

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA WŁASNA 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

Betaloc ZOK[®] 200, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Metoprololi succinas

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg lub 190 mg bursztynianu metoprololu, co odpowiada 25 mg, 50 mg, 100 mg lub 200 mg winianu metoprololu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Betaloc ZOK 25 – tabletki białe, owalne, z nacięciem po obu stronach, oznakowane „A/β”.

Betaloc ZOK 50 – tabletki białe, okrągłe, z nacięciem po obu stronach, oznakowane „A/mO”.

Betaloc ZOK 100 – tabletki białe, okrągłe, z nacięciem po obu stronach, oznakowane „A/mS”.

Betaloc ZOK 200 – tabletki białe, owalne, z nacięciem po obu stronach, oznakowane „A/mY”.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Choroba niedokrwienne 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

Dorośli

Preparat Betaloc ZOK należy zażywać raz na dobę, najlepiej rano. Tabletki preparatu 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 preparatu. Dawkę preparatu należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, tak aby nie występowała bradykardia. Podane niżej dawki należy traktować jako zalecane.

- *Nadciśnienie tętnicze*

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 lek obniżający ciśnienie tętnicze, najlepiej z grupy diuretyków lub antagonistów wapnia, z grupy pochodnych dihydropirydyny, lub zwiększyć dawkę preparatu 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 dwóch 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 preparatu Betaloc ZOK. U części pacjentów konieczne jest odstawienie leku. Leczenie ciężkiej niewydolności serca (grupa IV NYHA – New York Heart Association) preparatem 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 jednym do dwóch 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, konieczne może być zmniejszenie dawek innych leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca lub zmniejszenie dawki preparatu Betaloc ZOK. Niedociśnienie tętnicze występujące w czasie ustalania dawki preparatu Betaloc ZOK nie oznacza, że dawka ta nie będzie tolerowana w trakcie długotrwałego leczenia. Nie należy jednak zwiększać dawki preparatu do czasu stabilizacji ciśnienia tętniczego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy szczególnie zwrócić uwagę na ocenę wydolności nerek.

- *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.

- *Zaburzenia rytmu serca*

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

- *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.

Dzieci

Doświadczenia ze stosowaniem preparatu Betaloc ZOK u dzieci są niewielkie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

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-czonym), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

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.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metoprolol, inny β -adrenolityk lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- 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).
- Krótkotrwałe lub długotrwałe leczenie lekami o działaniu inotropowym, działającymi agonistycznie na receptory β -adrenergiczne.
- Istotna klinicznie bradykardia zatokowa lub niedociśnienie tętnicze.
- Podejrzanie 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 chropaniem przestankowym, ciężką niewydolnością nerek, w ciężkim stanie ogólnym, jeżeli jednym z objawów jest kwasica metaboliczna. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metoprololu i preparatów napatnicy.

Częstość i nasilenie zaostzeń dławicy Prinzmetala może zależeć od blokady receptorów α -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 preparatem 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 preparatu Betaloc ZOK pacjentom z rozpoznaniem guza chromochłonnego nadnerczy, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie leku α -adrenolitycznego.

Dane z badań klinicznych, dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia preparatem Betaloc ZOK pacjentów z ciężką, stabilną niewydolnością serca (z grupy IV NYHA), są ograniczone. Leczenie preparatem Betaloc ZOK w tej grupie pacjentów powinni

rozpocząć 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 leku może spowodować zaostrzenie objawów przewlekłej niewydolności serca lub zwiększenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego i nagłego zgonu. Jeśli konieczne jest odstawienie preparatu Betaloc ZOK, należy robić to stopniowo, w ciągu co najmniej dwóch tygodni. Za każdym razem dawkę leku należy zmniejszyć o połowę, w stosunku do dawki podawanej poprzednio. Ostatnią, najmniejszą dawkę leku (pół tabletki 25 mg) należy stosować przez co najmniej cztery dni. Następnie lek można odstawić. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych zaleca się wydłużenie czasu odstawiania leku.

Przed planowanym zabiegiem operacyjnym, należy poinformować lekarza anestezjologa o zażywaniu preparatu Betaloc ZOK. Nie jest zalecane przerywanie leczenia β -adrenolitykami u pacjentów operowanych.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2D6. Leki 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 preparatem Betaloc ZOK może być konieczne zmniejszenie dawki preparatu Betaloc ZOK.

Nie należy stosować preparatu Betaloc ZOK jednocześnie z następującymi lekami:

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 węźle zatokowo-przedsionkowym oraz czynność węzła zatokowego.

Stosowanie preparatu Betaloc ZOK z następującymi lekami może powodować konieczność zmiany dawek tych leków:

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 przeciwartmyczne grupy I (leki stabilizujące błonę komórkową): Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwartmicznych 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 leków 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.

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 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 selektywne 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 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. U pacjentów leczonych jednocześnie β -adrenolitykami podwyższenie ciśnienia 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 leków z grupy selektywnych antagonistów zwrotnego wychwytu serotoniny (np. paroksetyny, fluoksetyny i sertraliny).

Pacjentów leczonych jednocześnie innymi β -adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami oksydazy monoaminowej (MAO) 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. Cięża lub laktacja

Ciąża

Preparatu 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.

Laktacja

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem. Ich wystąpienie i nasilenie zależy zwykle od wielkości dawki.

Działania niepożądane występujące często (>1/100 pacjentów)

Ogólne: zmęczenie, bóle głowy, zawroty głowy.

Układ krążenia: bradykardia, uczucie zimna w obwodowych częściach kończyn, kołatanie serca.

Układ pokarmowy: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka lub zaparcia.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (<1/100 pacjentów i >1/1000 pacjentów)

Ogólne: ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała.

Układ krążenia: przemijające zaostrzenie objawów niewydolności serca.

Ośrodkowy układ nerwowy: zaburzenia snu, parestezje.

Układ oddechowy: skrócenie oddechu, skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową.

Działania niepożądane występujące rzadko (<1/1000 pacjentów i >1/10 000 pacjentów)

Ogólne: nadmierna potliwość, wypadanie włosów, zaburzenia smaku, przemijające zaburzenia libido.

Układ krwiotwórczy: trombocytopenia.

Układ krążenia: wydłużony czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, obrzęki, omdlenia.

Ośrodkowy układ nerwowy: koszmary senne, zaburzenia pamięci, splątanie, nerwowość, stany lękowe, omamy, depresja.

Skóra: skórne reakcje nadwrażliwości, zaostrzenie objawów łuszczycy, nadwrażliwość na światło.

Wątroba: zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Narządy zmysłów: zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu, szumy uszne.

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

Objawy

Główne objawy przedawkowania dotyczą układu krążenia. W niektórych przypadkach, szczególnie u dzieci i młodzieży, mogą dominować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego lub mogą wystąpić zaburzenia oddechowe.

Do objawów przedawkowania należą: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy od I do III stopnia, asystolia, niskie ciśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia obwodowego, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, zaburzenia oddechowe, bezdech, zmęczenie, splątanie, utrata świadomości, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, nadmierna potliwość, parestezje, skurcz oskrzeli, nudności, wymioty, prawdopodobnie skurcz przełyku, hipoglikemia (szczególnie u dzieci) lub hiperglikemia, hiperkaliemia, działanie uszkadzające nerki, przemijający zespół miasteniczny. Jednoczesne spożycie alkoholu, innych leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów może pogorszyć stan pacjenta. Pierwsze objawy przedawkowania mogą wystąpić po 20 minutach do 2 godzin od zażycia preparatu.

Postępowanie

Jeżeli jest to wskazane, należy wykonać zabieg płukania żołądka z użyciem węgla aktywowanego.

Z powodu ryzyka pobudzenia nerwu błędnego, przed rozpoczęciem płukania żołądka należy podać atropinę (w dawce od 0,25 do 0,5 mg dożylnie u dorosłych lub od 10 do 20 µg/kg mc. u dzieci). Jeżeli jest to wskazane, pacjenta należy zaintubować i stosować oddech kontrolowany. Należy rozpocząć nawadnianie pacjenta, podać roztwór glukozy. Należy monitorować zapis EKG pacjenta. W razie potrzeby można powtarzać podawanie atropiny w dawkach od 1,0 do 2,0 mg dożylnie (w celu zmniejszenia objawów pobudzenia nerwu błędnego). W przypadku wystąpienia niewydolności serca należy podać pacjentowi dożylnie dobutaminę lub dopaminę oraz związki wapnia. Można również zastosować glukagon, najpierw we wstrzyknięciu dożylnym (w dawce 50 do 150 µg/kg mc., podawanym przez ponad jedną minutę), a następnie we wlewie dożylnym. W niektórych przypadkach skuteczne jest podanie epinefryny. W przypadku poszerzenia zespołu QRS lub wystąpienia arytmii należy podawać wlew dożylny preparatów zawierających jony sodowe (chlorek sodu lub wodorowęglan sodu). Może być konieczne zastosowanie stymulatora serca. W przypadku zatrzymania krążenia

należy rozpocząć resuscytację, którą należy kontynuować w razie konieczności nawet przez kilka godzin. W przypadku skurczu oskrzeli należy podać terbutalinę w postaci dożylniej lub wziewnej. W przypadku wystąpienia innych objawów należy wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, selektywne, kod ATC: C07A B02

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 preparatu Betaloc ZOK jest zależna od dawki. Dzięki zastosowaniu postaci ZOK udało się zmniejszyć maksymalne stężenie leku 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 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 zażywających 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 preparat 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 w czasie długotrwałego leczenia metoprololem zależy między innymi od zmniejszenia całkowitego oporu naczyniowego i od niezmięnionej wartości pojemności minutowej serca. U mężczyzn z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym leczonych metoprololem, zaobserwowano zmniejszenie ryzyka nagłego zgonu sercowego. Nie zaobserwowano zaburzeń elektrolitowych w czasie leczenia metoprololem.

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 preparatu Betaloc ZOK zaobserwowano zwiększenie przeżywalności pacjentów i zmniejszenie częstości hospitalizacji. W czasie długotrwałego leczenia preparatem 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 preparatem 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 preparatu Betaloc ZOK zawiera kuleczki bursztynianu metoprololu. Każda z kuleczek otoczona jest błoną polimerową co powoduje kontrolowane uwalnianie substancji czynnej. Po połknięciu, tabletka ulega szybkiemu rozpuszczeniu, a kuleczki

Charakterystyka Produktu Leczniczego

rozpraszają się w przewodzie pokarmowym. Uwalnianie metoprololu nie zależy od pH soku jelitowego i następuje ze stałą szybkością przez około 20 godzin. Postać farmaceutyczna ZOK zapewnia stałe stężenie metoprololu w osoczu i skuteczność przez 24 godziny od zażycia leku.

Po podaniu doustnym BetaLoc ZOK wchłania się całkowicie, w całym przewodzie pokarmowym, także w okrężnicy. Biodostępność preparatu 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.

Wydalenie

Około 5% podanej dawki wydalone jest w moczu w postaci nie zmienionej. Pozostała część dawki wydalana jest jako metabolity.

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, krzemu dwutlenek, stearylofumarany sodu, hypromeloza, parafina, makrogol (polietylenoglikol), tytanu dwutlenek.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Betaloc ZOK 25 – Przechowywać w temperaturze pokojowej, tj. od 15°C do 25°C.

Betaloc ZOK 50, BetaLoc ZOK 100 i BetaLoc ZOK 200 – Przechowywać w temperaturze do 30°C.

Leku nie stosować po upływie terminu ważności, który jest podany na opakowaniu.

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Betaloc ZOK 25 – Opakowania kartonowe zawierające 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek).

Betaloc ZOK 50, Betaloc ZOK 100 i Betaloc ZOK 200 – Opakowania kartonowe zawierające 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek); słoiki zawierające 100 tabletek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania (i usuwania jego pozostałości)

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Betaloc ZOK 25 – Pozwolenie MZ nr 9168
Betaloc ZOK 50 – Pozwolenie MZ nr R/7386
Betaloc ZOK 100 – Pozwolenie MZ nr R/7387
Betaloc ZOK 200 – Pozwolenie MZ nr R/7388

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

Betaloc ZOK 25 – 23-01-2002
Betaloc ZOK 50, Betaloc ZOK 100 i Betaloc ZOK 200 – 20-11-1997/16-01-2003

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Urząd Rejestracji Wyrobów Lekarskich
Wyroby Medyczne i Farmakologiczne
ZATWIERDZA
28.11.06