

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Betaloc ZOK 25, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Betaloc ZOK 50, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Betaloc ZOK 100, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg, 47,5 mg lub 95 mg metoprololu bursztynianu (*Metoprololi succinas*), co odpowiada 25 mg, 50 mg lub 100 mg metoprololu winianu (*Metoprololi tartras*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Betaloc ZOK 25 (zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu) – białe, owalne tabletki, o wymiarach 5,5 mm x 10,5 mm, z nacięciem po obu stronach, oznakowane po jednej stronie „A/β”.

Tabletka może być dzielona na równe dawki.

Betaloc ZOK 50 (zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu) – białe, okrągłe tabletki, o średnicy 9 mm, z nacięciem po jednej stronie, oznakowane po drugiej stronie „A/mO”.

Linia nacięcia ma ułatwiać przełamanie tabletki wyłącznie w celu łatwiejszego jej połknięcia, a nie w celu dzielenia tabletki na równe dawki.

Betaloc ZOK 100 (zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu) – białe, okrągłe tabletki, o średnicy 10 mm, z nacięciem po jednej stronie, oznakowane po drugiej stronie „A/mS”.

Linia nacięcia ma ułatwiać przełamanie tabletki wyłącznie w celu łatwiejszego jej połknięcia, a nie w celu dzielenia tabletki na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze: w celu obniżenia ciśnienia tętniczego i zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i wieńcowych (w tym ryzyka nagłego zgonu) oraz chorobowości.
- Dławica piersiowa.
- Leczenie objawowej, łagodnej do ciężkiej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia niewydolności serca: w celu zwiększenia przeżycia, zmniejszenia liczby hospitalizacji, poprawienia czynności lewej komory, poprawienia klasy wg klasyfikacji NYHA oraz w celu polepszenia jakości życia.
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy, skurcze dodatkowe pochodzenia komorowego i migotanie przedsionków, w celu zwolnienia czynności komór.
- Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniami serca.
- Profilaktyka migreny.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

- Nadciśnienie tętnicze

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Betaloc ZOK jest przeznaczony do stosowania raz na dobę i może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletkę produktu Betaloc ZOK należy połknąć popijając płynem. Tabletek ani ich połówek nie należy żuć ani kruszyć.

Nadciśnienie tętnicze

Zalecana dawka produktu Betaloc ZOK u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego wynosi 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie reagują na dawkę 50 mg, dawkę można zwiększyć do 100-200 mg raz na dobę i (lub) podawać lek w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.

Dławica piersiowa

Zalecana dawka produktu Betaloc ZOK wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę. W razie konieczności produkt Betaloc ZOK można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwdławicowymi.

Przewlekła niewydolność serca

Dawkę produktu Betaloc ZOK należy określić indywidualnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, ustabilizowaną podczas standardowego leczenia niewydolności serca. Zalecana dawka początkowa podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia to 1 tabletka o mocy 25 mg raz na dobę. Zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA rozpoczynali leczenie od przyjmowania połowy tabletki o mocy 25 mg raz na dobę w pierwszym tygodniu. Następnie należy podwajać dawkę co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia maksymalnej dawki docelowej produktu Betaloc ZOK, wynoszącej 200 mg raz na dobę (lub maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta). Podczas leczenia długoterminowego należy stosować dawkę 200 mg produktu Betaloc ZOK raz na dobę (lub maksymalną dawkę tolerowaną przez pacjenta). Podczas stosowania każdej dawki należy ocenić tolerancję leku przez pacjenta. W razie wystąpienia niedociśnienia może być konieczne zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków. Początkowe niedociśnienie nie musi oznaczać, że dana dawka leku nie może być tolerowana w leczeniu przewlekłym, natomiast należy podawać mniejszą dawkę produktu Betaloc ZOK do czasu ustabilizowania stanu pacjenta.

Zaburzenia rytmu serca

Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 200 mg produktu Betaloc ZOK raz na dobę.

Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg raz na dobę.

Czynnościowe zaburzenia serca z kołataniami serca

Zalecana dawka wynosi 100 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 200 mg.

Profilaktyka migreny

Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zazwyczaj nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z marskością wątroby, ponieważ metoprolol wiąże się z białkami osocza w małym stopniu (5-10%). Jeżeli występują objawy ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem wrotno-cieczym), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawki produktu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej, z nadciśnieniem tętniczym, wynosi 0,5 mg/kg mc. produktu Betaloc ZOK (0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), podawana raz na dobę.

Ostateczna dawka podawana w miligramach powinna być jak najbardziej zbliżona do dawki przeliczonej na podstawie mg/kg mc.

W przypadku braku reakcji klinicznej na dawkę 0,5 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do dawki wynoszącej 1,0 mg/kg mc. (0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu), nie większej niż 50 mg (47,5 mg metoprololu bursztynianu).

W przypadku braku reakcji klinicznej na dawkę 1,0 mg/kg mc. dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2,0 mg/kg mc. (1,90 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu). Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek większych niż 200 mg (190 mg metoprololu bursztynianu) raz na dobę u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dlatego produktu Betaloc ZOK nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprololu winian, inny β -adrenolityk lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego (chyba że wszczepiony jest rozrusznik serca).
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Niewyrównana niewydolność serca (obrzęk płuc, niedokrwienie narządów lub niedociśnienie).
- Istotna klinicznie bradykardia zatokowa.
- Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych.
- Kwasica metaboliczna.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Podejrzenie świeżego zawału mięśnia sercowego, jeśli czynność serca jest wolniejsza niż 45 skurczów na minutę, odstęp PQ jest dłuższy niż 0,24 s lub ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg.
- Krótkotrwałe lub długotrwałe leczenie produktami leczniczymi o działaniu inotropowym, działającymi agonistycznie na receptory β -adrenergiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych β -adrenolitykami nie należy stosować dożylnie antagonistów wapnia z grupy werapamilu.

Zasadniczo w leczeniu pacjentów z astmą należy jednocześnie stosować β_2 -adrenomimetyki (doustnie i (lub) wziewnie). W niektórych przypadkach może być konieczne dostosowanie (zwiększenie) dawki β_2 -mimetyków podczas rozpoczynania leczenia metoprololem.

Ryzyko oddziaływania na receptory β_2 -adrenergiczne przez produkt Betaloc ZOK jest jednakże mniejsze niż w przypadku konwencjonalnych postaci (tabletki o nieprzedłużonym uwalnianiu) wybiórczych β_1 -adrenolityków.

Podczas leczenia produktem Betaloc ZOK ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania wybiórczych β_1 -adrenolityków w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu oraz znacznie mniejsze niż w przypadku niewybiórczych β -adrenolityków.

Bardzo rzadko mogą nasilić się występujące wcześniej umiarkowane zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego). W razie nasilania się bradykardii dawkę produktu należy zmniejszyć lub odstawić lek, stopniowo zmniejszając dawkę. Produkt Betaloc ZOK może nasilać objawy zaburzeń krążenia krwi w tętnicach obwodowych. Jeśli produkt podaje się pacjentom z guzem chromochłonnym nadnerczy, należy jednocześnie stosować lek α -adrenolityczny.

Nagle odstawianie β -adrenolityków jest niebezpieczne, szczególnie u pacjentów należących do grup dużego ryzyka i dlatego nie powinno być stosowane. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu Betaloc ZOK, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni, zmniejszając dawkę produktu o połowę w stosunku do dawki podawanej poprzednio, aż do ostatniego zmniejszenia polegającego na zmianie z podawania całej tabletki o mocy 25 mg na podawanie połowy tabletki. Ostatnią, najmniejszą dawkę produktu (pół tabletki 25 mg) należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym odstawieniem leku. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się wydłużenie czasu odstawiania produktu. Nagłe odstawienie leku blokującego receptory β -adrenergiczne może nasilać przewlekłą niewydolność serca, a także zwiększać ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego oraz nagłego zgonu.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta produktu Betaloc ZOK. Nie zaleca się przerywania leczenia β -adrenolitykami u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Nie należy nagle rozpoczynać stosowania dużych dawek metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom niezwiązanym z sercem, ponieważ może to spowodować bradykardię, niedociśnienie lub udar mózgu, w tym zakończony zgonem, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów przyjmujących β -adrenolityki wstrząs anafilaktyczny ma cięższy przebieg.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450. Produkty będące induktorami lub inhibitorami izoenzymu CYP2D6 mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Stężenie metoprololu w osoczu może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania substancji metabolizowanych przez CYP2D6, np. leków przeciwarytmicznych, przeciwhistaminowych, antagonistów receptorów histaminowych typu 2, leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, a także inhibitorów COX-2. Stężenie metoprololu w osoczu jest zmniejszone podczas stosowania ryfampicyny i może być zwiększane przez alkohol oraz hydralazynę.

Należy uważnie kontrolować pacjentów leczonych jednocześnie lekami blokującymi zwoje współczulne, innymi beta-adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami monoaminooksydazy (MAO).

Jeżeli konieczne jest odstawienie jednocześnie stosowanej klonidyny, beta-adrenolityk należy odstać kilka dni przed odstawieniem klonidyny.

Podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i antagonistów wapnia typu werapamilu oraz diltiazemu, możliwe jest nasilenie ujemnego działania inotropowego i chronotropowego. U pacjentów leczonych β -adrenolitykami nie należy podawać dożylnie antagonistów wapnia typu werapamilu.

Beta-adrenolityki mogą nasilać ujemne działanie inotropowe i dromotropowe leków przeciwaritmicznych (z grupy chinidyny i amiodaronu).

Glikozydy naparstnicy stosowane w skojarzeniu z β -adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego i powodować bradykardię.

U pacjentów leczonych β -adrenolitykami, wziewne anestetyki nasilają depresyjny wpływ na serce.

Jednoczesne stosowanie indometacyny lub innych leków hamujących aktywność syntetazy prostaglandyn może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie beta-adrenolityków.

W pewnych przypadkach, gdy adrenalina jest podawana pacjentom leczonym beta-adrenolitykami, wpływ kardiowydobyczych beta-adrenolityków na kontrolę ciśnienia tętniczego jest znacznie mniejszy niż wpływ niewydobyczych beta-adrenolityków.

U pacjentów leczonych β -adrenolitykami może być konieczne dostosowanie dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu Betaloc ZOK nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Ogólnie, β -adrenolityki zmniejszają perfuzję łożyska, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, obumarciem płodu w jamie macicy, poronieniem i przedwczesnym porodem. Zaleca się odpowiednie monitorowanie matki i płodu, jeśli kobieta w ciąży jest leczona metoprololem. β -adrenolityki przyjmowane przez kobietę w okresie ciąży lub karmienia piersią mogą powodować działania niepożądane, np. bradykardię u płodu, noworodka oraz dziecka karmionego mlekiem matki.

Jednakże, ilość metoprololu przyjmowana przez dziecko karmione mlekiem matki wydaje się być nieistotnie mała w odniesieniu do działania β -adrenolitycznego u dziecka, jeżeli matka przyjmuje dawkę leczniczą metoprololu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn pacjent powinien poznać indywidualną reakcję na produkt Betaloc ZOK, ponieważ po zastosowaniu produktu, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub zmęczenie zaburzające sprawność psychofizyczną.

4.8 Działania niepożądane

Produkt Betaloc ZOK jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane są zasadniczo łagodne i odwracalne. Poniżej przedstawiono zdarzenia zgłaszane jako działania niepożądane podczas badań klinicznych lub w codziennej praktyce klinicznej, głównie w związku ze stosowaniem konwencjonalnej postaci metoprololu (metoprololu winianu). W wielu przypadkach związek przyczynowo-skutkowy tych działań niepożądanych z leczeniem nie został określony.

Przyjęto następujące kryteria częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia serca i naczyniowe

Często: bradykardia, zaburzenia ortostatyczne (bardzo rzadko z omdleniem), uczucie zimna w rękach i stopach, kołatanie serca,

Niezbyt często: zaostrzenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, ból w okolicy przedsercowej

Rzadko: zaburzenia przewodzenia w sercu, zaburzenia rytmu serca

Bardzo rzadko: zgorzel u pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi zaburzeniami krążenia obwodowego

* Częstość występowania większa o 0,4% w porównaniu z placebo w badaniu z udziałem 46000 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego, natomiast częstość występowania wstrząsu kardiogenego wynosiła 2,3% w grupie przyjmujących metoprolol oraz 1,9% w grupie przyjmujących placebo, w podgrupie pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu. Współczynnik ryzyka wstrząsu był określony na podstawie bezwzględnego ryzyka wystąpienia wstrząsu u każdego pacjenta, zależnie od wieku, płci, czasu opóźnienia, klasy wg klasyfikacji Killipa, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń w zapisie EKG oraz o nadciśnienia tętniczego w wywiadzie. Grupa pacjentów z małym ryzykiem wystąpienia wstrząsu odpowiada grupie pacjentów, u których metoprolol jest zalecany do stosowania w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: uczucie zmęczenia

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy

Niezbyt często: parestezja, kurcze mięśni

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha, biegunka, zaparcie

Niezbyt często: wymioty

Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: ból stawów

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia koncentracji, senność lub bezsenność, koszmary senne

Rzadko: nerwowość, stany lękowe, impotencja/zaburzenia sprawności seksualnej

Bardzo rzadko: niepamięć/zaburzenia pamięci, splątanie, omamy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność podczas wysiłku fizycznego

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Rzadko: zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: szum uszny

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka (w postaci pokrzywki łuszczycopodobnej oraz dystroficznych zmian skórnych), zwiększona potliwość

Rzadko: wypadanie włosów

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło, zaostrzenie objawów łuszczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można także zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Możliwe objawy przedawkowania to: niedociśnienie tętnicze, niewydolność serca, bradykardia i bradyarytmia, zaburzenia przewodzenia w sercu oraz skurcz oskrzeli.

Postępowanie

Należy zapewnić pacjentowi pomoc medyczną w jednostce służby zdrowia, która dysponuje odpowiednimi możliwościami w zakresie leczenia, monitorowania i opieki lekarskiej.

Jeżeli jest to uzasadnione, można wykonać płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywny.

W celu leczenia bradykardii i zaburzeń przewodzenia w sercu można stosować atropinę, adrenomimetyki lub rozrusznik serca.

W leczeniu niedociśnienia tętniczego, ostrej niewydolności serca oraz wstrząsu należy odpowiednio uzupełnić objętość wewnątrznaczyniową, podać glukagon we wstrzyknięciu (a następnie, w razie konieczności, we wlewie dożylnym), podać dożylnie leki pobudzające receptory adrenergiczne, takie jak dobutamina, a jeśli występuje rozszerzenie naczyń krwionośnych, należy jednocześnie podać agonistę receptorów α_1 -adrenergicznych. Można też rozważyć dożylnie podanie jonów wapnia.

Skurcz oskrzeli powinien ustąpić po zastosowaniu leków rozszerzających oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze β -adrenolityki,

Kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest wybiórczym β_1 -adrenolitykiem. Oznacza to, że blokuje on receptory β_1 w dawkach znacznie mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów β_2 .

Metoprolol wykazuje nieistotne działanie stabilizujące błony komórkowe i nie wykazuje działania agonistycznego wobec receptorów.

Metoprolol zmniejsza lub hamuje pobudzające działanie katecholamin na serce (które są uwalniane podczas wysiłku fizycznego lub stresu). Oznacza to, że metoprolol zmniejsza przyspieszenie czynności serca, zwiększenie pojemności minutowej serca, kurczliwości mięśnia sercowego i ciśnienia tętniczego, spowodowane nagłym zwiększeniem stężenia amin katecholowych. W przypadku dużego stężenia endogennej adrenaliny metoprolol wpływa na regulację ciśnienia tętniczego w znacznie mniejszym stopniu niż niewybiórcze β -adrenolityki.

Produkt Betaloc ZOK zapewnia wyrównany profil zależności stężenia w osoczu od czasu oraz działanie terapeutyczne (zablokowanie receptorów β_1) w okresie 24 godzin, w przeciwieństwie do wybiórczych β_1 -adrenolityków, w tym metoprololu winianu, w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu.

Z powodu braku wyraźnych pików maksymalnego stężenia w osoczu, kliniczne wybiórcze działanie wobec receptorów β_1 produktu Betaloc ZOK jest większe niż w przypadku wybiórczych β_1 -adrenolityków w postaci tabletek o zwykłym uwalnianiu. Ponadto, potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z maksymalnym stężeniem leku w osoczu, takich jak bradykardia i uczucie zmęczenia nóg, jest zmniejszone.

Zależnie od potrzeb, produkt Betaloc ZOK może być stosowany jednocześnie z β_2 -mimetykami u pacjentów z objawami obturacyjnej choroby płuc.

Podczas jednoczesnego stosowania z β_2 -mimetykami produkt Betaloc ZOK w dawkach terapeutycznych w mniejszym stopniu niż niewybiórcze β -adrenolityki hamuje rozszerzenie oskrzeli powodowane przez β_2 -adrenomimetyki.

Produkt Betaloc ZOK wpływa w mniejszym stopniu niż niewybiórcze β -adrenolityki na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów.

Produkt Betaloc ZOK wpływa w znacznie mniejszym stopniu niż niewybiórcze β -adrenolityki na reakcję układu sercowo-naczyniowego spowodowaną hipoglikemią.

Krótkoterminowe badania wykazały, że produkt Betaloc ZOK może powodować nieznaczne zwiększenie stężenia triglicerydów oraz zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. W niektórych przypadkach obserwowano nieznaczne zmniejszenie stężenia frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL), chociaż w mniejszym stopniu niż w przypadku stosowania niewybiórczych β -adrenolityków. Jednakże, w jednym z badań, prowadzonym przez kilka lat, wykazano istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy po leczeniu metoprololem. Podczas leczenia produktem Betaloc ZOK jakość życia nie ulega pogorszeniu lub poprawia się. Poprawa jakości życia była obserwowana po leczeniu metoprololem u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ponadto, wykazano, że produkt Betaloc ZOK poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Działanie w nadciśnieniu tętniczym

Produkt Betaloc ZOK obniża podwyższone ciśnienie tętnicze, zarówno w pozycji stojącej jak i leżącej. Po rozpoczęciu leczenia metoprololem można zaobserwować krótkotrwałe (trwające do kilku godzin) i nieistotne klinicznie zwiększenie oporu naczyń obwodowych. W czasie leczenia długotrwałego całkowity opór naczyń obwodowych może być zmniejszony, ze względu na cofanie się przerostu mięśniówki w tętnicach oporowych. Wykazano również, że długotrwałe leczenie nadciśnienia tętniczego metoprololem zmniejsza przerost lewej komory serca oraz poprawia czynność rozkurczową i napełnianie lewej komory. Długoterminowe leczenie metoprololem w dawkach

dobowych 100-200 mg zmniejsza całkowitą śmiertelność, w tym ryzyko nagłego zgonu z przyczyn krążeniowych, jak również zmniejsza częstość występowania udarów oraz incydentów wieńcowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

W czterotygodniowym badaniu z udziałem 144 dzieci w wieku 6 do 16 lat, z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, wykazano, że produkt Betaloc ZOK zmniejsza skorygowane względem placebo skurczowe ciśnienie tętnicze w dawce 1 i 2 mg/kg mc. (4 do 6 mmHg). W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego obserwowano zmniejszenie ciśnienia skorygowanego względem placebo dla dawki 2 mg/kg mc. (5 mmHg) i zależne od dawki zmniejszenie dla dawek 0,2, 1 i 2 mg/kg mc. Nie obserwowano wyraźnych różnic w obniżaniu ciśnienia tętniczego w odniesieniu do wieku, skali Tannera ani rasy.

U mężczyzn z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym wykazano, że metoprolol zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, głównie z powodu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu krążeniowego, a także zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego zakończony (lub nie) zgonem oraz udaru mózgu.

Działanie w dławicy piersiowej

U pacjentów z dławicą piersiową wykazano, że metoprolol zmniejsza częstość występowania, czas trwania oraz nasilenie zarówno napadów dławicowych, jak i niemych epizodów niedokrwienia, a także zwiększa wydolność fizyczną pacjenta.

Działanie w przewlekłej niewydolności serca

U pacjentów z objawami niewydolności serca (klasa II-IV wg NYHA) oraz zmniejszoną frakcją wyrzutową ($\leq 0,40$) wykazano, że leczenie produktem Betaloc ZOK spowodowało zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca. Ponadto, zaobserwowano, że leczenie produktem Betaloc ZOK zwiększa frakcję wyrzutową, oraz zmniejsza objętość końcowoskurczową i końcoworozkurczową lewej komory, poprawia klasyfikację pacjenta wg NYHA oraz poprawia jakość życia pacjenta.

W badaniu MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) stosowanie metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu jednocześnie ze standardowym leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) oraz lekami moczopędnymi u pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) oraz objawami łagodnej do umiarkowanej niewydolności serca zmniejszyło:

- Śmiertelność całkowitą o 34% ($p=0,0062$ (skorygowana); $p=0,00009$ (nominalna))
- Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą oraz hospitalizację ze wszystkich przyczyn (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 19% ($p=0,00012$)
- Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą oraz hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 31% ($p=<0,00001$)
- Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego zgon oraz przeszczepienie serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 32% ($p=0,0002$)
- Częstość zgonu z przyczyn krążeniowych o 38% ($p=0,00003$)
- Częstość zgonu nagłego o 41% ($p=0,0002$)
- Częstość zgonu z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 49% ($p=0,0023$)
- Łączną częstość występowania zgonu sercowego oraz ostrego zawału mięśnia sercowego nie zakończony zgonem o 39% ($p=<0,00001$)
- Częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego śmiertelność całkowitą, hospitalizację z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz wizytę w szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia niewydolności serca (czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia) o 32% ($p=<0,00001$)

- Liczbę hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca o 30%, a liczbę hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych o 15% ($p=0,0003$).

Działanie w zaburzeniach rytmu serca

W przypadkach tachykardii nadkomorowej lub migotania przedsionków, a także skurczów dodatkowych pochodzenia komorowego, produkt Betaloc ZOK zwalnia czynność komór oraz zmniejsza częstość występowania komorowych skurczów dodatkowych.

Działanie w zawale mięśnia sercowego

U pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzonym zawałem mięśnia sercowego stosowanie metoprololu zmniejsza śmiertelność, głównie poprzez zmniejszanie ryzyka nagłego zgonu.

Uważa się, że to działanie jest częściowo spowodowane zapobieganiem przez metoprolol występowaniu migotania komór. Działanie zapobiegające wynika prawdopodobnie z podwójnego mechanizmu: aktywności nerwu błędnego w obrębie bariery krew-mózg, korzystnie oddziałującej na stabilność elektryczną serca oraz bezpośredniego współczulnego wpływu przeciwniedokrwiennego, korzystnie oddziałującego na kurczliwość serca, częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze.

W przypadku zarówno wczesnej jak i późnej interwencji terapeutycznej, zmniejszenie śmiertelności jest obserwowane również u pacjentów z grupy dużego ryzyka z chorobą układu krążenia w wywiadzie, a także u pacjentów z cukrzycą.

Wykazano również, że metoprolol zmniejsza ryzyko ponownego zawału nie zakończonego zgonem. Długoterminowe leczenie metoprololem w dawce 200 mg raz na dobę zmniejsza ryzyko zgonu (w tym nagłego zgonu) oraz zmniejsza ryzyko ponownego wystąpienia zawału (również u pacjentów z cukrzycą).

Działanie w zaburzeniach serca z kołataniami serca

Betaloc ZOK jest odpowiednim produktem do stosowania w leczeniu czynnościowych zaburzeń serca z kołataniami serca.

Działanie w przypadku migreny

Betaloc ZOK jest odpowiednim produktem do leczenia zapobiegawczego u pacjentów z migreną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu doustnym produkt Betaloc ZOK ulega całkowitemu wchłonięciu. Ze względu na znaczny efekt pierwszego przejścia, ogólna (systemowa) biodostępność metoprololu po pojedynczej dawce doustnej wynosi około 50%. W przypadku postaci o przedłużonym uwalnianiu biodostępność jest zmniejszona o 20-30% w porównaniu do postaci o zwykłym uwalnianiu. Jednak wykazano, że nie ma to znaczenia dla skuteczności klinicznej, ponieważ pole powierzchni pod krzywą skuteczności (AUEC) w odniesieniu do częstości akcji serca jest takie samo jak w przypadku tabletek o zwykłym uwalnianiu. Stopień wiązania metoprololu z białkami osocza jest mały, w przybliżeniu 5-10%.

Tabletka produktu Betaloc ZOK o przedłużonym uwalnianiu zawiera kilkaset kuleczek metoprololu bursztynianu. Każda z kuleczek otoczona jest błoną polimerową, co powoduje stopniowe uwalnianie substancji czynnej.

Po połyknięciu tabletka ulega szybkiemu rozpadowi, a kuleczki rozpraszają się w przewodzie pokarmowym i uwalniają metoprolol w sposób ciągły przez około 20 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji metoprololu wynosi przeciętnie około 3,5 godziny (patrz Metabolizm i eliminacja). W ten sposób zapewnione jest wyrównane stężenie metoprololu w osoczu w okresie między dawkami, wynoszącym 24 godziny. Tempo uwalniania metoprololu jest niezależne od czynników fizjologicznych, takich jak pH, spożycie posiłku oraz tempo perystaltyki jelit.

Metabolizm i eliminacja

Metoprolol podlega przemianom oksydacyjnym w wątrobie, katalizowanym głównie przez izoenzym CYP2D6. Zidentyfikowano trzy główne metabolity, z których żaden nie wykazuje klinicznie istotnego działania β -adrenolitycznego.

Zasadniczo, ponad 95% przyjętej dawki doustnej odzyskuje się w moczu. Około 5% podanej dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej, w pojedynczych przypadkach część ta może wynosić do 30%. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi dla metoprololu przeciętnie 3,5 godziny (wartości skrajne: 1 godzina oraz 9 godzin). Całkowity klirens wynosi w przybliżeniu 1 litr/minutę.

U osób w podeszłym wieku nie stwierdza się istotnych zmian farmakokinetyki metoprololu w porównaniu z osobami młodszymi. Ogólnoustrojowa biodostępność oraz eliminacja metoprololu pozostają niezmienione u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jednakże, wydalanie metabolitów metoprololu jest zmniejszone. Istotna kumulacja metabolitów była obserwowana u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) mniejszym niż 5 ml/min. Kumulacja metabolitów metoprololu nie prowadzi jednak do nasilenia blokady receptorów β -adrenergicznych.

Zaburzenia czynności wątroby wywierają jedynie minimalny wpływ na farmakokinetykę metoprololu. Jednakże, u pacjentów z ciężką marskością wątroby oraz zespoleniem wrotno-cieczym biodostępność metoprololu może zwiększać się, a całkowity klirens może być zmniejszony. U pacjentów z zespoleniem wrotno-cieczym klirens całkowity wynosi około 0,3 l/min, a pole powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) jest do 6 razy większe niż u osób zdrowych.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym jest zbliżony do profilu farmakokinetycznego opisanego wcześniej u pacjentów dorosłych. Klirens pozorny metoprololu po podaniu doustnym (CL/F) zwiększa się liniowo wraz ze zwiększeniem masy ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak klinicznie istotnych informacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, parafina, Makrogol 6000, krzemionka koloidalna, sodu stearylofumarat, hypromeloz, tytanu dwutlenek (E 171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Al. w tekturowym pudełku.
28 szt. – 2 blistry po 14 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mediolan
Włochy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Betaloc ZOK 25 – Pozwolenie nr 9168
Betaloc ZOK 50 – Pozwolenie nr R/7386
Betaloc ZOK 100 – Pozwolenie nr R/7387

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Betaloc ZOK 25
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23-01-2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23-11-2011

Betaloc ZOK 50
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20-11-1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24-09-2012

Betaloc ZOK 100
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20-11-1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24-09-2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

„Betaloc ZOK” jest znakiem towarowym zastrzeżonym dla firm grupy AstraZeneca.