**ZĀĻU APRAKSTS**
Versija: LV SmPC (CDS October 2007).

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**BETALOC ZOK 25 mg ilgstošās darbības tabletes**

**BETALOC ZOK 50 mg ilgstošās darbības tabletes**

**BETALOC ZOK 100 mg ilgstošās darbības tabletes**

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena Betaloc ZOK (metoprolola CR/ZOK) ilgstošās darbības tablete satur 23,75 mg, 47,5 mg vai 95 metoprolola sukcināta (*metoprololi succinas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

## 3. ZĀĻU FORMA

Metoprolola sukcināta ilgstošās darbības tabletes (turpmāk tekstā – Betaloc ZOK ilgstošās darbības tabletes).

Betaloc ZOK 25 mg tabletes (satur 23,75 mg metoprolola sukcināta) ir baltas vai pelēki baltas ovālas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs un marķējumu A/β vienā pusē.

Betaloc ZOK 50 mg tabletes (satur 47,5 mg metoprolola sukcināta) ir baltas vai pelēki baltas apaļas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un marķējumu A/mO otrā pusē.

Betaloc ZOK 100 mg tabletes (satur 95 mg metoprolola sukcināta) ir baltas vai pelēki baltas apaļas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un marķējumu A/mS otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija: asinsspiediena samazināšanai, kā arī lai samazinātu kardiovaskulāras un koronāras mirstības (tostarp arī pēkšņas nāves) un saslimstības risku.

Stenokardija.

Simptomātiska vieglas līdz smagas hroniskas sirds mazspējas papildterapija citiem sirds mazspējas terapijas veidiem: lai palielinātu dzīvildzi, samazinātu hospitalizācijas gadījumu biežumu, uzlabotu sirds kreisā kambara funkciju, uzlabotu funkcionālo stāvokli, kas raksturots atbilstoši Ņujorkas Sirds asociācijas (NYHA) klasifikācijai un uzlabotu dzīves kvalitāti.

Sirds ritma traucējumi, tostarp, īpaši supraventrikulāra tahikardija.

Balstterapija pēc miokarda infarkta.

Funkcionāli sirdsdarbības traucējumi ar sirdsklauvēm.

Migrēnas profilakse.

## 4.2 Devas un lietošanas veids

Betaloc ZOK ir paredzēts lietot vienu reizi dienā, ieņemot kopā ar ēdienu vai bez tā**.** Betaloc ZOK tabletes jāieņem kopā ar šķidrumu. Tabletes vai to atdalītās puses nav atļauts sakošļāt vai sasmalcināt.

Hipertensija

Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju ieteicamā deva ir 50 mg Betaloc ZOK vienu reizi dienā. Pacientiem, kuriem 50 mg deva nav pietiekoši efektīva, to var palielināt līdz 100 – 200 mg reizi dienā un/vai kombinēt ar citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem. Pierādīts, ka ilgstoša antihipertensīva terapija ar 100 - 200 mg lielām metoprolola devām pacientiem ar hipertensiju samazina kopējo mirstību, tostarp arī pēkšņas kardiovaskulāras nāves gadījumus, insultu un koronārus traucējumus.

Stenokardija

Ieteicamā deva ir 100 – 200 mg Betaloc ZOK vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, Betaloc ZOK var kombinēt ar citiem līdzekļiem pret stenokardiju.

Hroniska sirds mazspēja

Pacientiem, kuriem hroniska sirds mazspēja ir stabilizēta ar citu terapijas metodi, Betaloc ZOK deva jāpielāgo individuāli. Ieteicamā sākumdeva pirmajām divām nedēļām ir viena 25 mg tablete vienu reizi dienā. III līdz IV funkcionālās grupas pacientiem (pēc NYHA klasifikācijas) terapiju ieteicams sākt, pirmajā nedēļā lietojot pusi 25 mg tabletes vienu reizi dienā. Šo devu katru otro nedēļu ieteicams dubultot, līdz tiek sasniegta maksimālā mērķa deva – 200 mg Betaloc ZOK vienu reizi dienā (vai lielākā panesamā deva).

Pie katra devas lieluma pacients rūpīgi jāizmeklē attiecībā uz preparāta panesību. Hipotensijas gadījumā var būt jāsamazina citu vienlaicīgi lietoto zāļu deva. Sākotnēja hipotensija obligāti

nenozīmē, ka deva nav piemērota ilgstošai terapijai, tomēr līdz stāvokļa stabilizācijai pacientam ir jāturpina lietot mazākas preparāta devas.

Sirds aritmija

Ieteicamā deva ir 100 – 200 mg Betaloc ZOK vienu reizi dienā.

Balstterapija pēc miokarda infarkta

Pierādīts, ka ilgstoši vienu reizi dienā lietotas 200 mg lielas metoprolola devas samazina nāves (tostarp arī pēkšņas nāves), kā arī atkārtota infarkta risku (arī cukura diabēta slimniekiem).

Funkcionāli sirdsdarbības traucējumi ar sirdsklauvēm

Ieteicamā deva ir 100 mg vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 200 mg dienā.

Migrēnas profilakse

Ieteicamā deva ir 100 – 200 mg vienu reizi dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar traucētu nieru darbību devas korekcija nav nepieciešama.
Aknu darbības traucējumi

Tā kā metoprolola saistība ar proteīniem ir neliela (5 – 10%), aknu cirozes slimniekiem preparāta devas korekcija parasti nav nepieciešama. Konstatējot smagu aknu funkcijas traucējumu pazīmes (piemēram, pacientiem, kuriem veikta šuntēšanas operācija), jāapsver nepieciešamība samazināt preparāta devu.
Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas korekcija nav nepieciešama.

*Bērni un pusaudži*
Vismaz 6 gadus veciem pacientiem ar hipertensiju ieteicamā Betaloc ZOK sākumdeva ir 1,0 mg/kg, bet ne vairāk par 50 mg vienu reizi dienā, devu aptuveni pielāgojot preparāta stiprumam. Pacientiem, kuri nereaģē uz 1,0 mg/kg lielu devu, to var palielināt līdz maksimālajai – 2,0 mg/kg dienā. Devas, kuru lielums pārsniedz 200 mg vienu reizi dienā, bērniem un pusaudžiem nav pētītas.

Preparāta efektivitāte un lietošanas drošība bērniem līdz 6 gadu vecumam nav pētīta. Tādēļ šajā vecuma grupā Betaloc ZOK lietot nav ieteicams.

**4.3 Kontrindikācijas**

Otrās vai trešās pakāpes atrioventrikulāra blokāde, nestabila dekompensēta sirds mazspēja (plaušu tūska, hipoperfūzija vai hipotensija), kā arī nepārtraukta vai intermitējoša inotropa

terapija, kurai izmanto β-receptoru agonismu. Klīniski nozīmīga sinusa bradikardija, sinusa mezgla vājuma sindroms, kardiogēns šoks un smagi perifēro artēriju cirkulācijas traucējumi. Metoprololu nav atļauts lietot pacientiem ar aizdomām par akūtu miokarda infarktu, ja sirdsdarbības ātrums ir <45 sitieni minūtē, PQ intervāls ir > 0,24 s vai sistoliskais asinsspiediens ir <100 mm/Hg.

Betaloc ZOK ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir diagnosticēta paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem β-blokatoriem un/vai jebkuru no palīgvielām.

**4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pacientiem, kurus ārstē ar β-blokatoriem, nav atļauts intravenozi ievadīt verapamila tipa kalcija antagonistus.

Ārstējot astmas slimniekus, parasti jāordinē vienlaicīga terapija ar $\beta_2$ agonistiem (tablešu un/vai inhalāciju veidā). Uzsākot Betaloc ZOK terapiju, var būt nepieciešams koriģēt (palielināt) $\beta_2$ agonistu devu. Tomēr Betaloc ZOK kavējošas iedarbības risks uz $\beta_2$-receptoriem ir mazāks, nekā lietojot parastās selektīvo $\beta_1$-blokatoru tablešu formas.

Betaloc ZOK terapijas laikā ogļhidrātu metabolisma traucējumu vai maskētas hipoglikēmijas risks, iespējams, ir mazāks nekā lietojot konvencionālās selektīvo $\beta_1$-blokatoru tablešu formas un daudz mazāks, nekā lietojot neselektīvos β-blokatorus.

Ļoti retos gadījumos var pasliktināties stāvoklis, kas saistīts ar jau iepriekš esošiem vidēji smagiem A-V impulsu pārvades traucējumiem (rezultātā var iestāties A-V blokāde).
Ja pacientam attīstās progresējoša bradikardija, Betaloc ZOK deva ir jāsamazina vai arī tā lietošana ir pakāpeniski jāpārtrauc.

Betaloc ZOK var pasliktināt perifēro artēriju cirkulācijas traucējumu simptomus.

Gadījumos, kad Betaloc ZOK ordinē pacientiem ar diagnosticētu feohromocitomu, vienlaicīgi ir jālieto arī α-blokatori.

Pirms ķirurģiskas operācijas anesteziologs jāinformē, ka pacients saņem Betaloc ZOK. Pirms operācijas pārtraukt β-blokatoru lietošanu nav ieteicams.

Pēkšņa β-blokādes pārtraukšana ir īpaši bīstama augsta riska pacientiem, tādēļ šādi rīkoties nav atļauts. Ja Betaloc ZOK terapija ir jāpārtrauc, to vislabāk darīt pakāpeniski, vismaz divu nedēļu laikā, katrā reizē devu samazinot par pusi, līdz 25 mg tablete ir jādala uz pusēm.

Pēdējā lieluma deva ir jālieto vismaz 4 dienas pirms terapijas pārtraukšanas. Parādoties simptomiem, preparāta lietošanas pārtraukšanas ātrumu ieteicams samazināt. Pēkšņa β-blokādes pārtraukšana var saasināt hronisku sirds mazspēju, kā arī palielināt miokarda infarkta un pēkšņas nāves risku.

Pacientiem, kuri lieto β-blokatorus, novērotās anafilaktiskā šoka formas ir smagākas.

## 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metoprolols ir citohroma P450 izoenzīma CYP 2D6 metabolisma substrāts. Zāles ar enzīmu aktivitāti paaugstinošu vai pazeminošu iedarbību var ietekmēt metoprolola koncentrāciju plazmā. Metoprolola koncentrācija plazmā var pieaugt, ja to lieto vienlaicīgi ar vielām, ko metabolizē CYP 2D6, piemēram, antiaritmiskajiem līdzekļiem, antihistamīna preparātiem, H2 receptoru antagonistiem, antidepresantiem, antipsihotiskajiem līdzekļiem un COX-2 inhibitoriem. Metoprolola koncentrāciju plazmā samazina rifampicīns, bet to var paaugstināt alkohols un hidralazīns.

Pacienti, kuri saņem vienlaicīgu terapiju ar simpātisko gangliju blokatoriem, citiem β-blokatoriem (piemēram, acu pilieniem) vai monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem, ir rūpīgi jānovēro.

Ja tiek pārtraukta vienlaicīga terapija ar klonidīnu, terapija ar β-blokatoriem jāpārtrauc vairākas dienas pirms klonidīna lietošanas pārtraukšanas.

Ja metoprololu lieto vienlaicīgi ar verapamila un diltiazema tipa kalcija antagonistiem, iespējama pastiprināta negatīva inotropa un hronotropa iedarbība. Pacientiem, kurus ārstē ar β-blokatoriem, nav atļauts intravenozi ievadīt verapamila tipa kalcija antagonistus.

β-blokatori var pastiprināt antiaritmisko līdzekļu (hinidīna tipa preparātu un amiodarona) negatīvo inotropo un dromotropo iedarbību.

Uzpirkstītes glikozīdi kopā ar β-blokatoriem var palielināt atrioventrikulāro impulsu pārvades laiku un izraisīt bradikardiju.

Pacientiem, kurus ārstē ar β-blokatoriem, inhalācijas narkozes līdzekļi pastiprina sirdsdarbību nomācošo ietekmi.

Vienlaicīga terapija ar indometacīnu vai citiem prostaglandīnu sintetāzes inhibitoriem var vājināt β-blokatoru antihipertensīvo iedarbību.

Noteiktos apstākļos pacientiem, kurus ārstē ar β-blokatoriem, ievadot adrenalīnu, kardioselektīvie β-blokatori asinsspiediena kontroli ietekmē daudz vājāk nekā neselektīvie β-blokatori.

Pacientiem, kuri saņem β-blokatorus, var būt no jauna jāpielāgo perorāli lietojamo pretdiabēta līdzekļu deva.

## 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Ja vien to neuzskata par būtiski nepieciešamu, grūtniecības un zīdīšanas laikā Betaloc ZOK lietot nav atļauts. β-blokatori auglim, jaundzimušajam un zīdainim var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, bradikardiju.

Tomēr šķiet, ka ar mātes pienu uzņemtais metoprolola daudzums no β-bloķējošās iedarbības viedokļa zīdainim, kura māte saņem metoprolola devas, kas ir parasto terapeitisko devu robežās, ir niecīgs.

## 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacientiem pirms transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas ir jāzina, kā tos ietekmē Betaloc ZOK, jo dažkārt ir iespējams reibonis vai sagurums.

## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Metoprolols CR/ZOK ir labi panesams un nevēlamās blakusparādības parasti ir vieglas un pārejošas. Klīnisko pētījumu laikā, kā arī klīniskajā praksē ir aprakstītas turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības (galvenokārt tās ir novērotas, lietojot parasto metoprolola tartrātu). Daudzos gadījumos cēloņsakarība ar metoprolola lietošanu nav noteikta. Parādību biežums ir definēts šādā veidā: ļoti bieži (≥10%), bieži (1 - 9,9%), retāk (0,1 – 0,9%), reti (0,01 – 0,09%) un ļoti reti (<0,01%).

Kardiovaskulārā sistēma

Bieži: Bradikardija, ortostatiski traucējumi (ļoti retos gadījumos kopā ar ģīboni), aukstas plaukstas un pēdas, sirdsklauves.

Retāk: Sirds mazspējas simptomu pasliktināšanās, kardiogēns šoks pacientiem ar akūtu miokarda infarktu*, pirmās pakāpes sirds blokāde, tūska, sāpes sirds apvidū.

Reti: Impulsu pārvades traucējumi sirdī, sirds aritmija.

Ļoti reti: Gangrēna pacientiem ar jau esošiem smagiem perifērās cirkulācijas traucējumiem.

* Pētījumā, kurā tika iesaistīti 46000 pacienti ar akūtu miokarda infarktu, lietojot preparātu pacientu apakšgrupā ar zemu šoka riska indeksu, kardiogēna šoka gadījumus novēroja par 0,4% biežāk nekā placebo grupā – 2,3% gadījumos metoprolola grupā un 1,9% gadījumos placebo grupā. Šoka riska indekss, balstoties uz šoka absolūto risku, katram pacientam tika noteikts individuāli, atvasinot no pacienta vecuma, dzimuma, noilguma, *Killip* grupas, asinsspiediena, sirdsdarbības ātruma, EKG patoloģiju izpausmēm un agrākās hipertensijas anamnēzes. Akūta miokarda infarkta gadījumā metoprololu ieteicams lietot pacientu grupai ar zemu šoka riska indeksu.

Centrālā nervu sistēma

Ļoti bieži: Nogurums.

Bieži: Reibonis, galvassāpes.

Retāk: Parestēzijas, muskuļu krampji.

Kuņģa – zarnu trakts

Bieži: Slikta dūša, sāpes vēderā, caureja, aizcietējums.

Retāk: Vemšana.

Reti: Sausa mute.

Hematoloģija

Ļoti reti: Trombocitopēnija.

Aknas

Reti: Patoloģiski aknu funkcijas izmeklējumu rezultāti.

Ļoti reti: Hepatīts.

Metabolisms

Retāk: Ķermeņa masas pieaugums.

Skeleta – muskuļu sistēma

Ļoti reti: Locītavu sāpes.

Psihiskās slimības

Retāk: Depresija, koncentrēšanās spējas traucējumi, miegainība vai bezmiegs, nakts murgi.

Reti: Nervozitāte, nemiers, impotence/seksuālās funkcijas traucējumi.

Ļoti reti: Amnēzija/atmiņas traucējumi, apjukums, halucinācijas.

Elpceļi

Bieži: Elpas trūkums fiziskas slodzes laikā.

Retāk: Bronhu spazmas.

Reti: Rinīts.

Maņu orgāni

Reti: Redzes traucējumi, sausas un/vai iekaisušas acis, konjunktivīts.

Ļoti reti: Troksnis ausīs, garšas sajūtas traucējumi.

Āda

Retāk: Izsitumi (psoriāzei līdzīga nātrene un distrofiski ādas bojājumi), pastiprināta svīšana.

Reti: Matu izkrišana.

Ļoti reti: Fotosensibilizācija, psoriāzes saasinājumi.

### 4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomu izpausmes var būt bradikardija, hipotensija, akūta sirds mazspēja un bronhu spazmas.

Parastās terapijas ietvaros pacientam ir jānodrošina:

Rūpīga uzraudzība, ārstēšana intensīvās terapijas nodaļā un kuņģa skalošana. Pacientam ir jālieto aktivētā ogle un caurejas līdzekļi, lai nepieļautu nekāda zāļu daudzuma, kas vēl atrodas kuņģa–zarnu traktā, absorbciju, kā arī hipotensijas un šoka ārstēšanai jāievada plazma vai plazmas aizstājēji.

Pārlieku bradikardiju var kupēt, intravenozi ievadot 1 - 2 mg atropīna un/vai izmantojot elektrokardiostimulatoru. Ja nepieciešams, šiem pasākumiem var sekot intravenoza 10 mg lielas glikagona devas bolusinjekcija. Nepieciešamības gadījumā un atkarīgi no pacienta reakcijas minētos pasākumus var atkārtot vai arī tiem var sekot intravenoza glikagona infūzija ar ātrumu 1 - 10 mg stundā. Ja pacients uz glikagona ievadi nereaģē vai ja glikagons nav pieejams, intravenozas infūzijas veidā var ievadīt beta adrenoreceptorus stimulējošu preparātu, piemēram, 2,5 - 10 mikrogrami/kg dobutamīna minūtē.

Sakarā ar dobutamīna pozitīvo inotropo iedarbību to var izmantot arī hipotensijas un akūtas sirds mazspējas terapijai. Iespējams, ka, lai novērstu šīs beta receptoru blokādes radīto ietekmi uz sirdi, izteiktas pārdozēšanas gadījumā minētās devas var nebūt pietiekamas. Tādēļ, lai panāktu pacienta klīniskajam stāvoklim atbilstošu atbildes reakciju, dobutamīna deva ir jāpalielina.
Jāapsver arī nepieciešamība ievadīt kalcija jonus. Bronhu spazmas parasti izdodas novērst, lietojot bronhus paplašinošus līdzekļus.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

ATĶ kods: C07A B02

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Metoprolols ir $\beta_1$-selektīvs β-blokators, t. i., tā devas, kas bloķē $\beta_1$-receptorus, ir daudz mazākas par $\beta_2$-receptoru blokādei nepieciešamajām devām.

Metoprolola membrānas stabilizējošā iedarbība ir maznozīmīga un tam nav daļējas agonistiskas aktivitātes. Metoprolols vājina vai inhibē kateholamīna atvasinājumu agonistisko iedarbību uz sirdi (šīs vielas atbrīvojas fiziska un garīga stresa gadījumos). Tas nozīmē, ka

metoprolols samazina sirdsdarbības ātruma, minūtes tilpuma un kontraktilitātes, kā arī asinsspiediena pieaugumu, ko parasti izraisa akūts kateholamīnu koncentrācijas pieaugums. Augstas endogēnā adrenalīna koncentrācijas apstākļos metoprolola ietekme uz asinsspiediena kontroli ir daudz mazāka par neselektīvo β-blokatoru ietekmi.

Atšķirīgi no konvencionālajām $\beta_1$-blokatoru tablešu formām, tostarp arī metoprolola tartrāta zāļu formām, Betaloc ZOK vienmērīgu aktīvās vielas koncentrāciju plazmā, kā arī iedarbību ($\beta_1$-blokādi) nodrošina 24 stundu garumā.

Tā kā nav novērojamas krasas aktīvās vielas koncentrācijas svārstības plazmā, Betaloc ZOK klīniskā $\beta_1$-selektivitāte ir augstāka nekā konvencionālajām selektīvo $\beta_1$-blokatoru tablešu formām. Turklāt samazinās potenciālais risks, kas saistīts ar krasām aktīvās vielas koncentrācijas svārstības plazmā, piemēram, bradikardijas un kāju nespēka risks.

Nepieciešamības gadījumā Betaloc ZOK kombinācijā ar $\beta_2$- receptoru agonistiem var ordinēt pacientiem ar obstruktīvas plaušu slimības simptomiem.

Ja terapeitiskas Betaloc ZOK devas lieto kopā ar $\beta_2$-receptoru agonistiem, to ietekme uz $\beta_2$-receptoru agonistu izraisītu bronhu paplašināšanos gadījumā, kad mediatori ir $\beta_2$-receptori, ir mazāka nekā neselektīvajiem β-blokatoriem.

Betaloc ZOK ietekme uz insulīna sekrēciju un ogļhidrātu metabolismu ir mazāka nekā neselektīvo β-blokatoru ietekme.

Betaloc ZOK ietekme uz kardiovaskulārās sistēmas reakciju uz hipoglikēmiju ir daudz mazāka nekā neselektīvo β-blokatoru ietekme.

Īslaicīgu pētījumu laikā pierādīts, ka Betaloc ZOK var nedaudz paaugstināt triglicerīdu koncentrāciju un samazināt brīvo taukskābju koncentrāciju asinīs. Dažos gadījumos ir novērots neliels augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) frakcijas koncentrācijas samazinājums, kas tomēr ir mazāks nekā pēc neselektīvo β-blokatoru lietošanas. Tomēr viena vairākus gadus ilga pētījuma laikā ir pierādīts, ka pēc metoprolola terapijas kopējā holesterīna koncentrācija serumā ievērojami samazinās.

Dzīves kvalitāte Betaloc ZOK terapijas laikā vai nu nemainās, vai uzlabojas.
Pacientiem, kuri pēc miokarda infarkta ir saņēmuši metoprolola terapiju, ir novērots dzīves kvalitātes uzlabojums. Turklāt pierādīts, ka Betaloc ZOK uzlabo dzīves kvalitāti pacientiem ar hronisku sirds mazspēju.

*Ietekme uz hipertensiju*

Betaloc ZOK samazina paaugstinātu asinsspiedienu gan stāvot, gan guļus stāvoklī. Metoprolola terapijas sākumā ir iespējams īslaicīgs (dažas stundas ilgs) un klīniski nenozīmīgs perifērās pretestības pieaugums. Ilgstošas terapijas laikā sakarā ar arteriālo pretestības asinsvadu hipertrofijas mazināšanos kopējā perifērā pretestība var samazināties. Pierādīts arī, ka ilgstoša antihipertensīva terapija ar metoprololu samazina sirds kreisā kambara hipertrofiju un uzlabo tā diastolisko funkciju un pildījumu.

4 nedēļas ilgā pētījumā 144 bērniem (6 - 16 g.v.) ar esenciālu hipertensiju pierādīts, ka, lietojot 1,0 un 2,0 mg/kg devas, Betaloc ZOK mazina ar placebo koriģētu sistolisko asinsspiedienu (4 - 6 mmHg). Diastoliskajam asinsspiedienam novēroja ar placebo koriģētu samazināšanos (5 mmHg), lietojot 2,0 mg/kg devu, un no devas atkarīgu samazināšanos, lietojot 0,2, 1,0 un 2,0 mg/kg devas. Vērtējot pēc vecuma, Tannera skalas vai rases, redzamas asinsspiediena pazeminināšanās atšķirības nenovēroja.
Pierādīts, ka vīriešiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju metoprolols samazina kardiovaskulāras nāves risku, galvenokārt sakarā ar samazinātu pēkšņas kardiovaskulāras nāves risku, samazinot letāla un neletāla miokarda infarkta un insulta risku[1].

*Ietekme uz stenokardiju*

Pierādīts, ka stenokardijas slimniekiem metoprolols samazina gan stenokardijas lēkmju, gan slēptas išēmijas gadījumu biežumu, ilgumu un smagumu, kā arī paaugstina fiziskās darba spējas.

*Ietekme uz hronisku sirds mazspēju*

Pierādīts, ka Betaloc ZOK pacientiem ar II – IV pakāpes (pēc NYHA klasifikācijas) sirds mazspējas un sirds sistoliskā tilpuma samazinājuma (≤ 0.40) simptomiem palielina dzīvildzi un samazina ar sirds mazspējas stāvokļa pasliktināšanos saistīto hospitalizācijas gadījumu skaitu. Turklāt terapija ar Betaloc ZOK palielina izsviedes frakciju, samazina sirds kreisā kambara sistolisko un diastolisko beigu tilpumu, uzlabo sirds funkcijas raksturojumu, kas definēts atbilstoši NYHA klasifikācijai, kā arī uzlabo pacienta dzīves kvalitāti.

Pētījuma MERIT-HF (randomizēts intervences pētījums sastrēguma sirds mazspējas terapijai ar Metoprolol CR/XL) laikā pacientiem ar samazinātu KKIF un viegliem līdz smagiem hroniskas sirds mazspējas simptomiem standarta terapiju ar AKE inhibitoriem un diurētiskajiem līdzekļiem papildinot ar Metoprolol CR, samazinājās:

- Mirstība neatkarīgi no iemesla – par 34% (p=0,0062 (koriģētā vērtība); p=0,00009 (nominālā vērtība))
- Kombinēts rezultāts, kas ietver visu iemeslu mirstību un visu iemeslu hospitalizāciju (laiks līdz pirmajam gadījumam) – par 19% (p=0,00012)
- Kombinēts rezultāts, kas ietver visu iemeslu mirstību un hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (laiks līdz pirmajam gadījumam) – par 31% (p=<0,00001)
- Kombinēts rezultāts, kas ietver nāvi un sirds transplantāciju (laiks līdz pirmajam gadījumam) – par 32% (p = 0,0002)

- Kardiovaskulāras nāves gadījumu biežums – par 38% (p=0,00003)
- Pēkšņas nāves gadījumu biežums – par 41% (p=0,0002)
- Nāves gadījumu biežums sakarā ar sirds mazspējas pasliktināšanos – par 49% (p=0,0023)
- Apvienotais sirds patoloģiju izraisītas nāves gadījumu un neletāla akūta MI biežums – par 39% (p=<0.00001)
- Kombinēts rezultāts, kas ietver visu iemeslu mirstību, hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ un neatliekamās terapijas nodaļas apmeklējumu sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ (laiks līdz pirmajam gadījumam) – par 32% (p=<0,00001)
- Hospitalizācijas sakarā ar sirds mazspējas pasliktināšanos gadījumu skaits – par 30%, bet hospitalizācijas sakarā ar kardiovaskulārām patoloģijām gadījumu skaits – par 15% (p=0,0003).

*Ietekme uz sirds ritmu*

Supraventrikulāras tahikardijas vai priekškambaru mirdzēšanas gadījumos, kā arī kambaru ekstrasistoļu gadījumos Betaloc ZOK samazina kambaru darbības ātrumu un ekstrasistoļu skaitu.

*Ietekme uz miokarda infarktu*

Metoprolols pacientiem ar iespējamu vai apstiprinātu miokarda infarkta diagnozi samazina mirstību – galvenokārt samazinot pēkšņas nāves risku. Pastāv pieņēmums, ka šis efekts daļēji ir saistīts ar to, ka tiek novērsta kambaru fibrilācija. Uzskata, ka antifibrilācijas efektu nodrošina divi mehānismi: vagāla iedarbība hematoencefāliskajā barjerā labvēlīgi ietekmē sirds elektrisko stabilitāti, bet tiešā simpātiskās nervu sistēmas antiišēmiskā iedarbība uz sirdi labvēlīgi ietekmē sirds kontraktilitāti un darbības ātrumu, kā arī asinsspiedienu. Gan agrīnas, gan vēlas intervences gadījumos samazinās arī mirstība starp augstam riskam pakļautiem pacientiem ar agrākām sirds – asinsvadu sistēmas slimībām, kā arī cukura diabētu. Pierādīts, ka metoprolols arī samazina atkārtota ne-letāla miokarda infarkta risku.

*Ietekme uz sirdsdarbības traucējumiem ar sirdsklauvēm*

Betaloc ZOK ir piemērots, lai ārstētu sirdsdarbības traucējumus ar sirdsklauvēm.

*Ietekme uz migrēnu*

Betaloc ZOK ir piemērots profilaktiskai migrēnas terapijai.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

*Absorbcija un izkliede*

Ieņemot perorāli, Betaloc ZOK pilnīgi absorbējas. Sakarā ar to, ka viela ir pakļauta plašiem pirmās pakāpes metabolisma procesiem, vienreizējas perorālas metoprolola devas biopieejamība ir aptuveni 50 %. Salīdzinot ar konvencionālajām tabletēm, ilgstošas darbības zāļu formas biopieejamība ir par 20 - 30% mazāka. Tomēr ir pierādīts, ka šim faktam klīniskas nozīmes nav, jo laukums zem iedarbības līknes (*AUEC*), kas attiecas uz sirdsdarbības ātrumu, ir tāds pat kā konvencionālo tablešu gadījumā. Metoprolola saistība ar plazmas proteīniem ir maza (aptuveni 5 – 10%).

Ilgstošas darbības tabletes sastāv no vairākiem simtiem metoprolola sukcināta lodīšu. Katra lodīte ir pārklāta ar polimēra membrānu, kas regulē metoprolola izdalīšanās ātrumu.

Pēc ieņemšanas tablete sadalās ātri, kamēr lodītes izkliedējas kuņģa – zarnu traktā un ilgstoši (aptuveni 20 stundas) izdala metoprololu. Vidējais metoprolola eliminācijas pusperioda ilgums ir 3,5 stundas (skatīt „Metabolisms un eliminācija”). Tādā veidā tiek panākts, ka metoprololu ieņemot vienu reizi 24 stundās, aktīvās vielas koncentrācija plazmā ir vienmērīga. Aktīvās vielas izdalīšanās ātrums nav atkarīgs no fizioloģiskajiem faktoriem, piemēram, pH vērtības, uztura lietošanas vai zarnu peristaltikas.

*Metabolisms un eliminācija*

Metoprolols aknās ir pakļauts oksidatīvam metabolismam, ko galvenokārt nodrošina izoenzīms CYP 2D6. Konstatēti 3 galvenie metabolīti, tomēr nevienam no tiem nepiemīt klīniski nozīmīga β-bloķējoša aktivitāte.

Parasti vairāk nekā 95% perorāli ieņemtas vielas devas ir iespējams atgūt no urīna. Aptuveni 5% ieņemtās devas ar urīnu izdalās nemainītā veidā, tomēr atsevišķos gadījumos šis daudzums pieaug līdz 30%. Metoprolola plazmas eliminācijas pusperiods ilgst vidēji 3,5 stundas (galējās vērtības ir 1 un 9 stundas). Kopējais klīrensa ātrums ir aptuveni 1 litrs minūtē.

Salīdzinot ar jaunākiem cilvēkiem, gados vecākiem pacientiem nozīmīgas metoprolola farmakokinētikas izmaiņas nav novērotas. Pacientiem ar traucētu nieru darbību metoprolola sistēmiskā biopieejamība un eliminācija nemainās, tomēr metabolītu ekskrēcija samazinās. Pacientiem, kuriem glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir mazāks par 5 ml/min, ir novērota nozīmīga metabolītu akumulācija, tomēr šī metabolītu uzkrāšanās β-blokādi nepastiprina.

Aknu darbības traucējumi metoprolola farmakokinētiku ietekmē minimāli. Tomēr pacientiem ar smagu aknu cirozi un portokavālu šuntu var pieaugt metoprolola biopieejamība un samazināties kopējais klīrenss. Pacientiem ar portokavālu anastomozi vielas kopējais klīrenss ir aptuveni 0,3 litri minūtē, bet laukums zem vielas koncentrācijas plazmā un laika attiecības līknes (AUC) ir līdz pat 6 reizēm lielāks nekā veseliem cilvēkiem.

Metoprolola farmakokinētiskās īpašības 6 - 17 gadus veciem bērniem ar hipertensiju ir līdzīgas iepriekš pieaugušajiem aprakstītai farmakokinētikai. Metoprolola šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) palielinājās lineāri līdz ar ķermeņa masu.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošību

Nekādi nozīmīgi fakti nav konstatēti.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

Etilceluloze, hidroksipropilceluloze, hidroksipropilmetilceluloze, mikrokristāliska celuloze, parafīns, polietilēnglikols, silīcija dioksīds, nātrija stearilfumarāts un titāna dioksīds (E 171).

### 6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

Stabilitātes pētījumiem ir izmantoti šādi iepakojuma veidi:

- Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles ar cieši pieguļošu, uzskrūvējamu polipropilēna vāciņu.
- Izspiežami termiski formēti PVH/PVDH un alumīnija folijas blisteri.
- Izspiežami termiski formēti PVH un alumīnija folijas blisteri.

### 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca Sverige AB
151 85 Södertälje

(AstraZeneca AB Zviedrija)

## 8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS (LATVIJĀ)

Betaloc ZOK 25 mg: 03-0074

Betaloc ZOK 50 mg: 98-0300

Betaloc ZOK 100 mg: 98-0301

## 9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS (LATVIJĀ)

Betaloc ZOK 25 mg: 17.03.2003./31.03.2008.

Betaloc ZOK 50 mg: 20.05.1998./ 18.12.2003./31.03.2008.

Betaloc ZOK 100 mg: 20.05.1998./ 18.12.2003./31.03.2008.

## 10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2008. gada janvāris