

V prípade šoku, akútneho zlyhania srdca a hypotenzie, sa podáva plazma alebo náhrady plazmy, bolusová injekcia glukagónu (po ktorej nasleduje intravenózna infúzia glukagónu, ak je to potrebné), sympatomimetiká, ako je napr. intravenózny dobutamín a navyše sa počas vazodilatácie podávajú agonisty α_1 -receptora.

Môže sa tiež zväziť podanie vápenatých iónov.

Pri bronchospazme sa môže podať bronchodilatancium (beta₂-sympatomimetikum).

Pri generalizovaných záchvatoch sa odporúča pomalé intravenózne podanie diazepamu.

Dávky potrebné na liečbu predávkovania môžu byť oveľa vyššie ako bežné terapeutické dávky, pretože beta-receptory sú blokované betablokátorom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory, ATC kód: C07AB02

Mechanizmus účinku

Metoprolol je selektívny blokátor beta₁-receptorov; t.j. srdcové beta₁-receptory sú blokované pri významne nižších koncentráciách ako beta₂-receptory. Malo by sa však vziať do úvahy, že kardioselektivita klesá s rastúcou dávkou.

Metoprolol má iba nevýznamné účinky na stabilizáciu membrány a nemá agonistické účinky.

Metoprolol znižuje alebo inhibuje účinky katecholamínov na srdce (uvoľňujú sa najmä vo fyzicky a psychicky stresových situáciách).

Metoprolol znižuje tachykardiu, znižuje srdcový výdaj a kontraktilitu a znižuje krvný tlak.

Ak je to potrebné, metoprolol sa môže podávať pacientom s obštrukčnou chorobou pľúc v kombinácii s beta₂-agonistom (pozri časti 4.3 a 4.4).

Účinok pri akútnom infarkte myokardu

Čínska štúdia (štúdia COMMIT) skúmala 45 852 pacientov suspektných na akútny srdcový infarkt so zmenami EKG (napr. elevácia ST, depresia ST alebo blokáda vetvy ľavého zväzku), ktorí boli prijatí do nemocnice do 24 hodín od nástupu príznakov. V randomizovanej štúdii dostávali pacienti metoprolol (až do 15 mg intravenózne, potom 200 mg perorálne) alebo placebo, až do prepustenia alebo do 28 dní v nemocnici. V porovnaní s placebom metoprolol neovplyvňoval úmrtnosť ani primárny kombinovaný cieľový ukazovateľ - úmrtie, opätovný infarkt alebo zastavenie srdca. Opätovné infarkty a ventrikulárna fibrilácia boli pri liečbe metoprololom menej časté, ale miera kardiogénneho šoku počas prvých dvoch dní po akútnom infarkte sa zvýšila, najmä u hemodynamicky nestabilných pacientov.

V štúdii COMMIT bol kardiogénny šok signifikantne častejší pri liečbe metoprololom (5,0 %) ako pri placebe (3,9 %). Tento rozdiel bol zreteľný najmä v nasledujúcich skupinách pacientov:

Relatívna frekvencia kardiogénneho šoku v určitých skupinách pacientov v štúdiu COMMIT:

Charakteristika pacienta	Liečebná skupina	
	metoprolol	placebo
starší \geq 70 rokov	8,4 %	6,1 %
krvný tlak <120 mmHg	7,8 %	5,4 %
srdcový tep \geq 110/min	14,4 %	11 %
Killip III. Triedy	15,6 %	9,9 %

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa metoprolol úplne vstrebáva.

Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po 1,5 až 2 hodinách.

V dôsledku efektu po prvom prechode pečeňou („first-pass“) je systémová biologická dostupnosť jednej perorálnej dávky metoprololu približne 50 %. Systémová dostupnosť perorálnej dávky sa môže zvýšiť na približne 65 – 70 % súbežným príjmom potravy.

Distribúcia

Väzba metoprololu na plazmatické bielkoviny je nízka (približne 5 – 10 %).

Biotransformácia

Metoprolol sa v pečeni metabolizuje oxidáciou. Tri známe hlavné metabolity nevykazovali žiadny klinicky významný beta-blokujúci účinok.

Metoprolol sa prevažne, ale nie výlučne, metabolizuje pečeňovým enzýmom cytochrómom (CYP) 2D6. Rýchlosť premeny sa môže individuálne líšiť v dôsledku polymorfizmu génu CYP2D6, pričom pomalí metabolizátori (približne 7 – 8 %) vykazujú vyššie plazmatické koncentrácie a pomalšiu elimináciu ako rýchli metabolizátori. Avšak plazmatické koncentrácie u jednotlivých pacientov sú stabilné a reprodukovateľné.

U menej ako 10 % pacientov môže genetická porucha oxidačného metabolizmu (genetický polymorfizmus) vzhľadom na dávku viesť k abnormálne vysokým plazmatickým koncentráciám so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8).

Eliminácia

Viac ako 95 % perorálnej dávky sa vylučuje močom. Približne 5 % dávky, v niektorých prípadoch až 30 %, sa vylúči v nezmenenom stave. Plazmatický eliminačný polčas metoprololu je v priemere 3,5 hodiny (1 – 9 hodín). Celkový klírens je približne 1 l/min.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Farmakokinetika metoprololu sa medzi mladšími a staršími pacientmi významne nelíši.

Pacienti s renálnou insuficienciou

Systémová biologická dostupnosť a eliminácia metoprololu sa taktiež nemení u pacientov s renálnou insuficienciou, ale eliminácia metabolitov je pomalšia. Významná akumulácia metabolitov sa zistila u pacientov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (GFR) pod 5 ml/min. To však nevedie k zvýšeniu beta-blokujúceho účinku metoprololu.

Pacienti s hepatálnou insuficienciou

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť zvýšená biologická dostupnosť metoprololu a znížený celkový klírens. Zvýšenie biologickej dostupnosti sa však považuje za klinicky významné iba u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s portokaválnym skratom. U pacientov s portokaválnym skratom je celkový klírens približne 0,3 l/min a hodnoty AUC sú približne 6-krát vyššie ako u zdravých osôb.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách na zvieratách betablokátory nevykazovali žiadny teratogénny potenciál, ale viedli k zníženiu prietoku krvi cez pupočnú šnúru, spomaleniu rastu, zníženiu osifikácie a zvýšenému výskytu úmrtí plodu a postnatálnych úmrtí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická
karboxymetylškrob A, sodná soľ
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kroskarmelóza, sodná soľ
kukuričný škrob, predželatinovaný (E 1401)
stearát horečnatý

Obal tablety

Metoprolol Medreg 50 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
makrogol
červený oxid železitý (E 172)

Metoprolol 100 mg:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
makrogol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číry bezfarebný PVC-Al blister obsahujúci 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Metoprolol Medreg 50 mg: 58/0103/21-S
Metoprolol Medreg 100 mg: 58/0104/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022