

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 tabletka 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. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Betaloc ZOK 25 – tabletki białe, owalne, z nacięciem po jednej stronie, po drugiej oznakowane „A/β”.

Betaloc ZOK 50 – tabletki białe, okrągłe, z nacięciem po jednej stronie, po drugiej oznakowane „A/mO”.

Betaloc ZOK 100 – tabletki białe, okrągłe, z nacięciem po jednej stronie, po drugiej oznakowane „A/mS”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze,
- Choroba niedokrwienności serca,
- Leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca z zaburzoną czynnością lewej komory,
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału,
- Zaburzenia rytmu serca, szczególnie w przypadku tachykardii nadkomorowych, ekstrasystolii pochodzenia komorowego i migotania przedsionków (w celu zwolnienia czynności komór),
- Czynnościowe zaburzenia pracy serca z napadowymi zaburzeniami rytmu,
- Profilaktyka migreny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt Betaloc ZOK należy przyjmować raz na dobę, najlepiej rano. Tabletki produktu Betaloc ZOK mogą być dzielone na pół, nie należy ich żuć ani kruszyć. Tabletki należy połknąć popijając co najmniej połową szklanki wody. Spożyty równocześnie posiłek nie ma wpływu na biodostępność produktu.

Dawkę produktu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta tak, aby nie występowała bradykardia. Podane niżej dawki należy traktować jako zalecane.

- *Nadciśnienie tętnicze krwi*

Zalecana dawka wynosi od 50 mg do 100 mg raz na dobę. U pacjentów, u których dawka 100 mg nie jest wystarczająco skuteczna, można dołączyć do leczenia inny produkt leczniczy obniżający ciśnienie tętnicze krwi, najlepiej z grupy diuretyków lub antagonistów wapnia, z grupy pochodnych dihidropirydyny, lub zwiększyć dawkę produktu Betaloc ZOK.

- *Choroba niedokrwienna serca*

Zalecana dawka wynosi od 100 mg do 200 mg raz na dobę. W razie konieczności, dawkę można zwiększyć lub dołączyć do leczenia leki z grupy azotanów.

- *Leczenie objawowej, przewlekłej niewydolności serca*

Leczenie można rozpocząć u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca. Pacjent nie powinien mieć zaostrzeń niewydolności serca w ciągu ostatnich 6 tygodni, a leczenie podstawowe nie powinno być zmieniane w ciągu ostatnich 2 tygodni.

Po rozpoczęciu leczenia niewydolności serca β -adrenolitykami może wystąpić przemijające zaostrzenie objawów choroby. W przypadku zaostrzenia objawów, u części pacjentów jest możliwe kontynuowanie leczenia tą samą lub zmniejszoną dawką produktu Betaloc ZOK. U części pacjentów konieczne jest odstawienie leku. Leczenie ciężkiej niewydolności serca (grupa IV NYHA – New York Heart Association) produktem Betaloc ZOK powinni rozpoczynać lekarze z dużym doświadczeniem w leczeniu ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z grupy II NYHA

Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę. Dawkę początkową należy stosować przez pierwsze dwa tygodnie leczenia. Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. Dawkę można podwajać co dwa kolejne tygodnie, do dawki 200 mg. W leczeniu długotrwałym zalecana dawka wynosi 200 mg raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca z grupy III i IV NYHA

Zalecana dawka początkowa wynosi 12,5 mg (pół tabletki 25 mg) raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta. W czasie ustalania dawki pacjent powinien być pod ścisłą kontrolą lekarza, gdyż u niektórych pacjentów może dojść do zaostrzenia objawów niewydolności serca. Po 1 do 2 tygodniach dawka może być zwiększona do 25 mg raz na dobę. Po kolejnych dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 50 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie, dawkę można podwajać co kolejne dwa tygodnie do dawki maksymalnej 200 mg raz na dobę. U pacjentów, u których wystąpi bradykardia i (lub) niedociśnienie tętnicze krwi, konieczne może być zmniejszenie dawek innych produktów stosowanych w leczeniu niewydolności serca lub zmniejszenie dawki produktu Betaloc ZOK. Niedociśnienie tętnicze krwi występujące w czasie ustalania dawki produktu Betaloc ZOK nie oznacza, że dawka ta nie będzie tolerowana w trakcie długotrwałego leczenia. Nie należy jednak zwiększać dawki produktu do czasu stabilizacji ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego krwi należy szczególnie zwrócić uwagę na ocenę wydolności nerek.

- *Zaburzenia rytmu serca*

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

- *Zapobieganie nagłej śmierci sercowej i wystąpieniu ponownego zawału serca u pacjentów po przebyciu ostrej fazy zawału*

Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg raz na dobę.

Czynnościowe zaburzenia pracy serca z napadowymi zaburzeniami rytmu

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

- *Profilaktyka migreny*

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ czynność nerek tylko w niewielkim stopniu wpływa na eliminację leku.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Z reguły nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z marskością wątroby. Jeśli występują objawy bardzo ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem wrotno-cieczym), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa metoprololu u dzieci w wieku 6 lat i powyżej wynosi 1 mg/kg mc., nie więcej niż 50 mg, podawana raz na dobę w postaci tabletki o mocy zbliżonej do oszacowanej dawki. W przypadku braku odpowiedzi klinicznej na metoprolol w dawce 1 mg/kg mc., dawkę można zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 2 mg/kg mc. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania dawek powyżej 200 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metoprololu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprolol, inny β -adrenolityk lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wstrząs kardiogeny.
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia.
- Niestabilna, zdekompensowana niewydolność serca (obrzęk płuc, niedokrwienie narządów lub niskie ciśnienie tętnicze krwi).
- Krótkotrwałe lub długotrwałe leczenie produktami leczniczymi o działaniu inotropowym, działającymi agonistycznie na receptory β -adrenergiczne.
- Istotna klinicznie bradykardia zatokowa lub niedociśnienie tętnicze krwi.
- Podejrzenie świeżego zawału mięśnia sercowego, jeśli czynność serca jest mniejsza niż 45 uderzeń na minutę, odstęp PQ jest dłuższy niż 0,24 s lub ciśnienie skurczowe jest mniejsze niż 100 mmHg.
- Pacjentów z niewydolnością serca, u których ciśnienie skurczowe w pozycji leżącej utrzymuje się poniżej 100 mmHg, należy ponownie zbadać przed wdrożeniem leczenia metoprololem.
- Znaczne zaburzenia krążenia obwodowego z zagrożeniem wystąpienia zgorzeli.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy podawać dożylnie werapamilu pacjentom leczonym β -adrenolitykami.

Metoprolol należy stosować ostrożnie u pacjentów z chromaniem przestankowym, ciężką niewydolnością nerek, w ciężkim stanie ogólnym, jeżeli jednym z objawów jest kwasica metaboliczna. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i produktów naparstnicy.

Częstość i nasilenie zaostrzeń dławicy Prinzmetala może zależeć od blokady receptorów β -adrenergicznych, której skutkiem jest skurcz naczyń wieńcowych. Dlatego u pacjentów z dławicą Prinzmetala nie należy stosować nieselektywnych β -adrenolityków. Leki z grupy selektywnych β_1 -adrenolityków należy stosować ze szczególną ostrożnością.

U pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi przewlekłymi obturacyjnymi chorobami płuc, jednocześnie z produktem Betaloc ZOK należy stosować leki rozszerzające oskrzela. W niektórych przypadkach może być konieczne zwiększenie dawki β_2 -mimetyków. Podczas leczenia metoprololem ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku stosowania nieselektywnych β -adrenolityków.

Bardzo rzadko mogą nasilić się, występujące wcześniej, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (mogące prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie wstrząsu anafilaktycznego u pacjentów leczonych β_1 -adrenolitykami może być trudniejsze. Epinefryna podana w zwykłych dawkach może być nieskuteczna. W przypadkach podawania produktu Betaloc ZOK pacjentom z rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leku α -adrenolitycznego.

Dane z badań klinicznych, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia produktem Betaloc ZOK pacjentów z ciężką, stabilną niewydolnością serca (z grupy IV NYHA), są ograniczone. Leczenie produktem Betaloc ZOK w tej grupie pacjentów powinni rozpoczynać lekarze z dużym doświadczeniem w leczeniu ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.2).

Do badań klinicznych, dotyczących leczenia niewydolności serca nie byli kwalifikowani pacjenci z objawami niewydolności serca w przebiegu zawału mięśnia sercowego i z niestabilną chorobą niedokrwienną serca. Nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia metoprololem w tej grupie pacjentów, więc stosowanie tego leku w niestabilnej zdekompensowanej niewydolności serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nagłe odstawianie β -adrenolityków jest niebezpieczne, szczególnie u pacjentów należących do grup dużego ryzyka. Nagłe odstawienie produktu może spowodować zaostrzenie objawów przewlekłej niewydolności serca lub zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Jeśli konieczne jest odstawienie produktu Betaloc ZOK, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni. Za każdym razem dawkę produktu należy zmniejszyć o połowę, w stosunku do dawki podawanej poprzednio. Ostatnią, najmniejszą dawkę produktu (pół tabletki 25 mg) należy stosować przez co najmniej cztery dni. Następnie produkt można odstawić. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się wydłużenie czasu odstawiania produktu.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym, należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu produktu Betaloc ZOK. Nie jest zalecane przerywanie leczenia β -adrenolitykami u pacjentów operowanych. 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 ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów z czynnikami ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6. Produkty lecznicze będące inhibitorami izoenzymu CYP2D6 mogą wpływać na stężenie metoprololu w osoczu. Inhibitorami izoenzymu CYP2D6 są m.in.: chinidyna, terbinafina, paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, celekoksyb, propafenon i difenhydramina. W przypadku rozpoczęcia leczenia tymi lekami, u pacjentów leczonych produktem Betaloc ZOK może być konieczne zmniejszenie dawki produktu Betaloc ZOK.

Nie należy stosować produktu Betaloc ZOK jednocześnie z następującymi produktami leczniczymi:
Pochodne kwasu barbiturowego: Barbiturany (badania przeprowadzono z pentobarbitem) przyspieszają metabolizm metoprololu przez zwiększenie aktywności enzymów.

Propafenon: Po zastosowaniu propafenonu u czterech pacjentów leczonych jednocześnie metoprololem, stężenie metoprololu w osoczu zwiększało się od 2 do 5 razy, a u dwóch pacjentów

wystąpiły działania niepożądane charakterystyczne dla metoprololu. Ta interakcja została potwierdzona w badaniach klinicznych u 8 zdrowych ochotników. Prawdopodobną przyczyną wystąpienia interakcji propafenonu i metoprololu jest zmniejszenie aktywności izoenzymu 2D6 cytochromu P450 przez propafenon (podobny wpływ ma również chinidyna). Jednoczesne leczenie metoprololem i propafenonem sprawia trudności, ponieważ propafenon również blokuje receptory β .

Werapamil: Jednoczesne stosowanie werapamilu i β -adrenolityków (opisane dla atenololu, propranololu i pindololu) może spowodować bradykardię i nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Werapamil i β -adrenolityki stosowane jednocześnie, wzajemnie nasilają działanie hamujące przewodzenie w węzle zatokowo-przedsionkowym oraz czynność węzła zatokowego.

Stosowanie produktu Betaloc ZOK z następującymi produktami leczniczymi może powodować konieczność zmiany dawek tych produktów:

Amiodaron: W przypadku stosowania amiodaronu i metoprololu opisywano przypadki występowania istotnej klinicznie bradykardii. Należy zwrócić uwagę, że amiodaron ma długi okres półtrwania (wynoszący około 50 dni). W związku z tym interakcja z metoprololem może występować długo po odstawieniu amiodaronu.

Leki przeciwaritmiczne grupy I (leki stabilizujące błonę komórkową): Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwaritmicznych grupy I i β -adrenolityków działania inotropowe ujemne obydwu leków sumują się. Dlatego u pacjentów z niewydolnością lewej komory mogą wystąpić ciężkie zaburzenia hemodynamiczne. Nie należy stosować jednocześnie tych dwóch grup produktów leczniczych u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Opisana interakcja jest najlepiej udokumentowana dla dyzopiramidu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jednocześnie z β -adrenolitykami powoduje zmniejszenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej leków β -adrenolitycznych. Badania dotyczyły głównie indometacyny. Interakcja ta prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku. W badaniach dotyczących jednoczesnego podawania diklofenaku i metoprololu nie zaobserwowano występowania tego rodzaju interakcji.

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

Difenhydramina: Difenhydramina zmniejsza (2,5-krotnie) przemianę metoprololu do α -hydroksymetoprololu, zachodzącą z udziałem izoenzymu CYP2D6 u pacjentów, u których szybko zachodzą procesy hydroksylacji. Działanie metoprololu jest wówczas silniejsze. Difenhydramina prawdopodobnie może także wpływać na przemianę innych substancji metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Diltiazem: Diltiazem i β -adrenolityki stosowane jednocześnie powodują wzajemne nasilenie działania hamującego przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz czynność węzła zatokowego. Opisywano przypadki znaczącej klinicznie bradykardii po jednoczesnym zastosowaniu diltiazemu i metoprololu.

Epinefryna: Stwierdzono około 10 przypadków interakcji nieselektywnych β -adrenolityków (w tym pindololu i propranololu) z epinefryną. U pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze krwi i bradykardia. Interakcja obserwowana klinicznie została potwierdzona w badaniach, w których brali udział zdrowi ochotnicy. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić, jeżeli dojdzie do donaczyniowego podania środków miejscowo znieczulających, zawierających epinefrynę. Ryzyko wystąpienia tego typu interakcji jest prawdopodobnie mniejsze, jeżeli stosowane są kardioselektywne β -adrenolityki.

Fenylpropanolamina: U zdrowych ochotników, u których stosowano fenylpropanolaminę (norefedrynę) w dawce 50 mg obserwowano zwiększenie ciśnienia rozkurczowego powyżej wartości prawidłowych. Podanie propranololu przeciwdziałało zwiększeniu ciśnienia związanemu z zastosowaniem fenylpropanolaminy. Były również opisywane przypadki paradoksalnego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu β -adrenolityków, u pacjentów, którzy

otrzymywali duże dawki fenylpropanolaminy. W kilku przypadkach obserwowano wystąpienie przełomów nadciśnieniowych podczas stosowania fenylpropanolaminy w monoterapii.

Chinidyna: Chinidyna wpływa hamująco na metabolizm metoprololu u pacjentów, u których szybko zachodzą procesy hydroksylacji. Skutkiem tego jest zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu i nasilenie blokady receptorów β -adrenergicznych. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić po zastosowaniu innych β -adrenolityków, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny (izoenzym 2D6 cytochromu P450).

Klonidyna: Po nagłym odstawieniu klonidyny u pacjenta może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. U pacjentów leczonych jednocześnie β -adrenolitykami podwyższenie ciśnienia krwi może być większe. Jeżeli pacjent jest leczony jednocześnie klonidyną i metoprololem, a konieczne jest przerwanie leczenia, należy najpierw stopniowo zakończyć podawanie metoprololu i następnie w ciągu kilku dni zakończyć podawanie klonidyny.

Ryfampicyna: Ryfampicyna może powodować zwiększenie metabolizmu metoprololu i zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

Zwiększenie stężenia metoprololu w osoczu może wystąpić po zastosowaniu produktów z grupy selektywnych antagonistów zwrotnego wychwyty serotoniny (np. paroksetyny, fluoksetyny i sertraliny).

Pacjentów leczonych jednocześnie innymi β -adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) należy szczególnie uważnie nadzorować. U pacjentów leczonych β -adrenolitykami, wziewne anestetyki zwiększają ich hamujący wpływ na układ krążenia. Może być konieczna zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych, u pacjentów leczonych β -adrenolitykami. W przypadku jednoczesnego podawania cymetydyny lub hydralazyny może zwiększać się stężenie metoprololu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produktu Betaloc ZOK nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. β -adrenolityki mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy o tym pamiętać, jeżeli β -adrenolityki są stosowane w ostatnim trymestrze ciąży i w okresie okołoporodowym.

Karmienie piersią

β -adrenolityki mogą powodować bradykardię u dziecka karmionego piersią. Metoprolol przenika do mleka matki, jednak wpływ na dziecko karmione piersią jest nieznaczający klinicznie, jeżeli matka stosuje produkt w dawkach leczniczych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu produktu, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub objawy zmęczenia upośledzające sprawność psychofizyczną, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem. Ich wystąpienie i nasilenie zależy zwykle od wielkości dawki. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane metoprololu pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego			zaburzenia snu, parestezje	koszmary senne, zaburzenia pamięci, splątanie, nerwowość, stany lękowe, omamy, depresja
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu
Zaburzenia ucha i błędnika				szumy uszne
Zaburzenia serca		bradykardia, uczucie zimna w obwodowych częściach kończyn, kołatanie serca	przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego	wydłużony czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, obrzęki, omdlenia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			skrócenie oddechu, skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową	
Zaburzenia żołądka i jelit		bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				skórne reakcje nadwrażliwości, zaostrzenie objawów łuszczycy, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy	ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała	nadmierna potliwość, wypadanie włosów, zaburzenia smaku, przemijające zaburzenia libido

Pojedyncze doniesienia dotyczyły występowania bólów stawów, zapalenia wątroby, skurczy mięśni, suchości w jamie ustnej, objawów zapalenia spojówek, zapalenia błony śluzowej nosa, zaburzeń koncentracji oraz zgorzeli u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego.

4.9 Przedawkowanie

Możliwe objawy przedawkowania to bradykardia, niedociśnienie tętnicze krwi, ostra niewydolność serca i skurcze oskrzeli.

Ogólna procedura leczenia przedawkowania:

Zaleca się dokładną obserwację pacjenta, podjęcie leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej, przeprowadzenie płukania żołądka, podanie węgla aktywowanego i środków przeczyszczających, aby zapobiec wchłanianiu produktu z przewodu pokarmowego oraz podanie osocza lub zamienników osocza, aby leczyć niedociśnienie tętnicze krwi i udar mózgu.

Nadmierna bradykardia może być kontrolowana atropiną podawaną dożylnie w dawce 1-2 mg i (lub) poprzez zastosowanie rozrusznika serca. Jeśli konieczne, zastosować można glukagon w dużej dawce dożylniej, wynoszącej 10 mg. Bolus dożylny można powtórzyć lub podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 1-10 mg/godzinę, w zależności od reakcji pacjenta, jeśli jest to konieczne. Jeśli brak jest odpowiedzi na glukagon lub jeśli jest on niedostępny, zastosować można produkt stymulujący receptor β -adrenergiczny, taki jak dobutamina w dawce 2,5 do 10 $\mu\text{g/kg/minutę}$ we wlewie dożylnym.

Dobutamina, ze względu na swoje działanie inotropowe dodatnie, może być również stosowana w leczeniu niedociśnienia tętniczego i ostrej niewydolności serca. Prawdopodobne jest, że stosowane dawki dobutaminy nie będą wystarczające aby odwrócić wpływ β -adrenolityków na pracę serca, jeśli przedawkowanie było znaczące. Dawkę dobutaminy należy w razie potrzeby zwiększyć, aby osiągnąć pożądaną odpowiedź kliniczną.

Należy rozważyć podanie jonów wapnia. Skurcze oskrzeli powinny ustąpić po zastosowaniu produktów leczniczych rozszerzających oskrzela.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory β -adrenergiczne, selektywne, kod ATC: C07AB02

Metoprolol jest selektywnym β_1 -adrenolitykiem. Oznacza to, że blokuje on znajdujące się w sercu receptory β_1 , w dawkach znacznie mniejszych niż konieczne do zablokowania receptorów β_2 w naczyniach obwodowych i oskrzelach. Selektywność produktu Betaloc ZOK jest zależna od dawki. Dzięki zastosowaniu postaci ZOK udało się zmniejszyć maksymalne stężenie produktu w osoczu, w porównaniu do tradycyjnych postaci tabletkowych. Zastosowanie nowej postaci leku zwiększyło jego selektywność w stosunku do receptorów β_1 . Metoprolol ma niewielkie działanie stabilizujące błonę komórkową i nie pobudza receptorów β . β -adrenolityki wykazują ujemne działanie inotropowe i chronotropowe.

Metoprolol ogranicza lub hamuje działanie amin katecholowych uwalnianych podczas wysiłku fizycznego lub stresu. Oznacza to, że odruchowe zwiększenie częstości rytmu serca, rzutu serca, kurczliwości mięśnia sercowego i ciśnienia tętniczego krwi spowodowane gwałtownym zwiększeniem stężenia amin katecholowych są zmniejszone przez metoprolol. Reakcja na stres polegająca na rozszerzeniu łożyska naczyniowego pod wpływem adrenaliny uwolnionej z nadnerczy nie jest znoszona przez zastosowanie metoprololu. W dawkach leczniczych metoprolol ma dużo mniejszy wpływ na skurcz błony mięśniowej oskrzeli niż nieselektywne β -adrenolityki. Metoprolol może być stosowany jednocześnie z β_2 -mimetykami u pacjentów z astmą lub objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Metoprolol w mniejszym stopniu niż nieselektywne β -adrenolityki wpływa na uwalnianie insuliny i metabolizm węglowodanów, i dlatego może być stosowany u pacjentów z cukrzycą. Reakcja układu krążenia (np. przyspieszenie czynności serca) w przypadku wystąpienia hipoglikemii jest mniej zaburzona u pacjentów przyjmujących metoprolol niż u pacjentów stosujących nieselektywne β -adrenolityki. Jednocześnie szybciej dochodzi do wyrównania stężenia glukozy w osoczu, do wartości prawidłowych.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym produkt Betaloc ZOK obniża ciśnienie tętnicze przez całą dobę, zarówno w pozycji stojącej, leżącej, jak i podczas wykonywania wysiłku. Po rozpoczęciu leczenia metoprololem można zaobserwować krótkotrwałe zwiększenie oporu naczyń obwodowych. W czasie leczenia długotrwałego całkowity opór naczyniowy zmniejsza się. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi w czasie długotrwałego leczenia metoprololem zależy między innymi od zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego i od niezminionej wartości pojemności minutowej serca. U mężczyzn z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi leczonych metoprololem, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego. Nie zaobserwowano zaburzeń elektrolitowych w czasie leczenia metoprololem.

W czterotygodniowym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w grupie liczącej 144 dzieci w wieku 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym krwi, wykazano wpływ metoprololu w dawkach 1 i 2 mg/kg mc. na zmniejszenie korygowanego za pomocą placebo skurczowego ciśnienia krwi (4 do 6 mmHg).

Ciśnienie rozkurczowe korygowane za pomocą placebo zostało zmniejszone przy zastosowaniu dawki 2 mg/kg mc. (5 mmHg) oraz zależnie od dawki dla dawek z zakresu 0,2, 1 i 2 mg/kg mc. Nie obserwowano znaczących zmian w zmniejszaniu się ciśnienia tętniczego krwi w zależności od wieku, stopnia skali Tannera lub rasy.

Przewlekła niewydolność serca: W badaniu klinicznym o nazwie MERIT-HF, w którym brało udział 3991 pacjentów z niewydolnością serca (z grup II-IV NYHA) i zmniejszoną frakcją wyrzutową ($\leq 0,40$), po zastosowaniu produktu Betaloc ZOK zaobserwowano zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie częstości hospitalizacji. W czasie długotrwałego leczenia produktem Betaloc ZOK zaobserwowano poprawę dotyczącą objawów niewydolności serca (według grup NYHA oraz w skali Ogólnych Skutków Leczenia - Overall Treatment Evaluation score). Dodatkowo, zaobserwowano, że w czasie leczenia produktem Betaloc ZOK zwiększa się frakcja wyrzutowa, natomiast zmniejsza się objętość końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory. U pacjentów z zaburzeniami rytmu z szybką czynnością serca, metoprolol wpływa hamująco na pobudzenie układu współczulnego. Dzięki temu zmniejsza się automatyzm komórek układu przewodzącego serca i czas przewodzenia w układzie przewodzącym. Metoprolol zmniejsza ryzyko wystąpienia ponownego zawału mięśnia sercowego lub nagłego zgonu sercowego u pacjentów po zawale mięśnia sercowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tabletka produktu Betaloc ZOK zawiera kuleczki bursztynianu metoprololu. Każda z kuleczek otoczona jest błoną polimerową co, powoduje kontrolowane uwalnianie substancji czynnej. Po połyknięciu, tabletka ulega szybkiemu rozpuszczeniu, a kuleczki rozpraszają się w przewodzie pokarmowym. Uwalnianie metoprololu nie zależy od pH soku jelitowego i następuje ze stałą szybkością przez około 20 godzin. Postać farmaceutyczna produktu Betaloc ZOK zapewnia stałe stężenie metoprololu w osoczu i skuteczność przez 24 godziny od przyjęcia produktu leczniczego. Po podaniu doustnym Betaloc ZOK wchłania się całkowicie, w całym przewodzie pokarmowym, także w okrężnicy. Biodostępność produktu Betaloc ZOK wynosi około 30-40%.

Metabolizm

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

Eliminacja

Około 5% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezminionej. Pozostała część dawki wydalana jest jako metabolity.

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat jest zbliżony do profilu farmakokinetycznego opisanego wcześniej u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Metoprolol jest dobrze znaną substancją czynną. Informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały umieszczone w innych częściach *Charakterystyki Produktu Leczniczego*.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna, sodu stearylofumaran, hypromeloza, parafina, makrogol 6000, tytanu dwutlenek.

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

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Betaloc ZOK 25 – 23.01.2002/23.11.2011
Betaloc ZOK 50, Betaloc ZOK 100– 20.11.1997/18.05.2007

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO**

2012-09-24

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