

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BETALOC ZOK 25 mg comprimate cu eliberare prelungită  
BETALOC ZOK 50 mg comprimate cu eliberare prelungită  
BETALOC ZOK 100 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 23,75 mg metoprolol succinat corespunzător la 25 mg metoprolol tartrat.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 47,5 mg metoprolol succinat corespunzător la 50 mg metoprolol tartrat.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține 95 mg metoprolol succinat corespunzător la 100 mg metoprolol tartrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită, albe până la aproape albe, ovale, biconvexe cu un șanț median pe ambele fețe și marcate cu A/β pe cealaltă față.

Comprimate cu eliberare prelungită, albe până la aproape albe, rotunde, cu un șanț median pe o față și marcate cu A/mO pe cealaltă față.

Comprimate cu eliberare prelungită, albe până la aproape albe, rotunde, cu un șanț median pe o față și marcate cu A/mS pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială.

Angină pectorală.

Insuficiență cardiacă cronică simptomatic stabilă, cu disfuncție sistolică de ventricul stâng.

Prevenirea decesului de etiologie cardiacă și a reinfarctizării după faza acută a infarctului miocardic.

Aritmii cardiace, în special tahicardia supraventriculară, reducerea frecvenței ventriculare în fibrilația atrială și extrasistolele ventriculare.

Tulburări funcționale cardiace cu palpitații.  
Profilaxia migrenei.

#### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani

Tratamentul hipertensiunii arteriale

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Betaloc ZOK – comprimate cu eliberare prelungită se administrează o dată pe zi, preferabil dimineața. Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi divizate. Comprimatele nu trebuie mestecate sau zdrobite. Comprimatele trebuie luate cu cel puțin jumătate de pahar de lichid. Ingestia concomitentă de alimente nu influențează biodisponibilitatea medicamentului.

Dozele trebuie adaptate individual pentru a evita bradicardia.

Recomandările privind administrarea produsului sunt următoarele:

#### *Hipertensiune arterială*

50-100 mg o dată pe zi. La pacienții care nu răspund la 100 mg, doza poate fi asociată cu alte antihipertensive, de preferat diuretice și blocante ale canalelor de calciu de tip dihidropiridinic.

#### *Angină pectorală*

100-200 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi mărită sau se asociază nitrați.

*Ca terapie suplimentară celei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice și posibil digitalice, în insuficiența cardiacă stabilă.*

Pacienții trebuie să prezinte insuficiență cardiacă cronică stabilă, fără decompensare acută în ultimele 6 săptămâni și un tratament de bază fără modificări majore în ultimele 2 săptămâni.

Tratamentul insuficienței cardiace cu beta-blocante poate determina uneori o exacerbare temporară a simptomelor. În anumite cazuri este posibilă continuarea terapiei sau reducerea dozei, iar în alte cazuri poate fi necesară întreruperea tratamentului. Inițierea tratamentului cu Betaloc ZOK la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (NYHA IV) trebuie făcută doar de medici specializați în tratamentul insuficienței cardiace (vezi pct. 4.4).

#### *Dozele la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, clasă funcțională II*

Doza inițială recomandată pentru primele două săptămâni este de 25 mg o dată pe zi. După două săptămâni, doza poate fi crescută la 50 mg o dată pe zi, iar după aceea poate fi dublată la fiecare două săptămâni. Doza uzuală pentru tratamentul pe termen lung este de 200 mg o dată pe zi.

#### *Doze la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă, clasele funcționale III-IV*

Doza inițială recomandată este 12,5 mg (jumătate din comprimatul de 25 mg) administrată o dată pe zi. Doza trebuie să fie individualizată, iar pacientul monitorizat cu atenție în timpul creșterii dozei, deoarece simptomele insuficienței cardiace se pot agrava la unii pacienți. După 1-2 săptămâni, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Apoi, după încă două săptămâni, doza poate fi crescută la 50 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează o doză mai mare, aceasta poate fi dublată la fiecare două săptămâni, până la o doză maximă de 200 mg pe zi.

În caz de hipotensiune și/sau bradicardie, poate fi necesară reducerea medicației concomitente sau a dozei de Betaloc ZOK. Hipotensiunea inițială nu înseamnă neapărat că doza de Betaloc ZOK nu poate fi tolerată în tratament cronic, dar doza nu trebuie crescută până la stabilizarea situației, putând fi necesar, printre altele, controlul atent al funcției renale.

#### *Aritmii cardiace*

100-200 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută.

#### *Tratament profilactic după infarct miocardic*

Se administrează 200 mg o dată pe zi ca doză de întreținere.

#### *Tulburări cardiace funcționale cu aritmii*

100 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută.

#### *Profilaxia migrenei*

100-200 mg o dată pe zi.

#### *Insuficiență renală*

Eliminarea substanței nu este afectată semnificativ de disfuncțiile renale și de aceea ajustarea dozei nu este necesară în cazul insuficienței renale.

#### *Insuficiență hepatică*

De obicei, Betaloc ZOK se administrează în aceeași doză atât pacienților care au ciroză hepatică, cât și celor cu funcție hepatică normală. Numai atunci când există semne de insuficiență hepatică severă (de exemplu pacienții cu operație de șunt), trebuie avută în vedere reducerea dozei.

#### *Vârșnici*

Ajustarea dozei nu este necesară.

#### *Copii și adolescenți*

La copiii hipertensivi cu vârstă  $\geq 6$  ani, doza inițială recomandată este de 0.5 mg/kg Betaloc ZOK (0,48 mg/kg metoprolol succinat) o dată pe zi. Doza finală administrată în miligrame trebuie să fie cea mai apropiată aproximare a din doza calculă în mg/kg. Pacienții nu răspund la 0,5 mg/kg, doza poate fi crescută la 1.0 mg/kg (0,95 mg/kg metoprolol succinat), nedeșăind 50 mg (47,7 mg metoprolol succinat). La pacienții care nu răspund la 1,0 mg/kg doza poate fi crescută la o doză maximă zilnică de 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoprolol succinat). Dozele de mai sus 200 mg (190 mg metoprolol succinat) odată pe zi nu au fost studiate la copiii și adolescenți. Eficacitatea și siguranța utilizării la copii < 6 ani nu a fost studiată. Prin urmare Betaloc ZOK nu este recomandat la acest grup de pacienți.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la metoprolol tartrat sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Șoc cardiogen.

Sindrom de sinus bolnav.

Bloc AV de grad doi și trei.

Pacienți cu insuficiență cardiacă instabilă, decompensată (edem pulmonar, hipoperfuzie sau hipotensiune arterială) și pacienți cu tratament inotrop continuu sau intermitent care acționează prin agonism de receptori beta. Bradicardie sau hipotensiune arterială simptomatice.

Metoprololul nu trebuie administrat pacienților suspecțați de infarct miocardic acut dacă frecvența cardiacă este <45 bătăi/min., intervalul P-Q este >0,24 sec sau dacă tensiunea arterială este <100 mm Hg.

Pacienții cu insuficiență cardiacă care au în mod repetat în clinostatism tensiunea arterială sub 100 mmHg, trebuie reevaluați înainte de inițierea tratamentului.

Afectări vasculare periferice grave cu gangrenă.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții tratați cu beta-blocante nu trebuie administrat verapamil pe cale intravenoasă.

Metoprololul poate agrava simptomele provocate de tulburările circulatorii arteriale periferice. Se impune prudență în administrare la pacienții având claudicație intermitentă, insuficiență renală severă, afecțiuni acute grave cu acidoză metabolică, tratament concomitent cu digitale.

La pacienții cu angină Prinzmetal, frecvența și durata crizelor anginoase pot crește datorită vasoconstricției coronariene mediate de receptorii alfa. De aceea, beta-blocantele neselective nu trebuie folosite la acești pacienți. Blocantele selective ale receptorilor beta<sub>1</sub> trebuie folosite cu precauții.

În caz de astm bronșic sau alte afecțiuni pulmonare cronice obstructive, trebuie administrată concomitent și terapie bronhodilatatoare adecvată. Poate fi necesară creșterea dozei de stimulante beta<sub>2</sub>.

În cursul tratamentului cu metoprolol riscul influențării metabolismului carbohidraților sau de a masca hipoglicemia este mai redus decât în cazul beta-blocantelor neselective.

Foarte rar, preexistența unor tulburări de conducere AV de grad moderat se poate agrava (cu posibilitatea provocării unui bloc AV).

Tratamentul cu beta-blocante poate reduce efectul tratamentului unei reacții anafilactice. Tratamentul cu adrenalină în doză normală nu are întotdeauna efectul scontat. Dacă se administrează Betaloc ZOK unui pacient cu feocromocitom, trebuie luat în considerare tratamentul cu un alfa-blocant.

Datele din studii clinice controlate privind eficiența/siguranța administrării în insuficiența cardiacă simptomatică, stabilă și severă (clasa IV NYHA) sunt limitate. De aceea, tratamentul insuficienței cardiace la acești pacienți trebuie inițiat doar de medici cu specializare și experiență în acest domeniu (vezi pct. 4.2).

Pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică asociată cu infarct miocardic acut și angină pectorală instabilă au fost excluși din studiul pe care se bazează indicația produsului din insuficiența cardiacă. De aceea, eficacitatea/siguranța tratamentului pentru infarctul miocardic acut asociat cu aceste afecțiuni nu au fost documentate. Este contraindicată utilizarea în insuficiența cardiacă instabilă, decompensată (vezi pct. 4.3).

Întreruperea bruscă a administrării beta-blocantelor este riscantă, mai ales la pacienții cu risc înalt, putând agrava insuficiența cardiacă cronică și crescând riscul de infarct miocardic și moarte subită. De aceea, orice întrerupere a administrării Betaloc ZOK trebuie făcută pe cât posibil treptat, pe parcursul a minimum două săptămâni, reducând doza la jumătate pentru fiecare treaptă, până la doza finală, când un comprimat de 25 mg se reduce la jumătate. Doza finală trebuie administrată timp de cel puțin patru zile înainte de oprire. Dacă apar simptome supărătoare, se recomandă o întrerupere mai lentă.

Înainte de intervențiile chirurgicale anestezistul trebuie informat cu privire la tratamentul cu Betaloc ZOK administrat pacientului. Nu se recomandă întreruperea tratamentului cu beta-blocant la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale. Inițierea unui tratament cu doze mari de metoprolol la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale non-cardiace trebuie evitată, întrucât a fost asociată cu bradicardie, hipotensiune și accident vascular cerebral, inclusiv cu evoluție letală la pacienții cu factori de risc cardiovascular.

#### Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

*Metoprololul este un CYP2D6 substrat. Medicamentele care inhibă CYP2D6 pot avea un efect asupra concentrației plasmatice a metoprololului. Exemple de medicamente care inhibă CYP2D6 sunt: quinidina, terbinafina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, celecoxib, propafenona și difendidramina.*

Când se inițiază, tratamentul cu aceste medicamente ar trebui redusă doza de Betaloc ZOK.

*Trebuie evitată asocierea cu Betaloc ZOK a următoarelor medicamente:*

*Derivate de acid barbituric:* Barbituricele (date obținute pentru pentobarbital) induc metabolizarea metoprololului prin inducție enzimatică.

*Propafenonă:* Atunci când s-a administrat propafenonă la patru pacienți sub tratament cu metoprolol, s-a constatat creșterea de 2-5 ori a concentrației plasmatice de metoprolol, iar doi pacienți au avut reacții adverse tipice metoprololului. Interacțiunea a fost confirmată la opt voluntari sănătoși. Această interacțiune se explică probabil prin faptul că propafenona, într-un mod asemănător chinidinei, inhibă metabolizarea metoprololului de către citocromul P450 2D6. Asocierea este probabil dificil de realizat, ținând cont că propafenona are și proprietăți beta-blocante.

*Verapamil:* În asociere cu medicamente beta-blocante (descrise pentru atenolol, propranolol și pindolol), verapamilul poate determina bradicardie și scăderea tensiunii arteriale. Verapamilul și beta-blocantele au efecte inhibitorii aditive asupra conducerii AV și a funcției nodului sinusal.

*Următoarele asocieri cu Betaloc ZOK pot necesita modificarea dozelor de medicament:*

*Amiodaronă:* O raportare de caz sugerează că pacienții tratați cu amiodaronă concomitent cu metoprolol pot dezvolta bradicardie sinusală pronunțată. Amiodarona are un timp de înjumătățire extrem de lung (în jur de 50 zile), ceea ce înseamnă că interacțiunile se pot produce mult timp după întreruperea administrării medicamentului.

*Antiaritmice, clasa I:* Antiaritmicile din clasa I și beta-blocantele au efecte aditive inotrop negative, care pot duce la reacții adverse hemodinamice grave la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Asocierea trebuie evitată și în sindromul de sinus bolnav și în conducerea AV patologică. Interacțiunea este cel mai bine documentată pentru disopiramidă.

*Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene/antireumatice:* S-a demonstrat că AINS contracarează efectul antihipertensiv al medicamentelor beta-blocante. Inițial s-a studiat indometacinul. Această interacțiune probabil nu are loc în cazul sulindacului. S-a făcut un studiu privind interacțiunea negativă cu diclofenac.

*Diphenhydramina:* Diphenhydramina reduce (de 2,5 ori) transformarea metoprololului în alfa-hidroxi metoprolol pe calea CYP 2D6 la persoanele cu hidroxilare rapidă. Efectul metoprololului este crescut.

*Diltiazem:* Diltiazemul și beta-blocantele au efecte inhibitorii aditive asupra conducerii AV și funcției nodului sinusal. În timpul tratamentului asociat cu diltiazem s-a observat (raportări de cazuri) apariția unei bradicardii pronunțate.

*Epinefrină:* Există aproximativ 10 raportări privind pacienți tratați cu beta-blocante neselective (incluzând pindolol și propranolol) care au dezvoltat hipertensiune pronunțată și bradicardie după administrarea de epinefrină (adrenalina). Aceste observații clinice au fost confirmate de studii pe voluntari sănătoși. S-a sugerat de asemenea, că adrenalina din anestezicele locale poate determina aceste reacții când se administrează intravascular. Se presupune că riscul este mai mic în cazul beta-blocantelor cardioselective.

*Fenilpropanolamină:* Fenilpropanolamina (norefedrina) administrată în doze unice de 50 mg la voluntari sănătoși, poate crește tensiunea arterială diastolică până la valori patologice. Propranololul contracarează în general, creșterea tensiunii arteriale induse de fenilpropanolamină. Totuși, beta-blocantele pot determina reacții de hipertensiune paradoxală la pacienții care iau doze mari de fenilpropanolamină. Au fost descrise în două cazuri crize hipertensive în timpul tratamentului numai cu fenilpropanolamină.

*Chinidină:* Chinidina inhibă metabolizarea metoprololului la așa-numiții hidroxiatori rapizi (peste 90% în Suedia), având ca rezultat concentrații plasmatice mult crescute și beta-blocare marcată. O interacțiune corespunzătoare se poate petrece și cu alte beta-blocante metabolizate de aceeași enzimă (citocromul P450 2D6).

*Clonidină:* Hipertensiunea de rebound la întreruperea bruscă a clonidinei poate fi potențată de beta-blocante. În cazul în care tratamentul concomitent cu clonidină trebuie întrerupt, medicația beta-blocantă trebuie oprită cu câteva zile înainte de clonidină.

*Rifampicină:* Rifampicina poate induce metabolizarea metoprololului, ceea ce duce la reducerea concentrațiilor plasmatice de metoprolol.

Este necesară instituirea unei supravegheri atente în cazul administrării concomitente cu alte beta-blocante (de exemplu picături oftalmice), sau inhibitori de aminooxidază (IMAO). La pacienții tratați cu beta-blocante, anestezicele inhalatorii produc creșterea efectului cardiodepresiv.

Este posibil să fie necesară modificarea dozelor de antidiabetice orale la pacienții care primesc tratament cu beta-blocante. Concentrația plasmatică de metoprolol poate crește atunci când se administrează simultan cimetidina sau hidralazina.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

Betaloc ZOK nu trebuie să fie administrat în cursul sarcinii și al alăptării decât dacă se consideră că este absolut necesar. În general, beta-blocantele reduc perfuzia placentară, care a fost asociată cu întârziere a creșterii, deces intrauterin, avort și naștere prematură. Prin urmare, se recomandă monitorizarea materno-fetală corespunzătoare la femeile gravide tratate cu metoprolol.

Beta-blocantele pot determina bradicardie la fetus, nou-născut și sugarul alăptat. Trebuie ținut cont de acest lucru în situațiile în care aceste medicamente se prescriu în ultimul trimestru de sarcină și în cursul nașterii. Tratatamentul cu Betaloc ZOK trebuie redus treptat cu 48-72 ore înaintea nașterii.

Dacă acest lucru nu este posibil, nou-născutul ar trebui monitorizat 48-72 de ore postpartum pentru semne și simptome specifice beta-blocantelor (complicații cardiace și pulmonare).

### *Alăptarea*

Metoprololul este concentrat în laptele matern într-o cantitate care corespunde la aproximativ de trei ori cantitatea din plasma mamei. Metoprololul trece în laptele matern, dar la doze terapeutice riscul de a exercita efecte asupra copilului pare puțin probabil. Totuși, copilul ar trebui monitorizat privind semnele specifice beta-blocantelor.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Având în vedere că în timpul tratamentului cu Betaloc ZOK pot să apară amețeli și stare de oboseală, aceste manifestări trebuie avute în vedere când este necesară o atenție sporită, de exemplu în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apar la aproximativ 10% din pacienți și de obicei sunt în funcție de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de Clasificarea pe aparate sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

### **Tulburări hematologice și limfatice**

*Rare* Trombocitopenie

### **Tulburări psihice**

*Mai puțin frecvente:* Depresie, coșmaruri, tulburări de somn

*Rare* Tulburări de memorie, confuzie, halucinații, nervozitate, anxietate

*Frecvență necunoscută* Afectarea capacității de concentrare

### **Tulburări ale sistemului nervos**

*Foarte frecvente* Oboseală

*Frecvente* Amețeală, cefalee

*Mai puțin frecvente* Parestezii

*Rare* Modificări ale gustului

*Frecvență necunoscută* Crampe musculare

### **Tulburări oculare**

*Rare* Tulburări de vedere, uscăciune și/sau iritații la nivelul ochilor

*Frecvență necunoscută* Simptome asemănătoare conjunctivitei

### **Tulburări acustice și vestibulare**

*Rare* Tinitus

### **Tulburări cardiace**

*Frecvente* Scăderea temperaturii periferice a extremităților, bradicardie, palpitații

*Mai puțin frecvente* Agravarea tranzitorie a insuficienței cardiace, șoc cardiogen la pacienții cu infarct miocardic acut

*Rare* Prelungirea perioadei de conducere AV, aritmii cardiace

*Frecvență necunoscută* Gangrenă la pacienții cu tulburări vasculare periferice grave

### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

*Frecvente* Dispnee de efort

*Mai puțin frecvente* Bronhospasm la pacienții cu astm bronșic sau bronșită astmatiformă.

*Frecvență necunoscută* Rinită

### **Tulburări gastro-intestinale**

*Frecvente* Dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, constipație

*Frecvență necunoscută* Xerostomie

### **Tulburări hepatobiliare**

*Rare* Creșterea valorilor transaminazelor plasmaticice

*Frecvență necunoscută* Hepatită

### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

*Mai puțin frecvente* Reacții cutanate de hipersensibilitate

*Rare* Agravarea psoriazisului, reacții de fotosensibilitate, hiperhidroză, căderea părului

### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

*Frecvență necunoscută* Artralgie

## **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

*Rare* Afectarea reversibilă a libidoului

## **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

*Mai puțin frecvente* Durere toracică, edeme, creștere în greutate

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

*Toxicitate:* 7,5 g la un adult au determinat intoxicație letală. 100 mg la un copil de 5 ani nu au determinat nici un simptom după lavaj gastric. 450 mg la un copil de 12 ani și 1,4 g la un adult au determinat intoxicație moderată. 2,5 g la un adult au determinat intoxicație severă și 7,5 g la un alt adult – intoxicație foarte gravă.

*Simptome:* Simptomele supradozajului cu beta-blocante pot include hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă, bradicardie și bradiaritmie, tulburări de conducere AV și bronhospasm.

Simptomele cardiovasculare sunt cele mai importante, dar în anumite cazuri, mai ales la copii și adulți tineri, pot predomina simptomele SNC și depresia respiratorie. Pot să apară: bradicardie, bloc AV gradul I-III, asistolie, scăderea tensiunii arteriale, insuficiență circulatorie periferică, insuficiență cardiacă, șoc cardiogen, depresie respiratorie, apnee. Altele simptome sunt: oboseală, stare de confuzie, pierderea conștienței, tremor fin, crampe, transpirație, parestezii, bronhospasm, greață, vărsături, posibil spasm esofagian, hipoglicemie (mai ales la copii) sau hiperglicemie, hiperkaliemie; efecte asupra funcției renale; sindrom miastenic tranzitor.

Ingestia concomitentă de alcool, antihipertensive, chinidină sau barbiturice poate agrava starea pacientului. Primele semne de supradozaj pot să apară în 20 minute până la 2 ore de la ingestia medicamentului.

*Tratament:* Dacă este justificat, lavaj gastric, cărbune poate fi administrat. *Atenție:* Atropina (0,25-0,5 mg intravenos la adulți, 10-20 mcg/kg la copii) trebuie administrată *înaintea* lavajului gastric (datorită riscului de stimulare vagală). Indicația de intubație și respirație asistată se impune în cele mai multe cazuri. Este necesară substituție volemică adecvată. Perfuzie cu glucoză. Monitorizare ECG. Atropină 1-2 mg intravenos, care se poate repeta (în principal împotriva simptomelor vagale).

În deprimarea miocardică: perfuzie cu dobutamină sau dopamină și glubionat de calciu 9 mg/ml, 10-20 ml. Se mai pot administra glucagon 50-150 mcg/kg administrat intravenos în cursul unui minut, urmat de perfuzie, precum și amrinonă. În anumite cazuri, adăugarea de epinefrină (adrenalină) a fost eficientă. Perfuzie cu sodiu (clorură sau bicarbonat) în caz de complexe QRS lărgite și aritmii. Poate fi utilizat un pacemaker. În caz de stop cardio-circulator, pot fi necesare manevre de resuscitare timp de mai multe ore. În bronhospasm se poate folosi terbutalina (injectabil sau inhalator). Tratament simptomatic.

Îngrijirea trebuie realizată într-un departament care poate furniza măsuri adecvate de suport, monitorizare și control.

Dacă este necesar, se fa efectua lavaj gastric și/sau se poate administra cărbune activat.

Pentru tratamentul bradicardiei și tulburărilor de conducere se pot folosi atropina, medicamentele adrenostimulante sau pacemaker.



Hipotensiunea arterială, insuficiența cardiacă acută și șocul vor fi tratate cu terapie de substituție volemică adecvată, glucagon administrat intravenos (urmat, dacă este nevoie, de o perfuzie cu glucagon), administrarea intravenoasă de medicamente adrenostimulante cum ar fi dobutamina și cu agoniști alfa-1 adrenergici, dacă pacientul prezintă vasodilatație. Poate fi luată în considerare administrarea intravenoasă de Ca ionic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: Betablocante selective, codul ATC: C07AB02

Metoprolol este un blocant selectiv de receptori beta<sub>1</sub>. Metoprololul blochează receptorii beta<sub>1</sub> de la nivelul cordului la doze inferioare celor necesare pentru a afecta receptorii beta<sub>2</sub> din vasele periferice și din bronhii. Selectivitatea produsului Betaloc ZOK este dependentă de doză, dar întrucât concentrația plasmatică maximă pentru această formă farmaceutică este semnificativ mai mică în comparație cu aceeași doză sub formă de comprimate obișnuite, se obține un grad mai mare de beta<sub>1</sub> selectivitate cu forma farmaceutică ZOK.

Metoprolol nu are nici un efect beta-stimulant și are un efect redus de stimulare membranară.

Beta-blocantele au efect inotrop și cronotrop negativ.

Tratamentul cu metoprolol reduce efectul catecolaminelor asociat cu stresul fizic și psihic, micșorând frecvența cardiacă, debitul cardiac și tensiunea arterială. În situații de stres, atunci când se secretă cantități crescute de adrenalină din glandele suprarenale, metoprololul nu împiedică vasodilatația fiziologică normală. În doze terapeutice, metoprololul are asupra musculaturii bronșice efect contractil mai mic decât beta-blocantele neselective. Această proprietate permite tratarea pacienților cu astm bronșic sau alte boli pulmonare obstructive avansate, cu metoprolol în asociere cu stimulante de receptori beta<sub>2</sub>. Metoprololul influențează eliberarea de insulină și metabolismul carbohidraților într-o măsură mai mică decât beta-blocantele neselective și prin urmare poate fi administrat și pacienților cu diabet zaharat. Reacția cardiovasculară din hipoglicemie, ca de exemplu tahicardia, este mai puțin influențată de metoprolol, iar revenirea la normal a glicemiei se produce mai rapid decât în cazul beta-blocantelor neselective.

În hipertensiune arterială, Betaloc ZOK scade semnificativ tensiunea arterială pentru mai mult de 24 ore, atât în clino- și ortostatism, cât și în timpul efortului. În tratamentul cu metoprolol se observă inițial o creștere a rezistenței vasculare periferice. Totuși, în tratamentul pe termen lung, obținerea reducerii ≤tensiunii arteriale se poate datora rezistenței vasculare periferice scăzute și debitului cardiac nemodificat.

La 144 de pacienți pediatrici (cu vârstă cuprinsă între 6 și 16 ani) cu hipertensiune arterială primară esențială, Betaloc ZOK a fost urmărit într-un studiu cu durată de 4 săptămâni pentru a reduce tensiunea sistolică cu 5,2 mmHg cu 0,2 mg/kg (p=0,145), 7,7 mmHg pentru 1,0 mg/kg (p=0,027) și 6,3 mmHg pentru doze de 2,2 mg/kg (p=0,049) cu o maximă de 200 mg/zi în comparație cu 1,9 mg/kg pentru placebo. Pentru tensiunea diastolică, această reducere a fost 3,1 (p=0,655), 4,9 (p=0,280), 7,5 (p=0,017) și respectiv 2,1 mmHg. Nu s-au demonstrat diferențe în funcție de vârstă, stadiul Tanner sau rasă.

La bărbații cu hipertensiune moderată/severă, metoprolol reduce riscul morții de cauză cardiovasculară. Nu apare niciun dezechilibru electrolic.

Efectul în insuficiența cardiacă cronică: În MERIT-HF, un studiu de supraviețuire cu 3991 pacienți având insuficiență cardiacă (NYHA II-IV) și fracție de ejeție scăzută (≤0,40), s-a demonstrat că Betaloc ZOK crește supraviețuirea și reduce numărul de spitalizări. În tratamentul pe termen lung, pacienții au manifestat o ameliorare generală a simptomelor (clasa New York Heart Association și scorul de evaluare generală a tratamentului – Overall Treatment Evaluation score).

În plus, s-a demonstrat că tratamentul cu Betaloc ZOK crește fracția de ejeție și reduce volumele telesistolice și telediastolice ale ventriculului stâng.

În tahiaritmii, efectul activității simpatolitice crescute este blocat, ceea ce duce la o frecvență cardiacă scăzută, în primul rând prin reducerea automatismului în celulele pacemaker, dar și prin creșterea timpului de

conducere supraventriculară. Metoprolol reduce riscul riscul reinfarctizării și al stopului cardiac, în special al morții subite după infarctul de miocard.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Comprimatul cu eliberare prelungită Betaloc ZOK este constituit din microgranule încapsulate conținând metoprolol succinat, fiecare granulă fiind o unitate depozit separată. Fiecare granulă este învelită într-o membrană polimerică, responsabilă de controlul ritmului de eliberare a medicamentului. Comprimatul se dezintegrează rapid în contact cu lichidele, granulele fiind astfel dispersate pe o suprafață mare în tractul gastrointestinal. Eliberarea este independentă de pH-ul mediului înconjurător și continuă în ritm aproape constant timp de aproximativ 20 ore. Această formă farmaceutică conferă o concentrație plasmatică constantă și o durată a efectului de peste 24 ore.

Absorbția este completă după administrare orală și substanța este absorbită de-a lungul întregului tract gastrointestinal, inclusiv în colon. Biodisponibilitatea Betaloc ZOK este de 30-40%. Metoprololul este metabolizat în principal în ficat de CYP2D6. Au fost identificați trei metaboliți principali, deși niciunul nu are un efect beta-blocant important clinic. Metoprololul este excretat până la aproximativ 5% sub formă nemetabolizată prin rinichi, iar restul sub formă de metaboliți.

Profilul farmacocinetic al metoprololului la pacienții pediatrici cu hipertensiune, cu vârste cuprinse între 6 – 17 ani, este similar cu farmacocinetica descrisă anterior la adulți. Clearance-ul oral aparent pentru metoprolol (CL/F) crește liniar cu greutatea.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Metoprolol a fost testat clinic pe scară foarte largă. Informații relevante pentru medicii care prescriu se pot găsi în alte secțiuni ale Rezumatului Caracteristicilor Produsului.

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

Etilceluloză,  
Hidroxipropil celuloză,  
Hipromeloză,  
Celuloză microcristalină,  
Parafină,  
Macrogol 6000,  
Dioxid de siliciu,  
Stearilfumarat de sodiu,  
Dioxid de titan (E 171).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu un flacon PEÎD a 30 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu un flacon a PEÎD 30 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a 14 comprimate cu eliberare prelungită

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.P.A.  
Via Matteo Civitali 1, 20148 Milano, Italia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7134/2014/01-02-03-04

7135/2014/01-02-03

7136/2014/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2014.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2022.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.