

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 9900024

Разрешение № 9205 / 31. 03. 2010

Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betaloc ZOK 50 mg prolonged-release tablets
Betaloc ZOK 100 mg prolonged-release tablets

Беталок ЗОК 50 mg таблетка с удължено освобождаване
Беталок ЗОК 100 mg таблетка с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа: 47,5 mg или 95 mg метопрололов сукцинат, равняващ се на съответно 50 mg или 100 mg метопрололов тартарат.

За помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване от 50 mg: Бели, кръгли, дялящи се, с означение A/mO, Ø 9 mm.

Таблетки с удължено освобождаване от 100 mg: Бели, кръгли, дялящи се, с означение A/mO, Ø 10 mm..

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Хипертония.

Стенокардия.

Стабилна симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с нарушена левокамерна систолна функция.

Превенция на сърдечна смърт и повторен инфаркт след острата фаза на миокарден инфаркт.

Сърдечни аритмии, особено при надкамерна тахикардия, понижение на камерната честота при предсърдно мъждене и при камерни екстрасистоли. Функционални сърдечни заболявания с палпитации.

Профилактика на мигрена.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Беталок ЗОК таблетки с удължено освобождаване се дават веднъж дневно, за предпочитане сутрин. Таблетките с удължено освобождаване могат да се разделят. Те не трябва да дъвчат или размачкват. Таблетките трябва да се поглъщат с поне половин чаша течност. Едновременното приемане с храна не повлиява бионаличността.

Дозировката трябва да се коригира индивидуално, за да се избегне брадикардия. Следните неща са валидни като насоки:

Хипертония

50-100 mg веднъж дневно. При пациенти, които не отговарят на 100 mg, дозата може да се комбинира с други антихипертензивни средства, за предпочитане диуретици и калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип, или да се повиши.

Стенокардия

100-200 mg веднъж дневно. Дозата може да се повиши до 200 mg или при нужда да се комбинира с нитрати.

Допълваща терапия към АСЕ-инхибитори, диуретици и дигиталисови препарати при симптоматична сърдечна недостатъчност.

Пациентите трябва да имат стабилна хронична сърдечна недостатъчност, без остра недостатъчност за последните 6 седмици и като цяло непроменена основна терапия за последните 2 седмици.

Лечението на сърдечната недостатъчност с бета-блокери може понякога да причини временно обостряне на симптомите. В някои случаи е възможно да се продължи терапията или да се понижи дозата, а в други случаи може да е необходимо да се преустанови лечението. Започването на терапия с Беталок ЗОК при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA IV) трябва да се извършва единствено от лекари с опит в лечението на сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Дозировка при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност, функционален клас II по NYHA

Препоръчваната начална дозировка за първите две седмици е 25 mg веднъж дневно.

След две седмици дозата може да се повиши до 50 mg веднъж дневно, а след това може да удвоява на всеки две седмици. Таргетната доза за дългосрочно лечение е 200 mg веднъж дневно.

Дозировка при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност, функционални класове III-IV по NYHA

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg (половин таблетка от 25 mg), давана веднъж дневно. Дозата трябва да се коригира индивидуално и пациентът трябва да се проследява стриктно по време на повишаване на дозировката, тъй като е възможно влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност при някои пациенти. След 1-2 седмици дозата може да се повиши до 25 mg, давани веднъж дневно. След това след още две седмици дозировката може да се повиши до 50 mg, давани веднъж дневно. При пациентите, които толерират по-висока доза, дозировката може да се удвоява на всеки две седмици до максимална доза от 200 mg дневно.

В случай на хипотония и/или брадикардия може да е необходимо понижаване на дозите на съпътстващото лечение или понижаване на дозата на Беталок ЗОК. Началната хипотония не означава непременно, че дозата на Беталок ЗОК не може да се понася при хронично лечение, но дозата не трябва да се повишава, докато

състоянието не се стабилизира, и наред с останалите неща може да се налага засилен контрол на бъбречната функция.

Сърдечни аритмии

100-200 mg веднъж дневно. При нужда дозата може да се повиши.

Профилактична терапия след миокарден инфаркт

Като поддържаща терапия се дават 200 mg веднъж дневно.

Функционални сърдечни заболявания с палпитации

100 mg веднъж дневно. При нужда дозата може да се повиши.

Профилактика на мигрената

100-200 mg веднъж дневно.

Нарушена бъбречна функция

Скоростта на елиминиране се повлияван незначително от бъбречната функция и затова не се налага корекция на дозата при нарушена бъбречна функция.

Нарушена чернодробна функция

Обикновено Беталок ЗОК се дава в същата доза на пациенти, страдащи от чернодробна цироза, както на пациентите с нормална чернодробна функция. Само когато има признаци на много тежко увреждане на чернодробната функция (напр. пациенти след шънтови операции), трябва да се има пред вид понижение на дозата.

Хора в напреднала възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Деца и юноши

Опитът със Беталок ЗОК в лечението на деца е ограничен (вж. точки 5.1 и 5.2).

4.3

Противопоказания

Кардиогенен шок.

Синдром на болния синусов възел.

AV-блок втора или трета степен.

Пациенти с нестабилна, некомпенсирана сърдечна недостатъчност (белдробен оток, хипоперфузия или хипотония), и пациенти с продължителна или интермитентна инотропна терапия, действаща чрез бета рецепторен агонизъм.

Симптоматична брадикардия или хипотония. Тежко нарушение на периферната артериална циркулация.

Метопролол не трябва да се дава на пациенти със суспектен миокарден инфаркт, докато сърдечната честота е < 45 удара/min, P-Q интервалът е $> 0,24$ sec или систолното кръвно налягане е < 100 mm Hg. В случаи на индикации за сърдечна недостатъчност пациентите с повторно измерено кръвно налягане в легнало положение под 100 mmHg трябва да бъдат повторно прегледани преди започване на лечение. Сериозно периферно съдово заболяване с опасност от гангрена.

Свръхчувствителност към някои от съставките на продукта или към други бета-блокери.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, лекувани с бета-блокери не трябва да се прилага интравенозно верапамил.

Метопролол може да агравира симптомите на периферни артериални заболявания като например *claudicatio intermitens*. Тежко увредена бъбречна функция. Тежки остри състояния с метаболитна ацидоза. Комбинирано лечение с дигиталисови препарати.

При пациенти с ангина на Prinzmetal честотата и тежестта на стенокардните пристъпи могат да се повишат поради медирани от алфа-рецепторите контракции на коронарните съдове. Поради тази причина неселективните бета-блокери не трябва да се използват при тези пациенти. Бета₁-селективните рецепторни блокери трябва да се използват предпазливо.

При бронхиална астма или други хронични обструктивни заболявания трябва да се прилага съпътстваща адекватна бронходилататорна терапия. Може да е необходимо да се повиши дозата на бета₂-стимулантите.

По време на лечението с метопролол рискът от повлияване на въглехидратния метаболизъм или маскиране на хипогликемията е по-нисък отколкото при неселективните бета-блокери.

Много рядко може да се агравира съществуващо умерено тежко нарушение на AV провеждането (което може да доведе до AV блок).

Лечението с бета-блокери може да агравира лечението на анафилактична реакция. Лечението с адреналин в нормални дози не винаги води до очаквания терапевтичен ефект. Ако Беталок ЗОК се прилага на пациент с феохромоцитом, трябва да се има пред вид лечение с алфа-блокер.

Данните за ефикасност/безопасност от контролираните клинични проучвания при тежка стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA) са ограничени. Затова лечението на сърдечната недостатъчност при тези пациенти трябва да се започва само от лекари със специален опит и обучение в тази област (вж. точка 4.2).

Пациентите със симптоматична сърдечна недостатъчност в следствие на остър миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия, са изключени от проучването, на базата, на което е одобрено показанието сърдечна недостатъчност. Затова съотношението ефективност/безопасност за лечението на остър миокарден инфаркт, асоцииран с тези състояния, не е документирано. Не е противопоказана употребата при нестабилна, некомпенсирана сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Преди хирургична намеса анестезиологът трябва да е информиран, че пациентът получава Betaloc ZOK. Не се препоръчва да се спира лечението с β -блокери при пациенти, подложени на хирургична намеса.

Внезапното спиране на бета-блокадата е опасно, особени при високорисковите пациенти, и може да агравира хронична сърдечна недостатъчност, както и да повиши риска от миокарден инфаркт и внезапна смърт. Затова всяко спиране на Беталок ZOK трябва, ако е възможно, да се извършва постепенно в продължение на поне две седмици, като дозата се понижава наполовина с всяка стъпка до крайна доза, когато таблетка от 25 mg се понижава до половин таблетка. Крайната доза трябва да се дава за поне четири дни преди спирането. Ако се появят симптоми на отнемане се препоръчва по-бавно спиране.

Ако е необходимо Betaloc ZOK да се спре преди хирургична намеса, това трябва да стане поне 48 часа преди намесата с изключение на специални случаи като тиреотоксикоза и феохромоцитом.

Преди хирургичната намеса анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът получава Беталок ZOK. Не се препоръчва да се спира лечението с бета-блокери при пациенти, подложени на хирургична намеса.

Трябва да се избягват начални високи дози metoprolol при пациенти, подложени на операции различни от сърдечни, тъй като това води до брадикардия, хипотония и инсулт, включително фатален изход при пациенти със сърдечносъдов риск.

При пациенти на бета-блокери анафилактичният шок е с по-голяма тежест.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метопролол е субстрат за CYP2D6. Лекарствата, които инхибират CYP2D6, могат да имат ефект върху плазмените концентрации на метопролол. Примери за лекарства, които инхибират CYP2D6 са хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропafenон и дифенхидрамин. Когато се започва лечение с тези лекарства, може да е необходимо да се понижи дозата на Беталок ZOK при пациенти, лекувани със Беталок ZOK.

Трябва да се избягват следните комбинации с Беталок ZOK:

Производни на барбитуровата киселина: Барбитуратите (изследвано за фенобарбитал) индуцират метаболизма на метопролол чрез ензимна индукция.

Пропafenон: При приложение на пропafenон на четирима пациенти на терапия с метопролол плазмените концентрации на метопролол са се повишили 2-5 пъти и двама пациенти са получили нежелани реакции, типични за метопролол.

Взаимодействието се обяснява вероятно от факта, че пропafenон, подобно на хинидин, инхибира метаболизма на метопролол чрез цитохром P450 2D6.

Комбинацията вероятно е трудна за контрол, тъй като пропafenон също притежава блокиращи бета-рецепторите свойства.

Верапамил: В комбинация с блокиращи бета-рецепторите лекарства (описано за атенолол, пропранолол и пиндолол) верапамил може да причини брадикардия и

понижение на кръвното налягане. Верапамил и бета-блокери имат адитивни инхибиторни ефекти върху AV-провеждането и функцията на синусовия възел.

Следните комбинации с Беталок ЗОК могат да налагат променена дозировка на лекарството:

Амиодарон: Едно съобщение на случай предполага, че пациентите, лекувани с амиодарон, могат да развият изразена синусна брадикардия, когато едновременно с това се лекуват с метопролол. Амиодарон има извънредно дълъг полуживот (около 50 дни), което предполага, че могат да настъпят взаимодействия дълго време след спиране на лекарството.

Антиаритмични средства, клас I: Клас I антиаритмици и бета-рецепторните блокери имат адитивни негативни инотропни ефекти, което може да доведе до тежки хемодинамични нежелани реакции при пациентите с увредена левокамерна функция. Комбинацията трябва да се избягва също при "синдром на болния синусов възел" и патологично AV-провеждане. Взаимодействието е най-добре документирано за дизопирамид.

Нестероидни противовъзпалителни/антиревматични средства: За НСПВС-противовъзпалителните е доказано, че противодействат на антихипертензивния ефект на бета-блокери. Първоначално е изследван индометацин. Това взаимодействие не настъпва със сулиндак. Проведено е проучване за негативно взаимодействие върху диклофенак.

Дигиталисови гликозиди: дигиталисовите гликозиди, заедно с β -блокери, могат да удължат атриовентрикуларното провеждане и могат да индуцират брадикардия.

Дифенхидрамин: Дифенхидрамин понижава (2,5 пъти) клирънса на метопролол за алфа-хидроксиметопролол чрез CYP 2D6 при хората-бързи хидроксилатори. Ефектите на метопролол са засилени. Дифенхидрамин вероятно може да инхибира метаболизма на други субстрати на CYP 2D6.

Дилтиазем: Дилтиазем и бета-рецепторните блокери имат адитивни инхибиторни ефекти върху AV-проводимостта и функцията на синусовия възел. Наблюдава се изразена брадикардия (съобщения на случай) по време на комбинирано лечение с дилтиазем.

Епинефрин: Съществуват около десет съобщения за пациенти, лекувани с неселективни бета-рецепторни блокери (включително пиндолол и пропранолол), които развиват изразена хипертония и брадикардия след приложение на епинефрин (адреналин). Тези клинични наблюдения се потвърждават при проучвания при здрави доброволци. Предполага се също, че епинефрин в местните анестетици може да провокира тези реакции при интравазално приложение. Рискът вероятно е по-нисък при кардиоселективните бета-рецепторни блокери.

Фенилпропаноламин: Фенилпропаноламин (норфедрин) в единични дози от 50 mg може да повиши диастолното кръвно налягане до патологични стойности при здрави доброволци. Пропранолол по правило противодейства на повишението на кръвното налягане, индуцирано от фенилпропаноламин. Бета-рецепторните

блокери обаче могат да провокират парадоксални хипертензивни реакции при пациенти, които приемат високи дози от фенилпропаноламин. В няколко случая се описват хипертонични кризи по време на лечение само с фенилпропаноламин.

Хинидин: Хинидин инхибира метаболизма на метопролол при така наречените бързи хидроксилатори (повече от 90% от населението в Швеция) с изразено повишени плазмени нива и в резултат на това засилена бета-блокада. Съответно взаимодействие може да настъпи при други бета-блокери, които се метаболизират от същия ензим (цитохром P450 2D6).

Клонидин: Хипертоничната реакция, когато внезапно се спре клонидин, може да бъде потенцирана от бета-блокери. Ако трябва да се преустанови съпътстващото лечение с клонидин, бета-блокерт трябва да се спре няколко дни преди клонидин.

Рифампицин: Рифампицин може да индуцира метаболизма на метопролол, което води до понижени плазмени нива.

Пациентите, получаващи съпътстващо лечение с други бета-блокери (напр. капки за очи) или MAO-инхибитори трябва да бъдат под строго наблюдение. При пациентите, получаващи терапия с бета-рецепторни блокери, инхалационните анестетици засилват кардиодепресивния ефект. Може да е необходимо да се коригират дозировките на пероралните антидиабетни средства при пациентите, получаващи бета-блокери. Плазмената концентрация на метопролол може да се повиши, когато се прилага едновременно с циметидин или хидралазин.

В комбинация с бета-блокери, дигиталисовите гликозиди могат да повишат времето на атриовентрикуларна проводимост и могат да предизвикат брадикардия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Беталок ЗОК не трябва да се дава по време на бременност и кърмене, освен когато употребата му се прецени като категорично необходима.

Бета-рецепторните блокери могат да причинят брадикардия на фетуса и на новороденото. Това трябва да се има пред вид, ако тези лекарства се предписват в последния триместър и във връзка с раждането. Беталок ЗОК трябва да се спира постепенно 48-72 часа преди планираното раждане. Ако това не е възможно новороденото трябва да се проследява за 48-72 часа след раждането за признаци и симптоми на бета-блокада (напр. сърдечни и белодробни усложнения).

Кърмене

Метопролол се концентрира в човешката кърма в количество, което съответства на приблизително три пъти количеството, което се открива в плазмата на майката. Рискът за вредни реакции по отношение на кърмачето изглежда е нисък при терапевтични дози на лекарството. Кърменото дете обаче трябва да се наблюдава за признаци на бета блокада.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при лечението със Беталок ЗОК могат да настъпят замаяност и умора, това трябва да се има пред вид, когато е необходимо голямо внимание, напр. при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Метопролол CR/ZOK е с добра поносимост и нежеланите реакции по правило са леки и обратими. Следните събития се съобщават като нежелани реакции при клиничните проучвания или при рутинната употреба, главно при употреба на конвенционален метопролол (метопрололов тартарат). В много случаи не е установена връзка с лечението с метопролол.

По честота на развитие нежеланите реакции са групирани като: Много чести ($\geq 10\%$), чести (1-9,9%), нечести (0,1-0,9%), редки (0,01-0,09%) и много редки ($< 0,01\%$).

Сърдечно-съдова система

Чести: Брадикардия, постурални нарушения (много рядко със синкоп), студени длани и ходила, палпитации.

Нечести: Влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност, кардиогенен шок при пациенти с остър миокарден инфаркт *, сърдечен блок първа степен, оток, прекордиална болка.

Редки: Проводни нарушения на сърцето, сърдечни аритмии.

Много редки: Гангрена при пациенти с предхождащи тежки нарушения на периферното кръвообращение.

* Повишена честота от 0,4% в сравнение с плацебо при едно проучване на 46000 пациенти с остър миокарден инфаркт, където честотата на кардиогенен шок 2,3% в групата на метопролол и 1,9% в плацебо групата при подгрупата пациенти с нисък индекс за риск от шок. Индексът за риск от шок се основава на абсолютния риск от шок при всеки отделен пациент, получен въз основа на възрастта, пола, забавянето във времето, класа по Killip, кръвното налягане, сърдечната честота, патологичните ЕКГ промени и предхождащата анамнеза за хипертония. Групата пациенти с нисък индекс за риск от шок съответства на пациентите, при които метопролол се препоръчва за употреба при остър миокарден инфаркт.

Централна нервна система

Много чести: Умора.

Чести: Замаяност, главоболие.

Нечести: Парестезии, мускулни крампи.

Стомашно-чревни

Чести: Гадене, коремна болка, диария, запек.

Нечести: Повръщане.

Редки: Сухота в устата.

Хематологични

Много редки: Тромбоцитопения.

Чернодробни

Редки: Патологични отклонения на чернодробните функционални показатели.

Много редки: Хепатит.

Метаболизъм

Нечести: Наддаване на тегло.

Мускулно-скелетни

Много редки: Артралгия.

Психиатрични

Нечести: Депресия, нарушена способност за концентриране, сомнолентност или безсъние, кошмарни сънища.

Редки: Нервност, тревожност, импотентност/полова дисфункция.

Много редки: Амнезия/нарушения на паметта, обърканост, халюцинации.

Респираторни

Чести: Диспнея при усилия.

Нечести: Бронхоспазъм.

Редки: Ринит.

Сетивни органи

Редки: Нарушения на виждането, сухи и/или раздразнени очи, конюнктивит.

Много редки: Тинитус, нарушения на вкуса.

Кожа

Нечести: Обрив (под формата на псориаична уртикария и дистрофични кожни лезии), засилено потене.

Редки: Оплешивяване.

Много редки: Реакции на фоточувствителност, агравиран псориазис.

4.9 Предозиране

Симптомите на предозирането могат да включват брадикардия, хипотония, остра сърдечна недостатъчност и бронхоспазъм.

Сърдечно-съдовата симптоматика е най-важна, но в някои случаи, особено при деца и млади индивиди, симптомите от страна на ЦНС и потискането на дишането могат да доминират.

Общото лечение трябва да включва:

Стриктно наблюдение, лечение в отделение за интензивни грижи, употреба на стомашна промивка, активен въглен и лаксатив за превенция абсорбцията на лекарството, което все още се намира в стомашно-чревния тракт, употреба на плазма и плазмозаместители за лечение на хипотонията и шока.

На ексцесивната брадикардия може да се противодейства с атропин в доза от 1-2 mg интравенозно и/или със сърдечен пейсмейкър. Ако е необходимо, това може да се последва от глюкагон в доза от 10 mg интравенозно. Ако се налага, това може да се повтори или да се последва от интравенозна инфузия на глюкагон в доза 1-10 mg/час в зависимост от отговора. Ако не настъпи никакъв отговор към глюкагона, или ако липсва глюкагон, може да се даде бета-адренорецепторен

стимулант като добутамин в доза от 2,5 до 10 микрограма/kg/минута чрез интравенозна инфузия.

Добутамин поради неговия позитивен инотропен ефект може да се използва също за лечение на хипотонията и острата сърдечна недостатъчност. Възможно е тези дози да не са достатъчни, за да се преодолеят сърдечните ефекти на бета-блокадата, ако предозирането е много голямо. Затова дозата на добутамин трябва да се повишава, ако е необходимо, за да се постигне желаният отговор съобразно клиничното състояние на пациента.

Приложението на калциеви йони също може да се има пред вид. Обикновено бронхоспазмът може да се преодолее чрез бронходилататори.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-рецепторен блокер, селективен
АТС код: C07A B02

Метопролол е бета₁-селективен рецепторен блокер, т.е. метопролол повлиява бета₁-рецепторите на сърцето в по-ниски дози от необходимите, за да се повлияят бета₂-рецепторите в периферните съдове и бронхите. Селективността на Беталок ЗОК е дозозависима, но тъй като пиковата плазмена концентрация за тази форма на дозировка е значително по-ниска в сравнение със същата доза, давана като обикновени таблетки, се постига по-висока степен на бета₁-селективност със лекарствената форма.

Метопролол не притежава никакъв бета-стимулиращ ефект и има слаб мембрано-стимулиращ ефект. Бета-рецепторните блокери имат отрицателни инотропен и хронотропен ефект.

Терапията с метопролол отслабва ефекта на катехоламините при физическо и психическо натоварване и дава по-ниски сърдечна честота, сърдечен дебит и кръвно налягане. При стресови ситуации с повишено освобождаване на адреналин от надбъбречните жлези метопролол не превентира нормалната физиологична съдова дилатация. В терапевтични дози метопролол има по-слаб контрактилен ефект върху бронхиалната мускулатура от неселективните бета-блокери. Това свойство позволява лечение на пациенти с бронхиална астма или други изразени обструктивни белодробни заболявания с метопролол в комбинация с бета₂-рецепторни стимуланти. Метопролол повлиява освобождаването на инсулина и въглехидратната обмяна в по-малка степен от неселективните бета-блокери и затова той може да се дава също на пациенти със захарен диабет. Сърдечно-съдовата реакция при хипогликемия, напр. тахикардия се повлиява в по-малка степен от метопролол и връщането на кръвното захарно ниво до нормалното е по-бързо отколкото за неселективните бета-рецепторни блокери.

При хипертония Беталок ЗОК понижава кръвното налягане значително за повече от 24 часа както в легнало, така и в изправено положение, а също и по време на физически усилия. При лечение с метопролол първоначално се наблюдава повишение на периферната съдова резистентност. При дългосрочно лечение обаче полученото понижение в кръвното налягане може да се дължи на понижената периферна съдова резистентност и непроменения сърдечен дебит. При мъже с

умерено тежка/тежка хипертония метопролол понижава риска от сърдечно-съдова смърт. Не се наблюдават нарушения на електролитния баланс.

При 144 деца (на възраст от 6 до 16 години) с есенциална хипертония за метопролол CR/ZOK е доказано при едно 4-седмично проучване, че понижава плацебо-коригираното систолно кръвно налягане за дозите от 1,0 и 2,0 mg/kg (4 до 6 mmHg). За диастолното кръвно налягане има плацебо-коригирано понижение за дозата от 2,0 mg/kg (5 mmHg) и дозозависимо понижение за обхвата от дозите 0,2, 1,0 и 2,0 mg/kg. Не се наблюдават никакви явни разлики в понижението на кръвното налягане въз основа на възрастта, стадия по Tanner и расовата принадлежност.

Ефект при хронична сърдечна недостатъчност: При проучването върху преживяемостта MERIT-HF, включващо 3 991 пациенти със сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV) и понижена фракция на изтласкване ($\leq 0,40$), за Беталок ЗОК е доказано, че удължава преживяемостта и понижава броя на хоспитализациите. При дългосрочно лечение пациентите получават общо подобрение на симптомите (клас според Нюйоркската сърдечна асоциация и Скор за обща оценка на лечението).

Освен това е доказано, че терапията със Беталок ЗОК повишава фракцията на изтласкване и понижава крайните систолни и диастолни левокамерни обеми.

При тахиаритмии ефектът от повишената симпатиколитична активност се блокира и това води до по-ниска сърдечна честота основно чрез понижената автоматизация на пейсмейкърните клетки, но също и чрез удълженото суправентрикуларно проводно време. Метопролол понижава риска от повторен инфаркт и сърдечна смърт, особено внезапна смърт след миокарден инфаркт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Таблетката с удължено освобождаване Беталок ЗОК се състои от енкапсулирани микросфери от метопрололов сукцинат и всяка сфера представлява отделна депо единица. Всяка сфера е покрита с полимерна мембрана, която контролира скоростта на освобождаване на лекарството. Таблетката се разпада бързо в контакт с течност, при което сферите се диспергират върху голяма повърхност в стомашно-чревния тракт. Освобождаването е независимо от рН на околната течност и протича с почти константна скорост за около 20 часа. Лекарствената форма на дозировка осигурява равномерна плазмена концентрация и продължителност на ефекта над 24 часа.

Метопролол CR/ZOK се абсорбира напълно след перорално приложение. Поради значителния ефект на първото преминаване системната бионаличност на метопролол от еднократна перорална доза е приблизително 50%. Свързването на метопролол с плазмените белтъци е ниско и е приблизително 5-10%.

Метопролол се подлага на оксидативен метаболизъм в черния дроб основно от CYP2D6 изоензима. Идентифицирани са три основни метаболита, въпреки че нито един от тях не притежава β -блокиращ ефект с клинично значение.

По правило повече от 95% от пероралната доза може да се открие в урината. Около 5% от приложената доза се екскретират в урината в непроменена форма, като в отделни случаи това число нараства до 30%. Елиминационният полуживот на метопролол в плазмата е средно 3,5 часа (крайни стойности: 1 и 9 часа). Тоталният клирънс е приблизително 1 литър/минута.

Хората в старческа възраст не показват никакви значими промени във фармакокинетиката на метопролол в сравнение с по-млади хора. Системната бионаличност и елиминирането на метопролол са непроменени при пациенти с понижена бъбречна функция. Екскрецията на метаболити обаче е понижена. Значително натрупване на метаболити се наблюдава при пациенти с гломерулна филтрация (ГФ) под 5 mL/min. Това натрупване на метаболити обаче не засилва β -блокадата.

Фармакокинетиката на метопролол се повлиява минимално от понижената чернодробна функция. Въпреки това обаче при пациенти с тежка чернодробна цироза и портокавален шънт бионаличността на метопролол може да се повиши и общият клирънс може да е понижен. Пациентите с портокавална анастомоза имат общ клирънс от приблизително 0,3 литра/min и площта под кривата на концентрацията във времето (AUC) е със стойности до 6 пъти по-високи отколкото при здрави лица.

Фармакокинетичният профил на метопролол при деца с хипертония на възраст 6-17 години е сходен с фармакокинетиката, описана преди при възрастни. Привидният перорален клирънс (CL/F) на метопролол се повишава линейно с телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Метопролол е изследван широко в клинични условия. Важна за предписващия информация може да се открие в други части на Кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етилцелулоза, хидроксипропил целулоза, хипромелоза, микрокристална целулоза, парафин, макрогол, безводен неколоиден силициев диоксид, натриев стеарил фумарат и титанов диоксид (E 171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания.

6.5 Данни за опаковката

Флакон от полиетилен с висока плътност с полипропиленова капачка:
30 таблетки с удължено освобождаване 50 mg или 100 mg

Блистери от PVC/PVDC/Al или от PVC/Al:
28 таблетки с удължено освобождаване 50 mg или 100 mg

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неприложимо.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Таблетки с удължено освобождаване 50 mg: 9900024
Таблетки с удължено освобождаване 100 mg: 20050462

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Betaloc ZOK 50 mg: 1999-01-12/ 2004-06-08
Betaloc ZOK 100 mg: 2005-10-03

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА