

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hypablo 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Hypablo 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Hypablo 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Hypablo 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 23,75 mg metoprolol-sukcinátu, což odpovídá 25 mg metoprolol-tartrátu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 47,5 mg metoprolol-sukcinátu, což odpovídá 50 mg metoprolol-tartrátu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 95 mg metoprolol-sukcinátu, což odpovídá 100 mg metoprolol-tartrátu.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 190 mg metoprolol-sukcinátu, což odpovídá 200 mg metoprolol-tartrátu.

Pomocné látky se známým účinkem

Hypablo 25 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 12,13 mg laktózy (jako monohydrát).

Hypablo 50 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 24,27 mg laktózy (jako monohydrát).

Hypablo 100 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 48,54 mg laktózy (jako monohydrát).

Hypablo 200 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 97,07 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Hypablo 25 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 8,5 mm × 4,5 mm, na jedné straně s půlicí rýhou oddělující vyražené C a 69 a na druhé straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Hypablo 50 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 12,0 mm × 6,0 mm, na jedné straně s půlicí rýhou oddělující vyražené C a 68 a na druhé straně s půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Hypablo 100 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 14,0 mm × 8,0 mm, na jedné straně s půlicí rýhou oddělující vyražené C a 67 a na druhé straně s půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Hypablo 200 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 18,5 mm × 9,5 mm, na jedné straně s půlicí rýhou oddělující vyražené C a 66 a na druhé straně s půlicí rýhou. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Dospělí

- Hypertenze: snížení krevního tlaku a rizika kardiovaskulární a koronární mortality (včetně náhlého úmrtí) a morbidity.
- Angina pectoris.
- Symptomatické, chronické lehké až těžké srdeční selhání: jako doplněk standardní léčby srdečního selhání k prodloužení přežití, zkrácení doby hospitalizace, zlepšení funkce levé komory, zlepšení stupně srdečního selhání podle klasifikace NYHA a zlepšení kvality života.
- Srdeční arytmie, zejména supraventrikulární tachykardie.
- Udržovací léčba po infarktu myokardu.
- Funkční srdeční poruchy s palpitacemi.
- Profylaxe migrény.

Děti a dospívající ve věku 6–18 let

- Léčba hypertenze.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Doporučená dávka je u pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí 50 mg přípravku Hypablo jednou denně.

U pacientů, kteří na léčbu neodpovídají, lze dávku zvýšit až na 100–200 mg jednou denně, nebo kombinovat léčbu s jinými antihypertenzyvy.

Bylo prokázáno, že u pacientů s hypertenzí dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem v dávce 100–200 mg denně snižuje celkovou mortalitu, včetně rizika náhlého úmrtí v důsledku kardiovaskulárních příhod, náhlé cévní mozkové příhody a infarktu myokardu.

Angina pectoris

Doporučená dávka je 100–200 mg přípravku Hypablo jednou denně. V případě potřeby lze přípravek Hypablo kombinovat s jinými léčivými přípravky na anginu pectoris.

Stabilní chronické srdeční selhání

U pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou stabilizováni standardní léčbou, je třeba dávku přípravku Hypablo individuálně upravit. Doporučená počáteční dávka pro první dva týdny je 25 mg přípravku Hypablo jednou denně. Doporučená počáteční dávka pro pacienty se stabilním srdečním selháním klasifikovaným jako NYHA III–IV je 12,5 mg (polovina 25mg tablety) jednou denně po dobu prvního týdne léčby. Poté se doporučuje dávku zdvojnásobit každý druhý týden až do maximální cílové dávky 200 mg (190 mg metoprolol-sukcinátu) jednou denně (nebo maximální tolerované dávky).

Cílová dávka pro dlouhodobou léčbu je 200 mg metoprololu (přípravku Hypablo) nebo nejvyšší tolerovaná dávka jednou denně.

Při každé dávce má být pacient pečlivě sledován z hlediska snášenlivosti. V případě, že dojde k hypotenzi, lze snížit dávky souběžně podávaných léků. Počáteční hypotenze neznamená, že by pacient netoleroval dávku podávanou při chronické léčbě, ale do stabilizace stavu je třeba podávat nižší dávky.

Srdeční arytmie

Doporučená dávka je 100–200 mg přípravku Hypablo jednou denně.

Udržovací léčba po infarktu myokardu

Bylo prokázáno, že dlouhodobá perorální léčba metoprololem v dávce 200 mg jednou denně snižuje riziko úmrtí (včetně náhlého úmrtí) a reinfarktů (též u pacientů s diabetem mellitem).

Funkční srdeční poruchy s palpitemi

Doporučená dávka je 100 mg přípravku Hypablo jednou denně. V případě potřeby lze dávku zvýšit na 200 mg jednou denně.

Profylaxe migrény

Doporučená dávka je 100–200 mg přípravku Hypablo jednou denně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Pacientům s poruchou funkce jater se obvykle podává stejná dávka jako pacientům s normální funkcí jater. Snižování dávky je třeba zvážit jen u pacientů se známky velmi těžké poruchy funkce jater (např. u pacientů po operaci se shuntem).

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Hypablo u dětí a dospívajících v jiné indikaci, než hypertenze nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Hypertenze

Doporučená počáteční dávka u pacientů s hypertenzí ve věku ≥ 6 let je 0,5 mg/kg přípravku Hypablo (0,48 mg/kg metoprololu-sukcinátu) jednou denně. Konečná podaná dávka v miligramech má být co nejblíže k dávce vypočtené v mg/kg.

U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 0,5 mg/kg, může být dávka zvýšena na 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololu-sukcinátu), ale maximální denní dávka je 50 mg přípravku Hypablo (47,5 mg metoprololu-sukcinátu).

U pacientů, kteří neodpovídají na dávku 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololu-sukcinátu), může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg metoprololu-sukcinátu).

Dávky vyšší než 200 mg (190 mg metoprololu-sukcinátu) jednou denně nebyly u dětí a dospívajících studovány.

Účinnost a bezpečnost použití u dětí mladších 6 let nebyla studována. Z tohoto důvodu se použití přípravku Hypablo v této věkové kategorii nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Hypablo se užívá jednou denně.

Tablety přípravku Hypablo, celé nebo rozdělené na polovinu, se nesmí kousat ani drtit. Tablety je nutné zapít nejméně polovinou sklenice tekutiny.

Souběžný příjem potravy neovlivňuje biologickou dostupnost.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné beta-blokátory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Atrioventrikulární blok druhého nebo třetího stupně.
- Pacienti s nestabilním, nekompenzovaným srdečním selháním (plicní edém, hypoperfuze nebo hypotenze) a pacienti s kontinuálním nebo intermitentním podáváním léků s ionotropním účinkem,

- působících na beta-receptory.
- Klinicky významná sinusová bradykardie nebo hypotenze.
 - Sick sinus syndrome (pokud pacient nemá permanentní kardiostimulátor).
 - Kardiogenní šok.
 - Těžké onemocnění periferních tepen.
 - Metoprolol se nesmí podávat pacientům s podezřením na akutní infarkt myokardu, pokud je srdeční frekvence < 45 tepů/min, interval PQ $> 0,24$ sekundy nebo systolická hypotenze (krevní tlak < 100 mmHg).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientům, kteří jsou léčeni betablokátory, nesmí být současně intravenózně podávány blokátory kalciového kanálu typu verapamil.

Metoprolol může zhoršovat příznaky poruch periferního oběhu, např. intermitentní klaudikace, příznaky těžké poruchy funkce ledvin, závažných akutních stavů s metabolickou acidózou a souběžnou léčbou digitalisem.

U pacientů s Prinzmetalovou anginou pectoris se může zvýšit frekvence a rozsah záchvatů anginy pectoris v důsledku kontrakce koronárních cév zprostředkované alfa-receptory. Z tohoto důvodu se u těchto pacientů nesmí používat neselektivní beta-blokátory. Selektivní blokátory beta₁-receptorů je třeba používat s opatrností.

U bronchiálního astmatu nebo jiných chronických obstrukčních plicních onemocnění je třeba souběžně podávat adekvátní bronchodilatační léčbu (ve formě tablet nebo inhalací). Může být nutné zvýšit dávku beta₂-stimulátorů. Riziko, že metoprolol ovlivní beta₂-receptory, je nižší ve srovnání s konvenčními tabletovými formami beta₁-blokátorů.

Během léčby přípravkem Hypablo je riziko ovlivnění metabolismu sacharidů nebo maskování hypoglykémie nižší než u konvenčních tabletových forem beta₁-blokátorů a mnohem nižší než u neselektivních beta-blokátorů.

Beta-blokátory mohou ještě zvýšit riziko závažné hypoglykémie při současném podávání s deriváty sulfonylurey. Pacienti s diabetem mají být poučeni, aby si pečlivě kontrolovali hladinu glukózy v krvi (viz bod 4.5)

Velmi vzácně se může zhoršit již existující středně těžká porucha A-V vedení (může vést až k A-V blokádě).

Anafylaktická reakce má u pacientů léčených metoprololem těžší průběh.

Pokud je přípravek Hypablo podáván pacientovi s feochromocytomem, je třeba zvážit léčbu alfa-blokátorem.

Náhlé vysazení beta-blokátorů, zejména u vysoce rizikových pacientů, může být nebezpečné a je třeba se mu vyhnout, protože může zhoršit chronické srdeční selhání a také zvýšit riziko infarktu myokardu a náhlého úmrtí. Přípravek Hypablo je proto třeba, pokud možno, vysazovat postupně během nejméně dvou týdnů, kdy se dávka v každém kroku snižuje o polovinu až na 12,5 mg, polovinu 25mg tablety. Konečná dávka má být podávána alespoň čtyři dny před ukončením léčby. Pokud se objeví příznaky, doporučuje se pomalejší rychlost vysazení.

Před operací má být anesteziolog informován, že pacient užívá přípravek Hypablo. U pacientů podstupujících operaci se nedoporučuje léčbu beta-blokátory přerušovat. Akutnímu nasazení vysokých dávek metoprololu pacientům podstupujícím nekardiální operaci je třeba se vyhnout, protože u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory bylo spojeno s bradykardií, hypotenzí a cévní mozkovou příhodou včetně úmrtí.

Přípravek Hypablo obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pacienti, kteří souběžně užívají blokátory sympatických ganglií, jiné beta-blokátory (tj. oční kapky) nebo inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), musí být pod pečlivým dohledem. Pokud má být souběžná léčba klonidinem ukončena, léčbu beta-blokátory je třeba vysadit několik dní před klonidinem.

Pokud je metoprolol podáván společně s blokátory kalciových kanálů typu verapamil a diltiazem, může dojít k vyššímu negativně inotropním a negativně chronotropním účinkům. Pacientům, kteří jsou léčeni beta-blokátory, nesmí být intravenózně podávány blokátory kalciových kanálů typu verapamil.

Beta-blokátory mohou zvyšovat negativně inotropní a negativně dromotropní účinek antiarytmik (typu chinidin a amiodaronu).

Digitalisové glykosidy ve spojení s beta-blokátory mohou prodloužit dobu atrioventrikulárního vedení a mohou vyvolat bradykardii.

U pacientů léčených beta-blokátory zvyšují kardiodepresivní účinek inhalační anestetika.

Metoprolol je metabolickým substrátem pro izoenzym CYP2D6 cytochromu P450. Přípravky, které působí jako enzymové induktory a enzymové inhibitory, mohou ovlivňovat plazmatické hladiny metoprololu. Plazmatické hladiny metoprololu mohou být zvýšeny při souběžném podávání látek metabolizovaných CYP2D6, tj. antiarytmik (propafenon), antihistaminik (difenhydramin), antagonistů H₂-receptorů (např. cimetidin), antidepresiv, antipsychotik a inhibitorů COX-2. Plazmatická hladina metoprololu je snižována rifampicinem a může být zvýšena hydralazinem.

Souběžné podávání metoprololu s alkoholem může zvýšit plazmatickou koncentraci metoprololu a ovlivnit účinek léku. Metoprolol by neměl být podáván společně s alkoholem.

Barbituráty (pentobarbital) indukují metabolismus metoprololu enzymatickou indukcí.

Fenylpropanolamin (norefedrin) v jednorázových dávkách 50 mg může u zdravých dobrovolníků zvýšit diastolický krevní tlak na patologické hodnoty. Propanolol obecně působí proti vzestupu krevního tlaku vyvolanému fenylpropanolaminem. Blokátory beta-receptorů však mohou vyvolat paradoxní hypertenzní reakce u pacientů, kteří užívají vysoké dávky fenylpropanolaminu. V několika případech byly popsány hypertenzní krize během léčby pouze fenylpropanolaminem.

Souběžná léčba indometacinem nebo jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat antihypertenzní účinek beta-blokátorů.

Za určitých podmínek, kdy je pacientům léčeným beta-blokátory podáván epinefrin, interferují kardioselektivní beta-blokátory s kontrolou krevního tlaku mnohem méně než neselektivní beta-blokátory.

Současné podávání beta-blokátorů a derivátů sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících beta-blokátory může být nutné upravit dávkování perorálních antidiabetik.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Hypablo nesmí být podáván v průběhu těhotenství, pokud není jeho indikace nevyhnutelná. Beta-blokátory obecně snižují perfuzi placentou, což bylo spojeno s růstovou restrikcí plodu, intrauterinním úmrtím, potratem a předčasným porodem. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, doporučuje se odpovídajícím způsobem sledovat matku a plod. Podobně jako jiné blokátory beta-receptorů může metoprolol vyvolávat bradykardii u plodu a novorozence. To je třeba vzít v úvahu, pokud jsou tyto léky předepisovány v posledním trimestru a v souvislosti s porodem.

Léčba přípravkem Hypablo má být postupně ukončena 48–72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud toto opatření není možné, je nutno novorozence pečlivě sledovat 48–72 hodin po porodu na známky a příznaky betablokady (např. srdeční a plicní komplikace).

Kojení

Přípravek Hypablo má být podáván během kojení, pouze pokud je jeho použití považováno za nezbytné. Metoprolol je koncentrován v lidském mateřském mléce v množství, které odpovídá přibližně trojnásobku množství nalezeného v plazmě matky. Z hlediska kojence se riziko škodlivých reakcí zdá být při terapeutických dávkách léku nízké. Kojence je třeba pečlivě sledovat na známky betablokady.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při provozování činností vyžadujících zvýšenou pozornost (řízení nebo obsluha strojů) je třeba zohlednit fakt, že se při léčbě přípravkem Hypablo mohou objevit závratě a únava.

4.8. Nežádoucí účinky

Přípravek Hypablo je dobře snášen a nežádoucí účinky jsou obecně mírné a reverzibilní.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní frekvence. Pro stanovení frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému					trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy			nárůst tělesné hmotnosti		
Psychiatrické poruchy			depresivní porucha, zhoršená schopnost koncentrace, poruchy spánku, noční můry	nervozita, úzkosti, impotence / sexuální dysfunkce	amnézie, poruchy paměti, zmatenost, halucinace

Poruchy nervového systému	únava	závratě, bolest hlavy	parestezie, svalové křeče		poruchy chuti
Poruchy oka				poruchy vidění, suché a/nebo podrážděné oči, konjunktivitida	
Poruchy ucha a labyrintu					tinitus
Srdeční poruchy		bradykardie, posturální hypotenze (velmi vzácně doprovázená synkopou), studené končetiny, palpitate	přechodné zhoršení srdečního selhání, kardiogenní šok u pacientů s akutním infarktem myokardu ¹ , A-V blok I. stupně, edém, bolest na hrudi	poruchy vedení srdečního vzruchu, srdeční arytmie	gangréna u pacientů s těžkými poruchami periferních cév
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost při námaze	bronchospasmus	rhinitida	
Gastrointestinální poruchy		nauzea, bolest břicha, průjem, zácpa	zvracení	sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest				změny jaterních funkcí	hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			vyrážka (ve formě kopřivky, psoriaziformní a dystrofická kožní ložiska), hyperhidróza	vypadávání vlasů	fotosenzitivní reakce, zhoršená psoriáza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					artralgie

¹ Nadměrná frekvence 0,4 % v porovnání s placebem v klinickém hodnocení se 46 000 pacienty s akutním infarktem myokardu, kde frekvence kardiogenního šoku byla 2,3 % ve skupině s metoprololem a 1,9 % ve skupině s placebem v podskupině pacientů s nízkým indexem rizika šoku. Odpovídající zvýšená frekvence u pacientů ve třídě I Killipovy klasifikace byla 0,7 % (metoprolol 3,5 % a placebo 2,8 %). Index rizika šoku byl založen na absolutním riziku šoku u každého jednotlivého pacienta odvozeném z věku, pohlaví, časového zpoždění, třídy dle Killipovy klasifikace, krevního tlaku, srdeční frekvence, abnormality EKG a předchozí anamnézy hypertenze. Skupina pacientů s nízkým indexem rizika šoku odpovídá pacientům, u nichž je metoprolol doporučen k použití u akutního infarktu myokardu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

4.9. Předávkování

Příznaky

Příznaky předávkování mohou zahrnovat hypotenzi, srdeční selhání, bradykardii a bradyarytmii, poruchy srdečního vedení a bronchospasmus.

Léčba

Léčbu předávkování je nutné vést na pracovišti, kde lze poskytnout adekvátní podpůrná opatření, monitorování a dohled nad pacientem.

Pokud je to vhodné, je možné provést výplach žaludku a/nebo podat aktivní uhlí.

K léčbě bradykardie a poruch srdečního vedení má být k dispozici atropin, stimulancia adrenergního systému nebo kardiostimulátor.

Hypotenzi, akutní srdeční selhání a šok je nutné léčit podáním vhodných objemových expanderů, podáním glukagonu (v případě potřeby následovaném intravenózní infuzí glukagonu), intravenózním podáním stimulancií adrenergního systému, jako je dobutamin, a pokud je přítomna vazodilatace, podáním alfa₁-agonistů. Lze zvážit i intravenózní podání Ca²⁺.

Bronchospasmus lze obvykle korigovat podáním bronchodilatancií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

Selektivní beta-blokátor

Metoprolol je selektivní blokátor beta₁-receptorů, tj. metoprolol ovlivňuje beta₁-receptory srdce v nižších dávkách, než je potřeba k ovlivnění beta₂-receptorů.

Metoprolol nemá beta-stimulační účinek a má minimální membránový stabilizační účinek.

Metoprolol inhibuje agonistický účinek katecholaminů (uvolňovaných při zátěži nebo stresu). To znamená, že obvyklý vzestup srdeční frekvence, srdečního výkonu, kontraktility srdce a krevního tlaku po akutním vzestupu koncentrace katecholaminů je metoprololem snižován. V případě vysokých koncentrací endogenních katecholaminů (epinefrinu) má metoprolol menší vliv na krevní tlak než neselektivní beta-blokátory.

V porovnání s konvenčními formami beta₁-selektivních inhibitorů, včetně metoprolol-tartrátu, má metoprolol uniformní profil plazmatické koncentrace v čase i účinek (beta₁-blokáda) během 24 hodin.

Vzhledem k absenci významného zvýšení plazmatické koncentrace je klinická selektivita přípravku Hypablo pro beta₁-receptory lepší než u konvenčních tablet beta₁-selektivních blokátorů. Menší je také potenciální riziko nežádoucích účinků souvisejících se zvýšenými plazmatickými koncentracemi, jako je bradykardie a únava dolních končetin.

Pacientům s příznaky obstrukční plicní nemoci lze v případě potřeby podat přípravek Hypablo v kombinaci s beta₂-sympatomimetikem. Přípravek Hypablo, podávaný v terapeutických dávkách, ovlivňuje bronchodilataci vyvolanou účinkem na beta₂-receptory méně než neselektivní beta-blokátor.

V případě potřeby lze pacientům s příznaky obstrukční plicní nemoci podat přípravek Hypablo v kombinaci s beta₂-mimetikem. V této kombinaci, kdy se přípravek Hypablo podává v terapeutickém rozsahu dávek, interferuje méně než neselektivní beta-blokátory s beta₂-mimetikem působícím bronchodilatačně.

V terapeutických dávkách má metoprolol menší kontraktilní účinek na svaly průdušek než neselektivní beta-blokátory. Tato vlastnost umožňuje léčbu metoprololem u pacientů s bronchiálním astmatem nebo jinými výraznými obstrukčními plicními chorobami v kombinaci s beta₂-mimetiky.

Metoprolol ovlivňuje uvolňování inzulínu a metabolismus sacharidů v menší míře než neselektivní beta-blokátory.

Kardiovaskulární reakce při hypoglykémii je méně ovlivněna metoprololem než neselektivními blokátory beta-receptorů.

V krátkodobých klinických hodnoceních bylo prokázáno, že metoprolol může způsobit mírné zvýšení hladin triacylglycerolů a snížení volných mastných kyselin v krvi. V některých případech byl pozorován mírný pokles frakce lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL), i když byl menší než po podání neselektivních beta-blokátorů. V jednom klinickém hodnocení trvajícím několik let však bylo po léčbě metoprololem potvrzeno významné snížení hladiny celkového cholesterolu v séru.

Kvalita života je během léčby přípravkem Hypablo stejná nebo se zlepšuje.

Po léčbě metoprololem bylo pozorováno zlepšení kvality života u pacientů po infarktu myokardu a s idiopatickou dilatační kardiomyopatií.

Bylo prokázáno, že metoprolol zlepšuje kvalitu života pacientů s chronickým srdečním selháním.

Účinek na hypertenzi

Metoprolol snižuje zvýšený krevní tlak v poloze vleže i vstojе. Při zahájení léčby metoprololem může být pozorován krátkodobý (několik hodin), klinicky nevýznamný vzestup periferní cévní rezistence. V průběhu dlouhodobé léčby může být celková periferní rezistence snížena jako důsledek ústupu hypertrofie při rezistenci arterií. Dlouhodobá antihypertenzní léčba metoprololem snižuje též hypertrofii levé komory, zlepšuje její diastolickou funkci a plnění.

U 144 dětských pacientů (ve věku 6 až 16 let) s primární esenciální hypertenzí bylo ve 4týdenním klinickém hodnocení prokázáno, že metoprolol snižuje systolický krevní tlak o 5,2 mmHg 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 mmHg při dávce 2,0 mg/kg ($p = 0,049$) s maximální dávkou 200 mg/den v porovnání s 1,9 mmHg při užívání placeba. Pro diastolický krevní tlak bylo toto snížení 3,1 mmHg ($p = 0,655$), 4,9 mmHg ($p = 0,280$), 7,5 mmHg ($p = 0,017$) a 2,1 mmHg v uvedeném pořadí. Nebyly pozorovány žádné zjevné rozdíly ve snížení krevního tlaku na základě věku, Tannerovy stupnice nebo rasy.

U mužů s mírnou až středně těžkou hypertenzí snižuje metoprolol riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění především snížením rizika náhlého úmrtí, rizika fatálních a nefatálních infarktů myokardu a cévních mozkových příhod.

Účinek na anginu pectoris

Metoprolol snižuje frekvenci, trvání a intenzitu záchvatů anginy pectoris a epizod asymptomatické ischemie a zvyšuje fyzickou výkonnost pacientů.

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 metoprololu společně se standardní léčbou k prodloužení doby přežití a snížení počtu pacientů hospitalizovaných kvůli zhoršení srdečního selhání. Podávání metoprololu zvyšuje ejekční frakci, snižuje objem levé srdeční komory na konci systoly i diastoly, zlepšuje funkční třídu NYHA a zlepšuje kvalitu života.

V klinickém hodnocení 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 (LVEF) a příznaky středně těžkého až těžkého srdečního selhání:

- Mortalitu ze všech příčin o 34 % ($p = 0,0062$ (po úpravě); $p = 0,00009$ (nominální)).

- Kombinovaný cílový parametr sestávající z mortality ze všech příčin a hospitalizace ze všech příčin (doba do první příhody) o 19 % ($p = 0,00012$).
- Kombinovaný cílový parametr sestávající z mortality ze všech příčin a hospitalizace v důsledku zhoršení srdečního selhání (doba do první příhody) o 31 % ($p \leq 0,00001$).
- Kombinovaný cílový parametr úmrtí a transplantace srdce (doba do první příhody) o 32 % ($p = 0,0002$).
- Kardiovaskulární mortalitu o 38 % ($p = 0,00003$).
- Náhlé úmrtí o 41 % ($p = 0,0002$).
- Úmrtí v důsledku zhoršení srdečního selhání o 49 % ($p = 0,0023$).
- Souhrnnou incidenci úmrtí ze srdečních příčin a nefatálních akutních infarktů myokardu o 39 % ($p \leq 0,00001$).
- Kombinovaný cílový parametr sestávající z mortality ze všech příčin, počtu hospitalizací v důsledku zhoršení srdečního selhání a návštěv urgentního příjmu v důsledku zhoršení srdečního selhání (doba do první příhody) o 32 % ($p \leq 0,00001$).
- Počet hospitalizací v důsledku zhoršení srdečního selhání o 30 % a počet hospitalizací z kardiovaskulárních (KV) příčin o 15 % ($p = 0,0003$).

Vliv na srdeční rytmus

Metoprolol je vhodným přípravkem ke korekci poruch srdečního rytmu u pacientů se supraventrikulární tachykardií, fibrilací síní a ventrikulárními extrasystolami.

Vliv na infarkt myokardu

U pacientů s podezřením na infarkt myokardu nebo s potvrzeným infarktem myokardu metoprolol snižuje mortalitu zejména díky sníženému riziku náhlého úmrtí. Očekává se, že tento účinek je výsledkem prevence fibrilace komor. Antifibrilační účinek metoprololu je pravděpodobně zprostředkován dvojitým mechanismem: vagovým účinkem, příznivě ovlivňujícím elektrickou stabilitu srdce, a přímým účinkem na srdce, příznivě ovlivňujícím srdeční kontraktilitu a frekvenci a krevní tlak. Snížená mortalita byla pozorována také u vysoce rizikových pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním a u pacientů s diabetem mellitem.

Kromě toho bylo prokázáno, že metoprolol snižuje riziko rekurence infarktu myokardu.

Vliv na onemocnění srdce s palpitacemi

Metoprolol je vhodný k léčbě funkčních onemocnění srdce s palpitacemi.

Vliv na migrény

Metoprolol je vhodný k profylaktické léčbě migrény.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Tableta s prodlouženým uvolňováním přípravku Hypablo obsahuje mikroenkapsulované kuličky metoprolol-sukcinátu, přičemž každá kulička je samostatnou depotní jednotkou. Každá kulička je potažena polymerní membránou, která řídí rychlost uvolňování léčiva.

Tableta se rychle rozpadá v kontaktu s tekutinou, přičemž kuličky jsou rozptýleny po velkém povrchu v gastrointestinálním traktu. Uvolňování je nezávislé na pH okolní tekutiny a probíhá téměř konstantní rychlostí po dobu přibližně 20 hodin. Výsledkem lékové formy je rovnoměrná plazmatická koncentrace a trvání účinku více než 24 hodin.

Absorpce je po perorálním podání kompletní. Biologická dostupnost po jednorázovém perorálním podání je asi 50 %, protože metoprolol je intenzivně metabolizován v játrech. Biologická dostupnost metoprololu po podání tablety s prodlouženým uvolňováním je asi o 20–30 % nižší v porovnání s konvenčními tabletami. Bylo však prokázáno, že tento účinek není klinicky relevantní, protože plocha pod křivkou účinku (AUEC) pro srdeční frekvenci je stejná jako u konvenčních tablet. Vazba metoprololu na plazmatické bílkoviny je nízká, přibližně 5–10 %.

Biotransformace a eliminace

Metoprolol je metabolizován v játrech hlavně enzymem CYP2D6. Byly identifikovány tři hlavní metabolity, žádný nemá klinicky významný beta-blokující účinek.

Obecně se více než 95 % perorální dávky vylučuje močí. Metoprolol je vylučován do přibližně 5 % (ve vzácných případech až 30 %) v nezměněné formě ledvinami.

Eliminační poločas metoprololu je v průměru 3,5 hodiny (s variabilitou 1–9 hodin). Celková plazmatická clearance je asi 1 l/min.

Starší pacienti

U starších pacientů v porovnání s mladými pacienty nedochází k významným změnám farmakokinetiky metoprololu.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neovlivňuje biologickou dostupnost a eliminaci metoprololu, ale eliminace metabolitu metoprololu je snížena. U pacientů s rychlostí glomerulární filtrace nižší než 5 ml/min byla pozorována významná akumulace metabolitů, ale tato akumulace nemá žádný vliv na beta-blokující účinek metoprololu.

Porucha funkce jater

Vzhledem k nízké míře vazby metoprololu na plazmatické bílkoviny je jeho farmakokinetika ovlivněna poruchou funkce jater jen nevýznamně. U pacientů s těžkou jaterní cirhózou a portakavální anastomózou může být biologická dostupnost metoprololu zvýšena a jeho clearance může být snížena.

Pacienti s portokavální anastomózou mají celkovou hladinu clearance přibližně 0,3 l/min a plochu pod křivkou (AUC) až šestkrát větší než zdraví jedinci.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil metoprololu u pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku 6–17 let je podobný farmakokinetice popsané u dospělých pacientů. Zdánlivá clearance metoprololu po perorálním podání (CL/F) vzrůstá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistují žádné jiné relevantní předklinické údaje než ty, které již byly zmíněny v jiných částech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Ethylcelulóza
Dibutyl-sebakát
Hypromelóza
Tributyl-acetylcitrát
Poly(vinylacetátová) disperze 30%
Mastek
Makrogol
Povidon
Monohydrát laktózy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát
Oxid titaničitý (E 171)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Baleno v PVDC/PVC-Al blistrech.

Velikost balení: 30, 50, 100, 250 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 – Dolní Měcholupy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Hypablo 25 mg: 58/072/23-C

Hypablo 50 mg: 58/073/23-C

Hypablo 100 mg: 58/074/23-C

Hypablo 200 mg: 58/075/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 7. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 8. 2026