

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Betaloc ZOK 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Betaloc ZOK 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Betaloc ZOK 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Betaloc ZOK 25 mg:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 23,75 mg metoprololsukcinata što odgovara 25 mg metoprololtartarata.

#### Betaloc ZOK 50 mg:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 47,5 mg metoprololsukcinata što odgovara 50 mg metoprololtartarata.

#### Betaloc ZOK 100 mg:

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 95 mg metoprololsukcinata što odgovara 100 mg metoprololtartarata.

Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete s produljenim oslobađanjem.

Betaloc ZOK 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do prljavo bijele, ovalne tablete veličine 5.5x10.5 mm razdjelnom crtom na obje strane i oznakom A/β s jedne strane. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Betaloc ZOK 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do prljavo bijele, okrugle tablete promjera 9 mm s razdjelnom crtom s jedne strane i oznakom A/mO s druge strane. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

Betaloc ZOK 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem su bijele do prljavo bijele, okrugle tablete promjera 10 mm s razdjelnom crtom s jedne strane i oznakom A/mS s druge strane. Razdjelna crta služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Odrasli

- Hipertenzija.
- Angina pectoris.
- Stabilno simptomatsko kronično zatajenje srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.
- Prevencija srčane smrti i ponovnog infarkta nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda.
- Srčane aritmije, posebno uključujući supraventrikularnu tahikardiju, smanjenje frekvencije ventrikula u fibrilaciji atriya i ventrikularnim ekstrasistolama.
- Funkcionalni poremećaji srca s palpitacijama.

- Profilaksa migrene.

#### Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina

- Liječenje hipertenzije

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Betaloc ZOK tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se jednom dnevno, po mogućnosti ujutro. Tableta se može prepoloviti. Tablete se ne smiju mrviti ili žvakati. Tabletu treba progutati s najmanje pola čaše tekućine. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Doziranje se mora prilagoditi pojedinom bolesniku, kako bi se izbjegla bradikardija. Pri tome treba slijediti dolje navedene smjernice.

### Hipertenzija

50 do 100 mg jednom dnevno.

Kod bolesnika koji ne odgovaraju na dozu od 100 mg, dozu treba povećati ili je kombinirati s nekim drugim lijekovima za liječenje hipertenzije, najbolje diureticima ili kalcijevim antagonistima dihidropiridinskog tipa.

### Angina pectoris

100 do 200 mg jednom dnevno.

U slučaju potrebe, doza se može povećati ili kombinirati s nitratima.

### Dodatak liječenju ACE inhibitorima, diureticima i eventualno digitalisu, kod bolesnika sa stabilnim simptomatskim zatajenjem srca

Bolesnici moraju imati stabilno kronično zatajenje srca, bez akutnih ispada najmanje tijekom posljednjih 6 tjedana, dok im se osnovna terapija nije mijenjala barem tijekom posljednja 2 tjedna.

Liječenje zatajenja srca beta-blokatorima može katkad izazvati privremeno pogoršanje kliničke slike. U nekim je slučajevima moguće nastaviti s terapijom ili smanjiti dozu, a u nekim može biti potrebno prekinuti liječenje. Liječenje Betaloc ZOK-om kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) može započeti samo liječnik specijaliziran za liječenje zatajenja srca (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje kod bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca, funkcionalna klasa II

Preporučena početna doza tijekom prva dva tjedna iznosi 25 mg jednom dnevno. Nakon dva tjedna doza se može povećati na 50 mg jednom dnevno te se dalje može udvostručavati svaki drugi tjedan. Za dugotrajno liječenje ciljna doza iznosi 200 mg jednom dnevno.

### Doziranje kod bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca, funkcionalne klase III-IV

Preporučena početna doza iznosi 12,5 mg (polovica tablete od 25 mg) jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi pojedinom bolesniku, a bolesnike je potrebno pomno nadzirati tijekom povećanja doze jer se simptomi zatajenja srca u nekih bolesnika mogu pogoršati. Nakon 1 do 2 tjedna doza se može povećati na 25 mg jednom dnevno. Tada se, nakon 2 tjedna, doza može povećati na 50 mg jednom dnevno. Bolesnicima koji veću dozu dobro podnose, doza se može udvostručavati svaki drugi tjedan do najveće dopuštene doze od 200 mg dnevno.

U slučajevima hipotenzije i/ili bradikardije može biti potrebno smanjiti lijekove koje bolesnik istodobno uzima ili smanjiti dozu Betaloc ZOK-a. Početna hipotenzija ne mora nužno značiti da bolesnik neće podnositi dozu Betaloc ZOK-a tijekom dugotrajnoga liječenja, ali se doza lijeka ne smije povećavati dok se stanje ne stabilizira. Između ostaloga, može biti potreban pojačani nadzor bubrežne funkcije.

### Srčana aritmija

100 do 200 mg jednom dnevno. U slučaju potrebe, doza se može povećati.

#### Profilaksa nakon infarkta miokarda

200 mg jednom dnevno kao doza održavanja.

#### Funkcionalni poremećaji srca s palpitacijama

100 mg jednom dnevno. U slučaju potrebe, doza se može povećati.

#### Profilaksa migrene

100 do 200 mg jednom dnevno.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Funkcija bubrega neznatno utječe na brzinu izlučivanja stoga prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre

Jednaka doza lijeka Betaloc ZOK obično se daje bolesnicima koji boluju od ciroze jetre kao i onima s normalnom funkcijom jetre. Samo u slučajevima kad postoje znaci vrlo teško oštećene funkcije jetre (npr. operirani bolesnici sa šantom), treba razmotriti smanjenje doze.

#### Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Betaloc ZOK kod djece i adolescenata za terapijske indikacije izuzev hipertenzije nisu potvrđeni. Preporučena početna doza za djecu od 6 godina i stariju iznosi 0,5 mg/kg (0,48 mg/kg metoprolol sukcinata) jedanput dnevno. Konačna doza koja se daje u miligramima bi morala biti najbliža aproksimicija izračunate doze u mg/kg. Kod bolesnika kod kojih izostane odgovor na dozu od 0,5 mg/kg, doza se može povećati do 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol sukcinata), ne prelazeći 50 mg (47,5 mg metoprolol sukcinata). Kod bolesnika kod kojih izostane odgovor na dozu od 1,0 mg/kg, doza se može povećati do maksimalno 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolol sukcinata). Za doze veće od 200 mg (190 mg metoprolol sukcinata) dnevno nisu provedena ispitivanja kod djece i adolescenata. Djelotvornost i sigurnost primjene kod djece mlađe od 6 godina nije ispitivana. Stoga se Betaloc ZOK ne preporuča za djecu u toj dobnoj skupini.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Kardiogeni šok.
- Sindrom bolesnoga sinusnog čvora (ukoliko nije ugrađen trajan elektrostimulator srca)
- AV-blok drugog i trećeg stupnja.
- Bolesnici s nestabilnim, nekompensiranim zatajenjem srca(plućni edem, hipoperfuzija ili hipotenzija) te bolesnici s trajnom ili intermitentnom inotropnom terapijom s agonistima beta-receptora.
- Simptomatska bradikardija ili hipotenzija. Metoprolol se ne smije davati bolesnicima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda sve dok je broj srčanih otkucaja < 45 u minuti, P-Q interval > 0,24 sek. ili sistolički krvni tlak < 100 mm Hg.
- Kada je indikacija za primjenu lijeka zatajenje srca, bolesnike s vrijednostima krvnog tlaka u ponovljenom mjerenju ispod 100 mmHg u ležećem položaju, treba ponovno pregledati prije uvođenja terapije.
- Teška bolest perifernih arterija s prijetećom gangrenom.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na ostale beta-blokatore ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Verapamil se ne smije primjenjivati intravenski kod bolesnika koji se liječe beta-blokatorima.

Metoprolol može pogoršati simptome cirkulatornih poremećaja perifernih arterija, npr. intermitentnu klaudikaciju. Potreban je oprez prilikom primjene metoprolola kod bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega te s teškim akutnim stanjem s metaboličkom acidozom te prilikom istovremene primjene s digitalisom.

Zbog kontrakcije koronarnih žila posredovane alfa-receptorima, kod bolesnika s Prinzmetalovom anginom može se povećati učestalost i jačina napadaja angine. Stoga se tim bolesnicima ne smiju davati neselektivni beta-blokatori. Selektivni blokatori beta<sub>1</sub>-receptora moraju se davati s oprezom.

Kod bolesnika s bronhijalnom astmom ili drugim kroničnim opstruktivnim bolestima pluća, istovremeno se mora primjenjivati primjerena bronhodilatacijska terapija. Možda će trebati povećati dozu beta<sub>2</sub>-stimulatora.

Tijekom liječenja metoprololom manja je opasnost od interferiranja s metabolizmom karbohidrata ili od prikrivanja hipoglikemije nego što je to kod neselektivnih beta-blokatora.

Vrlo rijetko se mogu pogoršati otprije postojeći poremećaji AV provođenja umjerenoga stupnja, što može dovesti do AV bloka.

Liječenje s beta-blokatorima može otežati liječenje anafilaktičke reakcije. Primjenom uobičajene doze adrenalina ne dobiju se uvijek očekivani terapijski učinci. Kad se Betaloc ZOK daje bolesniku s feokromocitomom, treba razmotriti primjenu jednog od alfa-blokatora.

Nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti iz kontroliranih kliničkih ispitivanja kod bolesnika s teškim stabilnim simptomatskim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV). Liječenje zatajenja srca kod tih bolesnika može uvesti samo liječnik specijalist s posebnim iskustvom u tom području (vidjeti dio 4.2).

Klinička studija na čijim se rezultatima zasniva davanje lijeka u srčanome zatajivanju, nije uključivala bolesnike sa simptomatskim zatajenjem srca povezanim s akutnim infarktom miokarda i nestabilnom anginom pektoris. Stoga, nisu zabilježeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti prilikom liječenja akutnoga infarkta miokarda povezanog s navedenim stanjima. Kontraindicirana je primjena metoprolola kod bolesnika s nestabilnim, nekompensiranim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3).

Nagli prestanak uzimanja beta-blokatora je opasan, posebno kod visoko rizičnih bolesnika. To može dovesti do pogoršanja kroničnog zatajenja srca te povećati rizik od infarkta miokarda i iznenadne smrti. Prestanak primjene Betaloc ZOK-a, ako je moguće, mora se provesti postupno, tijekom najmanje dva tjedna, prilikom čega se doza smanjuje za pola u svakom koraku sve do konačne doze u obliku polovice tableta od 25 mg koja se mora primjenjivati barem četiri dana prije potpunog prestanka primjene lijeka. U slučaju pojave bilo kakvih simptoma, preporuča se još sporije provođenje prekida terapije lijeka.

Prije kirurškoga zahvata anesteziologa treba obavijestiti da bolesnik uzima Betaloc ZOK. Ne preporuča se nagli prestanak primjene beta-blokatora prije kirurškoga zahvata. Treba izbjegavati naglo uvođenje visoke doze metoprolola prije nekardiološkog kirurškoga zahvata, obzirom da se kod bolesnika s kardiovaskularnim rizičnim faktorima mogu pojaviti bradikardija, hipotenzija i infarkt uključujući smrtni ishod.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

*Metoprolol je CYP2D6-supstrat. Lijekovi koji inhibiraju CYP2D6 mogu utjecati na koncentraciju metoprolola u plazmi. To su, primjerice, kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, celekoksib,*

*propafenon i difenhidramin. Pri započinjanju terapije navedenim lijekovima, možda će biti potrebno smanjiti dozu Betaloc ZOK-a kod bolesnika koji ga uzimaju.*

#### Kombinacije koje treba izbjegavati pri primjeni metoprolola

*Derivati barbiturne kiseline:* barbiturati (ispitan pentobarbital) enzimski induciraju metabolizam metoprolola.

#### *Propafenon*

Nakon primjene propafenona kod četiri bolesnika liječena metoprololom, koncentracija metoprolola u plazmi porasla je od 2 do 5 puta, a dva su bolesnika imala nuspojave tipične za metoprolol. Interakcija je potvrđena kod 8 zdravih dobrovoljaca. Interakcija se vjerojatno može objasniti činjenicom da propafenon, slično kinidinu, inhibira metabolizam metoprolola preko citokroma P450 2D6. Navedena kombinacija je teško primijenjiva kako i propafenon ima svojstvo blokiranja beta-receptora.

#### *Verapamil*

U kombinaciji s lijekovima koji blokiraju beta-receptore (atenolol, propranolol i pindolol) verapamil može izazvati bradikardiju i sniženje krvnoga tlaka. Verapamil i beta-blokatori imaju dodatni inhibični učinak na AV-provodljivost i funkciju sinusnoga čvora.

#### Kombinacije koje mogu zahtijevati prilagodbu doze

#### *Amiodaron*

Jedan prikaz slučaja sugerira da se kod bolesnika koji uzimaju amiodaron može razviti izrazita sinusna bradikardija ako se istovremeno liječe metoprololom. Amiodaron ima iznimno dugo poluvrijeme izlučivanja (oko 50 dana), što ukazuje na to da do interakcija može doći dugo vremena nakon prestanka uzimanja lijeka.

#### *Antiaritmici I. skupine*

Antiaritmici I. skupine i beta-blokatori imaju dodatni negativni inotropni učinak koji može rezultirati ozbiljnijim hemodinamičkim nuspojavama kod bolesnika s oštećenom funkcijom lijeve klijetke. Tu kombinaciju treba izbjegavati i kod sindroma bolesnog sinusnog čvora te kod patološke AV-provodljivosti. Interakcija je najbolje zabilježena za dizopiramid.

#### *Nesteroidni protuupalni/antireumatski lijekovi (NSAID)*

Pokazalo se da nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju suprotno antihipertenzivnom učinku beta-blokatora. Provedeno je ispitivanje s indometacinom. Do navedene interakcije vjerojatno ne dolazi sa sulindakom. Provedeno je i negativno interakcijsko ispitivanje s diklofenakom.

#### *Glikozidi digitalisa*

Glikozidi digitalisa uz beta-blokatore mogu povećati vrijeme AV provođenja te uzrokovati bradikardiju.

#### *Difenhidramin*

Difenhidramin 2,5 puta smanjuje klirens metoprolola u alfa-hidroksimetoprolol putem CYP 2D6 kod osoba s brzom hidroksilacijom. Učinak metoprolola je pojačan.

#### *Diltiazem*

Diltiazem i blokatori beta-receptora imaju dodatni inhibični učinak na AV provođenje i funkciju sinusnoga čvora. Izrazita bradikardija primijećena je (prikazi slučajeva) za vrijeme kombiniranoga liječenja s diltiazemom.

### *Epinefrin*

Postoje izvješća za 10-tak bolesnika koji su se liječili neselektivnim blokatorima beta-receptora (uključujući pindolol i propranolol) i pri tome razvili izrazitu hipertenziju i bradikardiju nakon primjene epinefrina (adrenalina). Navedena klinička zapažanja su potvrđena u ispitivanjima kod zdravih dobrovoljaca. To također ukazuje da bi epinefrin, primijenjen u lokalnoj anesteziji, mogao izazvati takve reakcije nakon intravazalne primjene. Rizik je vjerojatno manji s kardioselektivnim beta-blokatorima.

### *Fenilpropanolamin*

Fenilpropanolamin (norefedrin) u jednokratnoj dozi od 50 mg može kod zdravih dobrovoljaca povisiti dijastolički krvni tlak do patoloških vrijednosti. Propranolol općenito suzbija povišenje krvnoga tlaka koji izaziva fenilpropanolamin. Beta-blokatori mogu, međutim, izazvati paradoksalne hipertenzivne reakcije kod bolesnika koji uzimaju velike doze fenilpropranolamina. U nekoliko slučajeva su opisane hipertenzivne krize tijekom monoterapije fenilpropranolaminom.

### *Kinidin*

Kinidin inhibira metabolizam metoprolola kod osoba s brzom hidroksilacijom, što kao posljedicu uzrokuje izrazito povišenje plazmatskih vrijednosti i povećanu beta blokadu. Do odgovarajuće interakcije može doći s ostalim beta-blokatorima koji se metaboliziraju putem istoga enzima (citokrom P450 2D6).

### *Klonidin*

Beta-blokatori mogu pojačati hipertenzivnu reakciju do koje dolazi nakon nagloga prekida uzimanja klonidina. U slučaju da se namjerava prekinuti kombinirano liječenje s klonidinom, beta-blokator treba prestati uzimati nekoliko dana prije klonidina.

### *Rifampicin*

Rifampicin može inducirati metabolizam metoprolola što može rezultirati sniženjem plazmatskih vrijednosti.

Bolesnici koji istovremeno uzimaju druge beta-blokatore (npr. kapljice za oči) ili inhibitore MAO moraju biti pod strogim nadzorom. Kod bolesnika koji se liječe beta blokatorima, inhalacijski anestetici mogu povećati kardiodepresijski učinak. Bolesnicima koji uzimaju beta-blokatore možda će biti potrebno prilagoditi doziranje oralnih antidijabetika. Koncentracija metoprolola u plazmi može se povećati prilikom istodobne primjene cimetidina ili hidralazina.

## **4.6 Trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Betaloc ZOK se ne smije uzimati tijekom trudnoće i dojenja ako se njegova primjena ne smatra neophodnom. Zbog mogućih štetnih učinaka na majku i fetus preporuča se često praćenje, ukoliko je primjena metoprolola tijekom trudnoće ili dojenja neophodna.

Beta blokatori mogu izazvati bradikardiju u fetusa i novorođenčeta. Na to treba obratiti pažnju kad se ti lijekovi propisuju u zadnjem tromjesečju i prije poroda. Betaloc ZOK postupno se mora prestati uzimati 48-72 sata prije planiranoga poroda. Ako to nije moguće, novorođenče treba nadzirati 48-72 sata nakon poroda zbog mogućih znakova i simptoma blokade beta-receptora (npr. komplikacije na srcu i plućima).

### *Dojenje*

Koncentracija metoprolola u majčinome mlijeku otprilike je tri puta veća od koncentracije u plazmi. Pri terapijskim dozama, rizik od štetnih događaja kod dojenčeta čini se malim. Dojenče svejedno treba nadzirati zbog moguće pojave znakova blokade beta-receptora.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Prilikom obavljanja poslova koji zahtijevaju strogu pozornost, poput upravljanja vozilima ili rada na strojevima, treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja lijeka Betaloc ZOK mogu javiti omaglica i umor.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave se javljaju kod približno 10% bolesnika te su obično ovisne o dozi. Nuspojave povezane s metoprololom su niže navedene prema organskoj klasifikaciji te učestalosti. Učestalost nuspojava klasificirana je na slijedeći način: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka)

<b><i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i></b>	
Rijetko	trombocitopenija
<b><i>Psihijatrijski poremećaji</i></b>	
Manje često:	depresija, noćne more, poremećaji spavanja
Rijetko:	oštećenje pamćenja, konfuzija, halucinacije, nervoza, anksioznost
Nepoznata učestalost:	oštećena sposobnost koncentracije
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	
Vrlo često:	umor
Često:	omaglica, glavobolja
Manje često:	parestezije
Rijetko:	poremećaji okusa
Nepoznata učestalost:	grčevi u mišićima
<b><i>Poremećaji oka</i></b>	
Rijetko:	poremećaji vida, suhe i /ili iritirane oči
Nepoznata učestalost:	simptomi slični konjunktivitisu
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>	
Rijetko:	tinitus
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>	
Često:	hladnoća u perifernim dijelovima ekstremiteta, bradikardija, palpitacije
Manje često:	prolazno pogoršanje srčanog zatajenja, kardiogeni šok u bolesnika s akutnim infarktom miokarda
Rijetko:	produljeno vrijeme AV-provođenja, srčane aritmije
Nepoznata učestalost:	gangrena u bolesnika s krvožilnim poremećajima
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>	
Često:	kratki dah tijekom fizičke aktivnosti
Manje često:	bronhospazam u bolesnika s bronhijalnom astmom ili astmatičnim problemima
Nepoznata učestalost:	rinitis
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	
Rijetko:	abdominalna bol, mučnina, povraćanje, proljev, zatvor
Nepoznata učestalost:	suhoća usta
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>	
Rijetko:	povećane vrijednosti transaminaza
Nepoznata učestalost:	hepatitis

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često:	reakcije preosjetljivosti na koži
Rijetko:	pogoršanje psorijaze, fotosenzibilne reakcije, hiperhidroza, gubitak kose
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznata učestalost:	artralgija
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Rijetko:	reverzibilna disfunkcija libida
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	bol u prsištu, edem, povećanje tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)  
 Odsjek za farmakovigilanciju  
 Roberta Frangeša Mihanovića 9  
 10 000 Zagreb  
 Republika Hrvatska  
 Fax: + 385 (0)1 4884 119  
 Website: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)  
 e-mail: [nuspojave@halmed.hr](mailto:nuspojave@halmed.hr)

## 4.9 Predoziranje

### *Toksičnost*

7,5 g metoprolola je kod odrasle osobe izazvalo letalnu intoksikaciju. Kod 5-godišnjaka nakon uzimanja 100 mg metoprolola nisu zabilježeni simptomi nakon ispiranja želuca. Simptomi umjerene intoksikacije zabilježeni su nakon primjene 450 mg kod 12-godišnjaka te nakon primjene 1,4 g kod odrasle osobe. Kod odrasle je osobe 2,5 g izazvalo tešku intoksikaciju, a 7,5 g vrlo tešku intoksikaciju.

### *Simptomi*

Kardiovaskularni simptomi su najvažniji, ali u nekim slučajevima, posebno kod djece i adolescenata, mogu dominirati simptomi središnjeg živčanog sustava i respiratorne depresije: Bradikardija, AV-blok I-III stupnja, produljenje QT intervala (izolirani slučajevi), asistolija, hipotenzija, loša periferna perfuzija, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, respiratorna depresija, apneja. Ostalo: umor, konfuzija, nespavost, fini tremor, grčevi, znojenje, parestezije, bronhospazam, mučnina, povraćanje, spazam jednjaka, hipoglikemija (osobito u djece) ili hiperglikemija, hiperkalemija, učinci na bubrege te prolazni miastenični sindrom. Istodobno uzimanje alkohola, antihipertenziva, kinidina ili barbiturata može pogoršati stanje bolesnika. Prvi znaci predoziranja pojavljuju se 20 minuta do 2 sata nakon uzimanja lijeka.

### *Liječenje predoziranja*

Liječenje treba provesti u ustanovi koja može pružiti odgovarajuće potrebne mjere, praćenje i nadzor.

Ukoliko je opravdano, primijenjuje se ispiranje želuca i/ili aktivni ugljen.

Atropin, adreno-stimulirajući lijekovi ili elektrostimulator srca se primjenjuju za liječenje bradikardije i poremećaja provodljivosti.



Hipotenziju, akutno zatajenje srca i šok liječiti prikladnom volumnom ekspanzijom, injekcijom glukagona (ukoliko je potrebno, nakon toga primijeniti intravensku infuziju glukagona), intravenskom primjenom adrenostimulirajućih lijekova poput dobutamina, zajedno s lijekovima agonistima  $\alpha_1$ -receptora dodanih u slučaju vazodilatacije. Treba također razmotiti intravensku primjenu  $Ca^{2+}$ .

Indikacija za intubaciju i primjenu respiratora trebala bi biti vrlo široka. U slučaju cirkulatornoga zastoja povezanog s predoziranjem, mjere oživljavanja može biti potrebno provoditi nekoliko sati.

Bronhospazam se obično može smiriti pomoću bronhodilatatora.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta- receptora, selektivni  
ATK oznaka: C07A B02

Metoprolol selektivno blokira beta<sub>1</sub>- receptore, što znači da metoprolol na beta<sub>1</sub>-receptore srca djeluje u manjim dozama od doza koje djeluju na beta<sub>2</sub>- receptore perifernih krvnih žila i bronha. Selektivnost Betaloc ZOK-a ovisi o dozi. Budući da je vršna koncentracija u plazmi ovog farmaceutskog oblika značajno niža nego ista doza u obliku običnih tableta, veći se stupanj selektivnosti spram beta-<sub>1</sub> receptora postiže s dozom u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Metoprolol nema beta- stimulirajućih učinaka i ima maleni stimulatívni membranski učinak. Blokatori beta- receptora imaju negativni inotropni i kronotropni učinak.

Terapija metoprololom smanjuje učinak katekolamina povezan s fizičkim i psihičkim naporom i time smanjuje broj srčanih otkucaja, srčani volumen i krvni tlak.

U stresnim situacijama prećenim povećanim oslobađanjem adrenalina iz nadbubrežnih žlijezda, metoprolol ne sprječava normalnu fiziološku vaskularnu dilataciju. U terapijskim dozama, metoprolol ima manji kontraktilni učinak na mišiće bronha nego neselektivni beta-blokatori. To svojstvo omogućuje primjenu metoprolola u kombinaciji sa stimulansima beta<sub>2</sub>-receptora kod bolesnika s bronhalnom astmom ili drugim izrazitim opstruktivnim bolestima pluća. Metoprolol u manjoj mjeri nego neselektivni beta-blokatori utječe na oslobađanje inzulina i metabolizam ugljikohidrata. Stoga ga mogu uzimati i bolesnici sa šećernom bolesti. U hipoglikemiji, metoprolol manje utječe na kardiovaskularnu reakciju (tahikardija), a povratak šećera u krvi na normalnu razinu brži je nego u slučaju neselektivnih blokatora beta-receptora.

Kod bolesnika s povišenim krvnim tlakom, Betaloc ZOK značajno smanjuje krvni tlak tijekom više od 24 sata u ležećem i uspravnom položaju kao i tijekom fizičke aktivnosti. Tijekom liječenja metoprololom inicijalno je primijećen porast perifernog vaskularnog otpora. U dugotrajnom liječenju, međutim, razlozi za postignuto sniženje krvnog tlaka mogu biti smanjeni periferni vaskularni otpor i nepromijenjeni minutni volumen srca.

Kod muškaraca s umjerenom/teškom hipertenzijom metoprolol smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti. Ne utječe na ravnotežu elektrolita.

Djelovanje u kroničnom zatajenju srca:

U studiji preživljavanja MERIT- HF koja je uključivala 3.991 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA II-IV) i smanjenom ejekcijskom frakcijom lijevog srca ( $\leq 0,40$ ), pokazalo se da Betaloc ZOK povećava preživljavanje i smanjuje broj hospitalizacija. Tijekom dugoročnog liječenja bolesnici su osjećali opće poboljšanje simptoma (prema ljestvici New York Heart Association i bodovima sveukupne ocjene liječenja).

Pokazalo se, osim toga, da Betaloc ZOK povećava ejekcijsku frakciju i smanjuje volumen lijeve klijetke na kraju sistole i na kraju diastole.

Smanjenjem automatizacije u stanicama srčanog predvodnika, ali i produljenjem vremena supraventrikularnoga provođenja, kod tahiaritmija se blokira povećana simpatička aktivnost što smanjuje srčanu frekvenciju. Metoprolol smanjuje rizik od ponovnoga infarkta i od srčane smrti, osobito od iznenadne smrti nakon infarkta miokarda.

#### Pedijatrijska populacija

Kod 144 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 6 do 16 godina) s primarnom esencijalnom hipertenzijom, 4 tjedna studija je pokazala da Betaloc ZOK snižava sistolički krvni tlak za 5,2 mmHg s 0,2 mg/kg ( $p=0,145$ ), za 7,7 mmHg s 1,0 mg/kg ( $p=0,027$ ), i za 6,3 mmHg s 2,0 mg/kg ( $p=0,049$ ) s maksimalnom dnevnom dozom od 200 mg u usporedbi s 1,9 mmHg na placebo. Za dijastolički krvni tlak, odgovarajuće smanjenje je bilo 3,1 ( $p=0,655$ ), 4,9 ( $p=0,280$ ), 7,5 ( $p=0,017$ ) i 2,1 mmHg. Nisu uočene vidljive razlike u snižavanju krvnog tlaka temeljene na dobi, Tannerovom stupnju ili rasi.

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Betaloc ZOK tablete s produljenim oslobađanjem sastoje se od mikrokapsuliranih zrnaca metoprololsukcinata. Svako zrnce je zasebna depo jedinica. Svako zrnce obloženo je polimernom membranom koja kontrolira brzinu oslobađanja lijeka. Tableta se brzo raspada u dodiru s tekućinom, a zrnca se rasprostru po velikoj površini gastrointestinalnog trakta. Oslobađanje ne ovisi o pH okolne tekućine i odvija se konstantnom brzinom tijekom skoro 20 sati. Oblik doze osigurava jednoliku koncentraciju u plazmi i učinak tijekom više od 24 sata.

Apsorpcija je potpuna nakon oralne primjene, a aktivni sastojak apsorbira se u cijelome gastrointestinalnom traktu te u debelome crijevu. Bioraspoloživost Betaloc ZOK-a iznosi 30% do 40%. Metoprolol se metabolizira u jetri, uglavnom s pomoću CYP2D6. Identificirana su tri glavna metabolita, iako ni jedan nema beta-blokirajući učinak od kliničke važnosti. Približno 5% metoprolola izlučuje se nepromijenjeno preko bubrega, a ostatak u obliku metabolita.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika metoprolola u pedijatrijskih bolesnika sa hipertenzijom u dobi od 6-17 godina slična je prethodno opisanoj farmakokinetici u odraslih. Klirens metoprolola primijenjenog na usta povećava se linearno s tjelesnom težinom.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Metoprolol je vrlo opsežno klinički ispitan. Važne informacije o navedenom mogu se pronaći u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Etilceluloza; hidroksipropilceluloza; hipromeloza; celuloza, mikrokristalična; parafin, tvrdi; makrogol; silicijev dioksid; natrijev stearilfumarat; titanijev dioksid (E171).

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nema.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

Betaloc ZOK 25 mg: 14 (1x14) tableta u blisteru (PVC /Al), u kutiji.

Betaloc ZOK 50 mg: 28 (2x14) tableta u blisteru (PVC /Al), u kutiji.

Betaloc ZOK 100 mg: 28 (2x14) tableta u blisteru (PVC /Al), u kutiji.

### **6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih metrijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih uputa.

## **7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb, Republika Hrvatska.

## **8. KLASA RJEŠENJA O ODBRENU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Betaloc ZOK 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: UP/I-530-09/12-02/146

Betaloc ZOK 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: UP/I-530-09/12-02/147

Betaloc ZOK 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: UP/I-530-09/12-02/148

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

08.11.2007./27.12.2012.

## **10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Veljača, 2015.