

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Betaloc ZOK 25 mg  
Betaloc ZOK 50 mg  
Betaloc ZOK 100 mg

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Metoprololiumsukcinát 23,75 mg; 47,5 mg alebo 95 mg zodpovedá 25, 50, 100 mg metoprololiumtartarátu v jednej tablete s riadeným uvoľňovaním

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Betaloc ZOK 25 mg (obsahuje 23,75 mg metoprololiumsukcinátu) sú biele až sivobiele elipsovité tablety, s veľkosťou 5,5 mm x 10,5 mm, s deliacou ryhou na oboch stranách a vyrytým označením A/β na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Betaloc ZOK 50 mg (obsahuje 47,5 mg metoprololiumsukcinátu) sú biele až sivobiele okrúhle tablety, s priemerom 9 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a vyrytým označením A/mO na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Betaloc ZOK 100 mg (obsahuje 95 mg metoprololiumsukcinátu) sú biele až sivobiele okrúhle tablety, s priemerom 10 mm, s deliacou ryhou na jednej strane a vyrytým označením A/mS na druhej strane. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Hypertenzia: zníženie tlaku krvi a zníženie rizika morbidity a mortality (vrátane náhlej smrti) na kardiovaskulárne a koronárne ochorenia.
- Angina pectoris.
- Symptomatické chronické zlyhávanie srdca mierneho až ťažkého stupňa: ako prídavok ku klasickej liečbe srdcového zlyhávania s cieľom predĺžiť prežívanie, redukovať čas hospitalizácie, zlepšiť funkciu ľavej komory, zlepšiť stupeň zlyhávania podľa NYHA a zlepšiť kvalitu života.
- Poruchy srdcového rytmu, najmä supraventrikulárna tachykardia.
- Udržiavacia liečba pacientov po infarkte myokardu.
- Funkčné ochorenia srdca s palpitáciami.
- Prevencia migrény.

Pediatrická populácia vo veku 6-18 rokov

Liečba hypertenzie

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Betaloc ZOK sa užíva raz denne s jedlom alebo bez jedla. Tableta Betalocu ZOK sa má zapiť tekutinou. Celé a prepolené tablety sa nesmú žuvať ani hrýzť.

### *Hypertenzia*

Pacientom s miernou a stredne závažnou hypertenziou sa odporúča podávať 50 mg Betalocu ZOK v jednej dennej dávke. Pacientom, ktorí nereagujú na liečbu, sa dávka môže zvýšiť na 100 – 200 mg v jednej dennej dávke alebo podať v kombinácii s inými antihypertenzívami.

Zistilo sa, že dlhodobá antihypertenzívna liečba metoprololom v denných dávkach 100-200 mg redukuje celkovú mortalitu, vrátane náhlych úmrtí na kardiovaskulárne príhody, náhle cievne mozgové a srdcové príhody u pacientov s hypertenziou.

### *Angina pectoris*

Odporúčané dávkovanie je 100-200 mg Betaloc ZOK v jednej dennej dávke. V prípade potreby je možné liečbu metoprololom kombinovať s podávaním iných liekov proti angine pectoris.

### *Chronické zlyhávanie srdca*

Pacientom s chronickým zlyhávaním srdca, ktorí sú stabilizovaní klasickou liečbou sa má dávka Betalocu ZOK stanoviť individuálne. Odporúčaná počiatočná dávka počas prvých dvoch týždňov liečby je 25 mg raz denne. Pacientom zaradeným podľa NYHA do funkčnej skupiny III až IV sa odporúča podávať počas prvého týždňa liečby 12,5 mg (polovica 25 mg tablety). Počas ďalšej terapie sa odporúča dávku zdvojnásobiť každý druhý týždeň až do maximálnej cieľovej dávky 200 mg raz denne (alebo po najvyššiu tolerovanú dávku).

Z hľadiska dlhobohkej terapie, cieľom má byť podávanie 200 mg metoprololu (Betaloc ZOK) (resp. najvyššia tolerovaná dávka) raz denne.

Pri každej hladine dávkovania má byť pacient starostlivo sledovaný, pokiaľ ide o tolerabilitu.

V prípade, že dôjde k hypotenzii, dávky súbežne podávaných liekov sa môžu znížiť. Iniciálna hypotenzia neznamená, že pacient nemôže podávanú dávku tolerovať počas chronickej liečby, avšak až do stabilizácie stavu je potrebné podávať nižšie dávky.

### *Srdcové arytmie*

Odporúčané dávkovanie je 100 – 200 mg Betalocu ZOK v jednej dennej dávke.

### *Udržiavacia liečba u pacientov po infarkte myokardu*

Zistilo sa, že dlhotrvajúca perorálna liečba metoprololom v jednej dennej dávke 200 mg znižuje riziko úmrtia (vrátane náhleho úmrtia) a opakovaného infarktu myokardu (aj u pacientov s diabetom mellitus).

### *Funkčné ochorenia srdca s palpitáciami*

Odporúčané dávkovanie je 100 mg Betalocu ZOK v jednej dennej dávke. V prípade potreby je možné dávku zvýšiť na 200 mg.

### *Prevenia migrény*

Odporúčané dávkovanie je 100-200 mg Betalocu ZOK v jednej dennej dávke.

### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

### *Pacienti s poruchou funkciou pečene*

U pacientov s cirhózou pečene nie je za normálnych okolností potrebná žiadna úprava dávkovania vzhľadom na nízku väzbu metoprololu na bielkoviny plazmy (5-10 %). Ak sú prítomné známky závažnej pečenej dysfunkcie (napr. pacienti po portokaválnych anastomózach), je potrebné zvážiť zníženie dávkovania.

### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

### *Pediatrická populácia*

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s hypertenziou vo veku  $\geq 6$  rokov je 0,5 mg/kg Betalocu ZOK (0,48 mg/kg metoprololiumsukcinátu) raz denne. Finálna dávka podávaná v miligramoch má byť čo najbližšia k vypočítanej dávke v mg/kg. Pacientom, ktorí nereagujú na dávku 0,5 mg/kg, sa môže dávka zvýšiť na 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprololiumsukcinátu), maximálne však na 50 mg (47,5 mg metoprololiumsukcinátu). Pacientom, ktorí nereagujú na dávku 1,0 mg/kg, sa môže dávka zvýšiť až na maximálnu dennú dávku 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprololiumsukcinátu). Podávanie dávok vyšších ako 200 mg (190 mg metoprololiumsukcinátu) raz denne nebolo predmetom klinických skúšaní v pediatrickej populácii.

Účinnosť a bezpečnosť užívania lieku u detí mladších ako 6 rokov sa nesledovala. Preto sa Betaloc ZOK neodporúča v tejto vekovej skupine.

## **4.3 Kontraindikácie**

Átrioventrikulárna blokáda II. alebo III. stupňa, pacienti s nestabilným dekompenzovaným zlyhaním srdca (plúcny edém, hypoperfúzia alebo hypotenzia) a pacienti, ktorým sa kontinuálne alebo intermitentne podávajú liečivá s inotropným účinkom, pôsobiace na  $\beta$ -receptory, výrazná klinicky významná sínusová bradykardia, syndróm chorého sínusového uzla (sick-sinus syndrome, pokiaľ nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor), kardiogénny šok, ťažká porucha periférneho krvného zásobovania.

Metoprolol sa nesmie podávať pacientom so suspektným akútnym infarktomyokardu, ak je srdcová frekvencia  $< 45$ /min, PQ interval  $> 0,24$  sekúnd, alebo ak je hodnota systolického tlaku krvi nižšia ako 100 mmHg.

Betaloc ZOK je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1, alebo na iné  $\beta$ -blokátory.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacientom liečeným  $\beta$ -blokátormi sa nesmú intravenózne podávať inhibítory kalciového kanála verapamilového typu.

Všeobecne platí, že u astmatických pacientov liečených  $\beta$ -blokátormi je potrebné súbežne podávať  $\beta_2$  mimetikum (vo forme tabliet alebo inhalačne). Po začatí *liečby metoprololom* môže byť potrebné upraviť (zvýšiť) dávkovanie  $\beta_2$ -mimetika. Riziko ovplyvnenia  $\beta_2$ -receptorov *metoprololom ZOK* (Betaloc ZOK) je však nižšie ako pri konvenčných tabletových formách  $\beta_1$ -selektívnych blokátorov. Pravdepodobnosť ovplyvnenia metabolizmu cukrov a maskovania hypoglykémie je pri použití Betalocu ZOK, v porovnaní s konvenčnými tabletovými formami  $\beta_1$ -selektívnych blokátorov nižšia, a oveľa nižšia ako pri aplikácii neselektívnych  $\beta$ -blokátorov.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch môže dôjsť k zhoršeniu stredne závažnej poruchy A-V prevodu (môže viesť až k A-V bloku).

Betaloc ZOK môže zhoršovať príznaky porúch periférneho cievneho zásobovania, najmä v dôsledku jeho hypotenzného účinku.

Ak sa Betaloc ZOK podáva pacientovi s feochromocytómom, má sa súbežne podávať  $\alpha$ -blokátor.

Náhle vysadenie  $\beta$ -blokátorov je veľmi nebezpečné hlavne u vysoko rizikových pacientov, preto k nemu nesmie dôjsť.

Ak je potrebné liečbu ukončiť, musí sa to uskutočňovať podľa možnosti postupne v priebehu minimálne dvoch týždňov. Dávka sa redukuje vždy na polovicu až po posledný krok, keď sa dávka zníži na 12,5 mg, t.j. polovicu 25 mg tablety.

Konečná dávka sa má pred úplným vysadením podávať počas minimálne štyroch dní. Ak sa objavia príznaky z vysadzovania lieku, odporúča sa liek vysadzovať pomalšie. Náhle vysadenie  $\beta$ -blokátorov môže zhoršiť chronické zlyhávanie srdca a zvýšiť riziko infarktu myokardu a náhlejšej smrti.

Pred chirurgickým zákrokom je potrebné anesteziológa informovať o tom, že pacient užíva Betaloc ZOK. Pred plánovanou operáciou sa neodporúča vysadiť  $\beta$ -blokátory. Je potrebné sa vyhnúť akútnej iniciácii vysokých dávok metoprololu u pacientov podstupujúcich iný ako kardiologický chirurgický zákrok, pretože u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi to bolo spojené s bradykardiou, hypotenziou a mŕtvicou, vrátane fatálneho priebehu.

U pacientov liečených metoprololom má anafylaktická reakcia závažnejší priebeh.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete s riadeným uvoľňovaním, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pacientov, ktorí súbežne užívajú ganglioplegiká, iné  $\beta$ -blokátory (napr. očné kvapky) alebo inhibítory monoaminoxidázy (MAO), je potrebné starostlivo sledovať.

Ak sa plánuje vysadenie liečby klonidínom,  $\beta$ -blokátor je potrebné vysadiť niekoľko dní pred klonidínom.

Ak sa metoprolol podáva v kombinácii s inhibítormi kalciového kanála verapamilového alebo diltiazemového druhu, alebo s antiarytmikami, je potrebné myslieť na možné negatívne inotropné a chronotropné účinky tejto kombinácie. Inhibítory kalciového kanála verapamilového druhu sa nesmú podávať intravenózne pacientom, ktorí sú liečení  $\beta$ -blokátormi.

$\beta$ -blokátory môžu zvýrazniť negatívne inotropné a dromotropné účinky antiarytmík (chinidínového typu a amiodarónu).

Súbežné podávanie srdcových glykozidov s  $\beta$ -blokátormi môže predĺžiť čas vedenia vzruchu medzi srdcovými predsieňami a komorami a vyvolať tak bradykardiu.

Inhalačné anestetiká môžu prehĺbiť kardiodepresívne účinky u pacientov užívajúcich  $\beta$ -blokátory.

Metoprolol je metabolickým substrátom pre CYP2D6 izoenzým cytochrómu P450. Lieky, pôsobiace ako indukory či inhibítory enzýmov môžu ovplyvňovať plazmatické hladiny metoprololu. Plazmatické hladiny metoprololu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní látok, metabolizovaných CYP2D6, ako sú napr. antiarytmiká, antihistaminiká, antagonisty histamín 2-receptoru, antidepresíva, antipsychotiká a COX-2 inhibítory. Rifampicín znižuje plazmatickú koncentráciu metoprololu, zatiaľ čo alkohol a hydralazín ju môžu zvýšiť.

Súbežná liečba indometacínom alebo inými inhibítormi syntézy prostaglandínov môže znižovať antihypertenzívny účinok  $\beta$ -blokátorov.

Za určitých podmienok, keď sa adrenalín podáva pacientom liečeným  $\beta$ -blokátormi, kardioselektívne  $\beta$ -blokátory podstatne menej zasahujú do regulácie tlaku krvi ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

Pacientom liečeným  $\beta$ -blokátormi môže byť niekedy potrebné upraviť dávkovanie perorálnych antidiabetík.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Podobne ako iné lieky, Betaloc ZOK sa nemá podávať počas gravidity a dojčenia, ak sa to nepovažuje za nutné. Vo všeobecnosti  $\beta$ -blokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo bolo spojené so spomalením rastu, vnútromaternicovým úmrtím, potratom a predčasným pôrodom. Preto sa u gravidných žien liečených metoprololom odporúča náležité maternofetálne monitorovanie.  $\beta$ -blokátory, podobne ako všetky ostatné antihypertenzíva, môžu vyvolávať nežiaduce účinky, napr. bradykardiu u plodu, novorodenca alebo dojčeného dieťaťa.

Z hľadiska možného účinku blokujúceho  $\beta$ -receptory u dojčat'a je však množstvo metoprololu prijaté spolu s materským mliekom pravdepodobne zanedbateľné, ak matka užíva metoprolol v rozsahu normálnych terapeutických dávok.

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na občasný výskyt závratov alebo únavy je potrebné, aby pacienti poznali svoju reakciu na Betaloc ZOK ešte predtým, ako začnú vykonávať činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Betaloc ZOK vo všeobecnosti pacienti tolerujú dobre, nežiaduce účinky bývajú mierne a prechodné. V klinických štúdiách a pri rutinnom používaní najmä konvenčnej formy (vínan metoprolólia) sa zistili nižšie uvedené nežiaduce účinky. V mnohých prípadoch sa nedala potvrdiť súvislosť s liečbou metoprololom.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov**

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		bradykardia, postulárne poruchy (veľmi zriedkavo so synkopou), chladné ruky a nohy, palpitácie	zhoršenie príznakov srdcového zlyhania, kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktom myokardu <sup>1</sup> , A-V blok I. stupňa, edém, bolesť na prekordiu	poruchy prevodu srdcového vzruchu, srdcové arytmie	gangréna u pacientov s preexistujúcou ťažkou poruchou periférneho krvného zásobovania
<i>Poruchy nervového systému</i>	únavy	závrat, bolesť hlavy	parestézie, svalové kŕče		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		nauzea, bolesť brucha, hnačka, zápcha	vracanie	sucho v ústach	
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>					trombocytopénia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>				zmeny testov pečeňových funkcií	hepatitída
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>			zvýšenie telesnej hmotnosti		
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					artralgia
<i>Psychické poruchy</i>			depresia, narušená	nervozita, úzkosť, impotencia/sexuálna	amnézia, porucha pamäti,

			koncentrácia, spavosť alebo nespavosť, nočné mory	dysfunkcia	zmätenosť, halucinácie, poruchy vnímania chuti
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe pri námahe	bronchospazmus	nádcha	
<i>Poruchy oka</i>				poruchy zraku, suché a/alebo podráždené oči, konjunktivitída	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					tinnitus
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			vyrážka (vo forme urtikárie, psoriatických a dystrofických kožných lézií), zvýšené potenie	vypadávanie vlasov	fotosenzitívne reakcie, zhoršenie psoriázy

<sup>1</sup> Zvýšenie frekvencie o 0,4 % v porovnaní s placebom v klinickom skúšaní u 46 000 pacientov s akútnym infarktom myokardu, kde bola frekvencia výskytu kardiogénneho šoku 2,3 % v skupine pacientov užívajúcich metoprolol a 1,9 % v skupine pacientov užívajúcich placebo v podskupine pacientov s nízkym indexom pre riziko vzniku šoku (*shock risk index*). *Shock risk index* bol založený na absolútnom riziku vzniku šoku u každého individuálneho pacienta v závislosti od veku, pohlavia, časového oneskorenia, Killipovej klasifikácie, krvného tlaku, srdcovej frekvencie, abnormalít v EKG a výskytu hypertenzie v anamnéze. Skupina pacientov s nízkym *shock risk indexom* korešponduje s pacientmi, ktorým sa odporúča užívanie metoprololu pri akútnom infarkte myokardu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

#### Príznaky

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať hypotenziu, kardiálnu insuficienciu, bradykardiu, bradyarytmiu, poruchy prevodu srdcového vzruchu a bronchospazmus.

#### Liečba

Starostlivosť má byť poskytovaná v zariadení, ktoré môže poskytnúť zodpovedajúce podporné merania, monitorovanie a dohľad.

Ak je to opodstatnené môže sa vykonať výplach žalúdka a/alebo podať aktívne uhlie.

Atropín, adrenoreceptory stimulujúce lieky alebo kardiostimulátor na liečbu bradykardie a poruchy prevodu srdcového vzruchu.

Hypotenzia, akútne zlyhanie srdca a šok sa má liečiť primeraným zväčšením objemu, injekciou glukagónu (ak je nevyhnutné, má byť nasledovaná intravenóznou infúziou glukagónu), intravenóznym podaním adrenoreceptory stimulujúcich liekov ako je dobutamín, agonistami  $\alpha_1$  receptora pridanými v prítomnosti vazodilatácie. Môže sa tiež zvážiť intravenózne použitie  $\text{Ca}^{2+}$ .

Bronchospazmus sa zvyčajne dá zvládnuť pomocou bronchodilatancií.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzívum, sympatolytikum. ATC skupina: C07AB02

Metoprolol je  $\beta_1$ -selektívny  $\beta$ -blokátor, t.j. inhibuje  $\beta_1$ -receptory v dávkach podstatne nižších, ako je potrebné na blokádu  $\beta_2$ -receptorov.

Metoprolol má minimálny membrány stabilizujúci účinok a nevykazuje parciálne agonistickú aktivitu.

Metoprolol znižuje alebo ruší agonistický účinok katecholamínov (ktoré sa uvoľňujú počas fyzického a psychického stresu) na srdce. Znamená to, že bežné zvýšenie srdcovej frekvencie, srdcového výdaja, kontraktility srdca a tlaku krvi navodené akútnym zvýšením katecholamínov sa vplyvom metoprololu zníži. Pri vysokých hladinách endogénnych katecholamínov (adrenalínu), metoprolol zasahuje do regulácie tlaku krvi podstatne menej ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

V porovnaní s konvenčnými formami  $\beta_1$ -selektívnych inhibítorov, vrátane vlnu metoprolólia, má metoprolol rovnomerný časový profil plazmatickej koncentrácie ako aj účinok ( $\beta_1$ -blokáda) v priebehu 24 hodín.

V dôsledku chýbania výraznejších vzostupov plazmatickej koncentrácie, klinická selektivita Betalocu ZOK pre  $\beta_1$ -receptory je lepšia ako u konvenčných tabliet  $\beta_1$ -selektívnych blokátorov. Potenciálne riziko nežiaducich účinkov súvisiacich so zvýšenými plazmatickými koncentraciami, ako napr. bradykardia a únavnosť dolných končatín, je tiež menšie.

Pacientom s príznakmi obštrukčného ochorenia pľúc sa môže v prípade potreby podať Betaloc ZOK v kombinácii s  $\beta_2$ -sympatomimetikom. Betaloc ZOK, aplikovaný v terapeutických dávkach, ovplyvňuje bronchodilatáciu navodenú  $\beta_2$ -účinkom menej ako neselektívny  $\beta$ -blokátor.

Ak je potrebné, pacientom so symptómami obštruktívnej choroby pľúc sa môže podať Betaloc ZOK v kombinácii s  $\beta_2$ -mimetikom. V tejto kombinácii, Betaloc ZOK aplikovaný v rozsahu terapeutických dávok, zasahuje menej ako neselektívne  $\beta$ -blokátory do bronchodilácie sprostredkovanej  $\beta_2$  mimetikom.

Betaloc ZOK zasahuje menej do mechanizmu uvoľňovania inzulínu a do metabolizmu cukrov ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

Betaloc ZOK menej ovplyvňuje reakciu kardiovaskulárneho systému na hypoglykémiu ako neselektívne  $\beta$ -blokátory.

V krátkodobých skúškach sa ukázalo, že metoprolol môže spôsobovať mierne zvýšenie hladín triglyceridov a zníženie hladín voľných mastných kyselín v krvi. V niektorých prípadoch sa pozorovalo mierne zníženie frakcie vysokodenzitných lipoproteínov (HDL), hoci bolo menšieho stupňa ako po podaní neselektívnych  $\beta$ -blokátorov. V jednej štúdii trvajúcej niekoľko rokov sa však potvrdilo významné zníženie hladín celkového cholesterolu v sére po liečbe metoprololom.

Kvalita života je rovnaká alebo sa zlepšuje počas liečby Betalocom ZOK.

Po liečbe metoprololom sa pozorovalo zlepšenie kvality života u pacientov po infarkte myokardu a s idiopatickou dilatálnou kardiomyopatiou.

Ukázalo sa, že metoprolol zlepšuje kvalitu života pacientov s chronickým zlyhávaním srdca.

### *Vplyv na hypertenziu*

Metoprolol znižuje zvýšený tlak krvi v stoji aj v polohe ležmo. Po začatí liečby metoprololom môže dôjsť ku krátko trvajúcej (niekoľko hodín), klinicky nezávažnej vzostupu periférnej cievnej rezistencie. Počas dlhodobej liečby sa môže celková periférna cievna rezistencia znížiť v dôsledku ústupu hypertrofiie v arteriálnom odporovom riečisku. Dlhodobá antihypertenzívna liečba

metoprololom redukuje hypertrofiu ľavej komory a zlepšuje ľavokomorovú diastolickú funkciu a plnenie.

V 4-týždňovom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 144 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 16 rokov) predovšetkým s esenciálnou hypertenziou sa preukázalo, že Betaloc ZOK znižuje systolický krvný tlak o 5,2 mmHg pri dávkach 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), o 7,7 mmHg pri dávkach 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) a o 6,3 mmHg pri dávkach 2,0 mg/kg ( $p = 0,049$ ) s maximálnou dávkou 200 mg/deň v porovnaní s 1,9 mmHg pri placebe. V prípade diastolického krvného tlaku bolo toto zníženie 3,1 ( $p = 0,655$ ), 4,9 ( $p = 0,280$ ), 7,5 ( $p = 0,017$ ) a 2,1 mmHg, v uvedenom poradí. Neboli pozorované žiadne zreteľné rozdiely v redukcii krvného tlaku v závislosti od veku, Tannerovej škály alebo rasy.

U mužov s miernou až stredne závažnou hypertenziou sa zistilo, že metoprolol znižuje riziko úmrtia na kardiovaskulárne ochorenia najmä v dôsledku zníženia rizika náhleho kardiovaskulárneho úmrtia a redukuje riziko fatálneho i nefatálneho infarktu myokardu a náhlych cievnych mozgových príhod.

#### *Účinok na anginu pectoris*

Metoprolol znižuje frekvenciu, trvanie a závažnosť záchvatov anginy pectoris a epizód bezpríznakovej ischémie; zvyšuje fyzickú výkonnosť pacienta.

#### *Účinok na chronické zlyhávanie srdca*

U pacientov so symptómami zlyhania srdca (NYHA II-IV) a zníženej ejekčnej frakcie ( $\leq 0,40$ ) sa preukázalo, že metoprolol zvyšuje prežívanie a znižuje počet hospitalizovaných pacientov v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania.

Okrem toho, liečba metoprololom zvyšovala ejekčnú frakciu, redukovala ľavokomorový end-systolický a end-diastolický objem; zlepšovala stupeň zlyhania podľa NYHA funkčnej klasifikácie a zlepšovala kvalitu života.

V klinickej skúške MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure) liečba metoprololom pridaná k štandardnej liečbe s ACE inhibítormi a diuretikami, u pacientov so zníženým LVEF a symptómami srdcového zlyhania mierneho až ťažkého stupňa boli znížené:

- mortalita zo všetkých príčin o 34 % ( $p=0,0062$  (upravené);  $p=0,00009$  (nominálne))
- kombinované kritérium úmrtia zo všetkých príčin a počtu hospitalizácie zo všetkých príčin (čas do prvej príhody) o 19 % ( $p=0,00012$ )
- kombinované kritérium úmrtia zo všetkých príčin a počet hospitalizácie v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania (čas do prvej príhody) o 31 % ( $p<0,00001$ )
- kombinované kritérium úmrtia a transplantácie srdca (čas do prvej príhody) o 32 % ( $p=0,0002$ )
- kardiovaskulárne mortalita o 38 % ( $p=0,00003$ )
- náhla smrť o 41 % ( $p=0,0002$ )
- smrť v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania o 49 % ( $p=0,0023$ )
- združený výskyt kardiálneho úmrtia a nefatálneho akútneho infarktu myokardu o 39 % ( $p=0,00001$ )
- kombinované kritérium úmrtia zo všetkých príčin, počtu hospitalizácie a počtu návštev na pohotovosti v dôsledku zhoršenia srdcového zlyhania (čas do prvej príhody) o 32 % ( $p<0,00001$ )
- počet hospitalizácií v dôsledku srdcového zlyhania o 30 % a počet hospitalizácií z iných kardiovaskulárnych príčin o 15 % ( $p=0,0003$ )

#### *Účinok na srdcový rytmus*

Betaloc ZOK je vhodným liekom na úpravy porúch srdcového rytmu u pacientov so supraventrikulárnou tachykardiou, predsieňovou fibriláciou a komorovými extrasystolami.

#### *Účinok na infarkt myokardu*

U pacientov so suspektným alebo potvrdeným infarktomyokardu metoprolol znižuje mortalitu najmä následkom zníženia rizika náhleho úmrtia. Predpokladá sa, že tento účinok je dôsledkom prevencie komorovej fibrilácie. Antifibrilačný účinok metoprololu je pravdepodobne sprostredkovaný dvojakým mechanizmom: vagovým účinkom v rámci hematoencefalickej bariéry, ktorý priaznivo



ovplyvňuje elektrickú stabilitu srdca a priamym sympatomimetickým antiischemickým účinkom na srdce, čo priaznivo ovplyvňuje srdcovú kontraktilitu, frekvenciu a tlak krvi. Zníženie mortality sa taktiež pozorovalo u vysoko rizikových pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením a u pacientov s diabetom mellitus.

Ďalej sa ukázalo, že metoprolol znižuje riziko nefatálneho opakovaného infarktu myokardu.

#### *Účinok na srdcové ochorenia s palpitáciami*

Betaloc ZOK je vhodným liekom na liečbu funkčných ochorení srdca s palpitáciami.

#### *Účinok na migrénu*

Betaloc ZOK je vhodným liekom na profylaktickú liečbu migrény.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia a distribúcia

Po perorálnom podaní sa metoprolol vstrebáva úplne. V dôsledku významného „first-pass“ efektu pri prechode pečeňou, systémová biologická dostupnosť metoprololu po podaní jednorazovej perorálnej dávky je približne 50 %. Biologická dostupnosť metoprololu po podaní tablety s riadeným uvoľňovaním je približne o 20-30 % nižšia ako po podaní konvenčnej tablety. Dokázalo sa však, že tento jav nemá žiadny klinický význam, pretože plocha pod krivkou závislosti účinku od srdcovej frekvencie (AUEC) je rovnaká ako pri konvenčných tabletách. Väzba metoprololu na plazmatické bielkoviny je nízka približne 5-10 %.

Tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje niekoľko stoviek guľôčok obsahujúcich metoprololiumsukcinát. Každá guľôčka je obalená membránou z polyméru, ktorá reguluje rýchlosť uvoľňovania metoprololu.

Po perorálnom podaní sa tableta rýchlo rozkladá, guľôčky sa rozptyľujú v zažívacom trakte a kontinuálne uvoľňujú metoprolol približne počas 20 hodín. Priemerný polčas eliminácie metoprololu je 3,5 hodiny (pozri časť Metabolizmus a eliminácia). Takto sa dosiahnu rovnomerné plazmatické koncentrácie metoprololu počas dávkovacieho intervalu 24 hodín. Rýchlosť uvoľňovania nezávisí od fyziologických faktorov ako je pH a peristaltika.

### Metabolizmus a eliminácia

V pečeni prebieha oxidatívny metabolizmus metoprololu, predovšetkým pôsobením izoenzýmu CYP2D6. Identifikovali sa tri hlavné metabolity metoprololu, pričom žiadny z nich nemá klinický významný  $\beta$ -blokujúci účinok.

Vo všeobecnosti platí, že viac ako 95 % z podanej perorálnej dávky sa vylučuje močom. Približne 5 % (v ojedinelých prípadoch až 30 %) z podanej dávky sa vylúči do moču v nezmenenej forme.

Priemerný polčas eliminácie metoprololu je 3,5 hodiny (extrémne hodnoty: 1-9 hodín). Hodnota celkového klírensu je približne 1 l/min.

Pokiaľ ide o farmakokinetiku metoprololu, nezistili sa žiadne rozdiely medzi staršími a mladšími pacientmi. Systémová biologická dostupnosť a eliminácia metoprololu sa nemení u pacientov so zníženou funkciou obličiek, avšak vylučovanie metabolitov je znížené. U pacientov s hodnotou glomerulárnej filtrácie < 5 ml/min sa pozorovala významná akumulácia metabolitov, ktorá však nezvýrazňuje  $\beta$ -blokujúci účinok metoprololu.

Vzhľadom na nízku väzbu metoprololu na plazmatické bielkoviny je farmakokinetika metoprololu minimálne ovplyvnená dysfunkciou pečene. Na druhej strane, u pacientov s ťažkou cirhózou pečene alebo portokaválnou anastomózou sa biologická dostupnosť metoprololu môže zvýšiť a hodnota celkového klírensu sa môže znížiť. U pacientov s portokaválnou anastomózou je hodnota celkového klírensu približne 0,3 l/min a plocha pod krivkou (AUC) môže dosiahnuť až 6-násobok hodnôt u zdravých osôb.

Farmakokinetický profil metoprololu u pediatrických pacientov s hypertenziou vo veku 6-17 rokov je podobný ako farmakokinetický profil popísaný u dospelých. Zjavný perorálny klírens (CL/F) metoprololu sa zvyšuje lineárne s telesnou hmotnosťou.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V tomto smere sa nezistili žiadne významné nálezy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

etylcelulóza  
hyprolóza  
hypromelóza  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
parafín  
makrogol  
stearyl-fumarát sodný  
oxid titaničitý (E171).

### **6.2 Inkompatibility**

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC blister s hliníkovou fóliou, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.  
PVC blister s hliníkovou fóliou, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

Veľkosť balenia: 28 tabliet

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.  
Via Matteo Civitali 1  
201 48 Miláno  
Taliansko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Betaloc ZOK 25 mg: 58/0330/00-S  
Betaloc ZOK 50 mg: 58/0033/99-S  
Betaloc ZOK 100 mg: 58/0034/99-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

Betaloc ZOK 25 mg: 31. október 2000

Betaloc ZOK 50 mg: 19. máj 1999

Betaloc ZOK 100 mg: 19. máj 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie:

Betaloc ZOK 25 mg: 9. august 2005

Betaloc ZOK 50 mg: 21. december 2004

Betaloc ZOK 100 mg: 21. december 2004

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021