

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Betaloc ZOK

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Betaloc ZOK contiene 23.75 mg, 47.5 mg, 95 mg o 190 mg de metoprolol succinato, que corresponden a 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg de metoprolol tartrato.

(Para ver el listado de excipientes, ver la sección 6.1)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de metoprolol de liberación prolongada.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas.

- Hipertensión: para reducir la presión arterial y disminuir el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular y coronaria (lo cual incluye la muerte súbita).
- Angina de pecho.
- Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y estable con disfunción ventricular izquierda sistólica, como complemento de otras terapias para la insuficiencia cardíaca: aumentar la supervivencia, reducir la hospitalización, mejorar la función ventricular izquierda, mejorar la clase funcional de la NYHA y mejorar la calidad de vida.
- Prevención de la muerte de origen cardíaco y del reinfarto tras la fase aguda del infarto de miocardio.
- Arritmias cardíacas, en particular taquicardia supraventricular, reducción del ritmo ventricular en la fibrilación auricular y en caso de extrasístoles ventriculares.
- Palpitaciones provocadas por trastornos de la función cardíaca.
- Profilaxis de la migraña.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

4.2.Posología y forma de administración

Betaloc ZOK debe tomarse una vez al día, de preferencia por la mañana. Los comprimidos Betaloc ZOK enteros así como las mitades deben deglutirse con líquido. Los comprimidos y las mitades divididas no se deben masticar ni triturar. La ingestión concomitante de alimentos no altera la biodisponibilidad.

La dosis debe ajustarse para evitar la bradicardia.

Hipertensión

La dosis recomendada de Betaloc ZOK en pacientes con hipertensión leve a moderada es de 50 mg una vez al día. En los pacientes que no responden a 50 mg, la dosis puede aumentarse a 100-200 mg una vez al día y/o combinarse con otros antihipertensivos.

Angina de pecho

La dosis recomendada de Betaloc ZOK es de 100-200 mg una vez al día. Si es necesario, Betaloc ZOK puede combinarse con otros antianginosos.

Insuficiencia cardíaca crónica, sintomática y estable con disfunción ventricular izquierda sistólica, en complemento de un tratamiento existente contra la insuficiencia cardíaca.

Los pacientes deben presentar insuficiencia cardíaca crónica estable, sin insuficiencia aguda en las 6 semanas anteriores y sin modificación importante de su tratamiento basal en las 2 semanas anteriores.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con betabloqueadores puede provocar ocasionalmente una exacerbación temporal del cuadro sintomático. En algunos casos es posible continuar el tratamiento o reducir la dosis, mientras que en otros puede ser necesario suspender el tratamiento. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA IV), únicamente médicos especialistas en la insuficiencia cardíaca deben empezar el tratamiento con Betaloc ZOK (véase *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clase funcional II:

Se recomienda una dosis inicial de 25 mg una vez al día durante las primeras dos semanas. Al cabo de 2 semanas, la dosis puede aumentarse a 50 mg una vez al día y posteriormente duplicarse cada dos semanas. El objetivo para el tratamiento a largo plazo es una dosis de 200 mg una vez al día.

Dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca estable, clases funcionales III-IV:

Se recomienda una dosis inicial de 12.5 mg una vez al día (medio comprimido de 25 mg). La dosis debe ajustarse individualmente y el paciente debe ser objeto de una vigilancia estrecha durante el periodo de aumento de la dosis ya que en algunos pacientes pueden agravarse los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Después de 1 a 2 semanas, la dosis puede aumentarse a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

25 mg una vez al día y luego a 50 mg una vez al día después de otras dos semanas. Si el paciente lo tolera, la dosis puede duplicarse cada dos semanas hasta alcanzar un máximo de 200 mg al día.

En caso de hipotensión y/o bradicardia puede ser necesario reducir la dosis del medicamento concomitante o de Betaloc ZOK. Una hipotensión inicial no significa forzosamente que el paciente no tolera la dosis del tratamiento crónico con Betaloc ZOK; sin embargo, la dosis no debe aumentarse hasta que el estado del paciente se haya estabilizado y puede ser necesario un control más estricto de la función renal, entre otros.

Arritmias cardíacas

La dosis recomendada de Betaloc ZOK es de 100-200 mg una vez al día.

Tratamiento de mantención después de un infarto de miocardio

Se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con dosis de metoprolol de 200 mg administrados una vez al día reduce el riesgo de muerte (lo cual incluye la muerte súbita), así como el riesgo de reinfarto (también en pacientes con diabetes mellitus).

Trastornos de la función cardíaca con palpitaciones

La dosis recomendada es de 100 mg una vez al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 200 mg.

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 100-200 mg una vez al día.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Normalmente no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con cirrosis hepática ya que el metoprolol no se une de manera importante a las proteínas (5-10%). Si existen signos de insuficiencia hepática grave (por ejemplo, en pacientes sometidos a anastomosis), debe considerarse una reducción de la dosis.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

Es limitada la experiencia sobre el tratamiento de niños con Betaloc ZOK.

La eficacia y seguridad del uso en niños < 6 años, no ha sido estudiada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

4.3. Contraindicaciones

Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, pacientes con insuficiencia cardíaca inestable descompensada (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión) y pacientes que reciben un tratamiento inotrópico continuo o intermitente con agonistas de los receptores β ; bradicardia sinusal clínicamente relevante, síndrome de disfunción del nodo sinusal, a menos que un marcapasos esté colocado, shock cardiogénico, trastornos graves de la circulación arterial periférica.

El metoprolol no debe administrarse si se sospecha de un infarto de miocardio agudo, si la frecuencia cardíaca es < 45 latidos/minuto, el intervalo PQ > 0.24 segundos o la presión arterial sistólica < 100 mmHg.

Betaloc ZOK está contraindicado en los pacientes que han mostrado hipersensibilidad a algún componente del producto o a otros betabloqueadores.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes tratados con betabloqueadores no deben recibir antagonistas de calcio del tipo del verapamilo por vía intravenosa.

Los pacientes asmáticos deben recibir generalmente un tratamiento concomitante con un agonista β_2 (inhalado o en comprimidos). Puede ser necesario ajustar (elevar) la dosis de los agonistas β_2 al empezar el tratamiento con Betaloc ZOK. Sin embargo, con Betaloc ZOK, el riesgo de interferencia con los receptores β_2 es menor que con las formulaciones convencionales de bloqueadores selectivos β_1 en comprimidos.

Durante el tratamiento con Betaloc ZOK, el riesgo de interferencia con el metabolismo de los carbohidratos o de ocultar una hipoglucemia es menor que durante el tratamiento con las formulaciones convencionales de bloqueadores selectivos β_1 en comprimidos y mucho menor que con betabloqueadores no selectivos.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la descompensación debe tratarse tanto antes del tratamiento con Betaloc ZOK como durante el mismo.

Muy raramente, Betaloc ZOK puede agravar un trastorno moderado de la conducción A-V preexistente (lo que podría conducir a un bloqueo auriculoventricular).

Si los pacientes desarrollan una bradicardia que va en aumento, debe reducirse la dosis de Betaloc ZOK o retirarse gradualmente el tratamiento.

Betaloc ZOK puede agravar los síntomas de trastornos de la circulación arterial periférica.

4

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de información al profesional basado en Core Data Sheet 13 de marzo de 2014

Aprobación ISP Res. RW N° 16230/17; 16231/17 (22-Ago-2017); 16764/17; 16767/17 (29-Ago-2017); 21855/17; 21860/17; 21863/17 (15-Nov-2017); 21944/17 (16-Nov-2017)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Al prescribir Betaloc ZOK a pacientes que padecen feocromocitoma, debe prescribirse un tratamiento concomitante con un bloqueador alfa.

Son escasos los datos de eficacia/seguridad provenientes de estudios clínicos controlados en la insuficiencia cardíaca grave, estable y sintomática (NYHA IV). Por lo tanto, únicamente médicos con una experiencia especial y especialistas en este campo deben empezar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en estos pacientes (véase *Posología y forma de administración*).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, acompañada de infarto de miocardio agudo y angina de pecho inestable, fueron excluidos del estudio sobre la insuficiencia cardíaca. En consecuencia, no se han documentado las condiciones de eficacia/seguridad. Por lo tanto, el uso de Betaloc ZOK está contraindicado en la insuficiencia cardíaca descompensada e inestable (véase *Contraindicaciones*).

La suspensión abrupta del bloqueo beta es peligrosa, en particular en los pacientes de alto riesgo, por lo que no debe hacerse. Si es necesario suspender el tratamiento con Betaloc ZOK, se debe hacer, preferentemente, de manera gradual en un periodo de por lo menos dos semanas dividiendo la dosis a la mitad en cada etapa, hasta una dosis final de medio comprimido de 25 mg.

La dosis final debe ser administrada por al menos 4 días antes de la interrupción. Si los síntomas persisten, se recomienda una velocidad de interrupción más lenta. Un retiro repentino del betabloqueador puede agravar la insuficiencia cardíaca crónica y también puede incrementar el riesgo de infarto al miocardio y muerte súbita.

Antes de la cirugía, el anestesiólogo debe ser informado de que el paciente está recibiendo Betaloc ZOK. No se recomienda interrumpir el tratamiento con betabloqueadores en los pacientes sometidos a cirugía.

En los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, debe evitarse iniciar un tratamiento agudo con dosis elevadas de metoprolol porque esto se ha asociado con bradicardia, hipotensión y accidente vascular cerebral, en algunos casos con un desenlace mortal, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.

El choque anafiláctico puede adoptar una forma más grave en los pacientes que toman betabloqueadores.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El metoprolol es un sustrato metabólico de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Los medicamentos inductores o inhibidores enzimáticos pueden influir en las concentraciones plasmáticas de metoprolol. Estas pueden aumentar con la coadministración de compuestos metabolizados por la isoenzima CYP2D6, tales como, antiarrítmicos, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de histamina 2, antidepresores, antipsicóticos e inhibidores de la

5

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de información al profesional basado en Core Data Sheet 13 de marzo de 2014

Aprobación ISP Res. RW N° 16230/17; 16231/17 (22-Ago-2017); 16764/17; 16767/17 (29-Ago-2017); 21855/17; 21860/17; 21863/17 (15-Nov-2017); 21944/17 (16-Nov-2017)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

COX-2. La rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de metoprolol, mientras que el alcohol y la hidralazina pueden elevarlas.

Deben vigilarse de cerca los pacientes que reciben un tratamiento concomitante con bloqueadores de los ganglios simpáticos, otros betabloqueadores (por ejemplo, colirios) o inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO).

Los betabloqueadores deben retirarse varios días antes de suspender el tratamiento concomitante con clonidina.

Al administrar el metoprolol de manera concomitante con antagonistas de calcio del tipo del verapamilo y del diltiazem, los pacientes deben vigilarse para detectar posibles efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos. Los pacientes tratados con betabloqueadores no deben recibir antagonistas de calcio del tipo del verapamilo por vía intravenosa.

Los betabloqueadores pueden potenciar los efectos inotrópicos y dromotrópicos negativos de los antiarrítmicos (amiodarona y medicamentos del tipo de la quinidina).

La asociación de glucósidos digitálicos y betabloqueadores puede prolongar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.

En los pacientes tratados con betabloqueadores, los anestésicos inhalados potencian el efecto cardiodepresor.

El tratamiento concomitante con la indometacina u otros medicamentos que inhiben la prostaglandina-sintetasa pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los betabloqueadores.

En ciertas condiciones, cuando se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueadores, los betabloqueadores cardiosselectivos interfieren mucho menos con el control de la presión arterial que los betabloqueadores no selectivos.

Puede ser necesario reajustar la dosis de los antidiabéticos orales en los pacientes tratados con betabloqueadores.

4.6. Embarazo y lactancia

Betaloc ZOK no debe administrarse durante el embarazo ni la lactancia a menos que se considere indispensable. En general, los β -bloqueantes reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retardo del crecimiento, muerte intrauterina, aborto y parto prematuro. Por lo tanto, se sugiere que el monitoreo materno-fetal apropiado se realice en mujeres embarazadas tratadas con metoprolol. Los bloqueadores β pueden causar efectos secundarios, por ejemplo, bradicardia, en el feto, en el recién nacido y lactante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Sin embargo, si las dosis que recibe la madre están dentro de los límites terapéuticos, la cantidad de metoprolol ingerida a través de la leche materna parece ejercer un efecto betabloqueador insignificante en el bebé.

4.7.Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Antes de conducir un vehículo o utilizar máquinas, los pacientes deben conocer su grado de reacción a Betaloc ZOK ya que pueden ocurrir ocasionalmente mareos o cansancio.

4.8.Reacciones adversas

Betaloc ZOK es bien tolerado y las reacciones adversas han sido generalmente leves y reversibles. Se han notificado las siguientes reacciones adversas en los estudios clínicos o durante la utilización normal del medicamento, principalmente con comprimidos Betaloc convencionales (metoprolol tartrato). En muchos casos no se ha establecido una relación entre la reacción y el tratamiento con Betaloc. Se emplea la siguiente clasificación de la frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes (1-9.9%), poco frecuentes (0.1-0.9%), raras (0.01-0.09%) y muy raras ($<0.01\%$).

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: bradicardia, trastornos posturales (muy raramente acompañados de síncope), extremidades frías, palpitaciones.

Poco frecuentes: deterioro ~~transitorio~~ de los síntomas de insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico en pacientes con infarto de miocardio agudo*, bloqueo auriculoventricular de primer grado, edema, dolor precordial.

Raros: trastornos de la conducción cardíaca, arritmias.

Muy raros: gangrena en pacientes con trastornos preexistentes graves de la circulación periférica.

*Exceso de frecuencia del 0.4% comparado con placebo en un estudio de 46000 pacientes con infarto de miocardio agudo donde la frecuencia de shock cardiogénico fue 2.3% en el grupo de metoprolol y 1,9% en el grupo placebo en el subgrupo de pacientes con bajo índice de riesgo de shock.

El índice de riesgo de shock se basó en el riesgo absoluto de shock en cada paciente individual derivado de la edad, sexo, tiempo de retardo, clase Killip, presión arterial, frecuencia cardíaca, anomalía de ECG y antecedentes de hipertensión. El grupo de pacientes con bajo índice de riesgo de shock corresponde a los pacientes en los que se recomienda metoprolol para el uso en infarto agudo de miocardio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Trastornos del sistema nervioso central

Muy frecuentes: cansancio.

Frecuentes: mareos, cefalea.

Poco frecuentes: parestesia, calambres musculares.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: vómito.

Raros: boca seca.

Trastornos hematológicos

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos hepáticos

Raros: valores anormales de los parámetros de la función hepática.

Muy raros: hepatitis.

Trastornos musculoesqueléticos

Muy raros: artralgia.

Trastornos del metabolismo

Poco frecuentes: aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, trastornos de la concentración, somnolencia o insomnio, pesadillas.

Raros: nerviosismo, ansiedad, impotencia/disfunción sexual.

Muy raros: amnesia/trastornos de la memoria, confusión, alucinaciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Trastornos respiratorios

Frecuentes: disnea con el ejercicio.

Poco frecuentes: broncospasmo.

Raros: rinitis.

Trastornos de los órganos de los sentidos

Raros: trastornos visuales, ojos secos y/o irritados, conjuntivitis.

Muy raros: acúfenos, disgeusia.

Trastornos de la piel

Poco frecuentes: exantema (en forma de urticaria psoriasiforme y lesiones cutáneas distróficas), aumento de la sudación.

Raros: alopecia.

Muy raros: reacciones de fotosensibilidad, agravación de la psoriasis.

4.9. Sobredosis

Síntomas

La sobredosis de Betaloc ZOK puede conducir a hipotensión grave, bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, paro cardíaco, broncoespasmo, trastornos de la conciencia/coma, náuseas, vómito y cianosis.

La ingestión concomitante de alcohol, antihipertensivos, quinidina o barbitúricos puede agravar el estado del paciente.

Los primeros signos de sobredosis se manifiestan de 20 minutos a 2 horas después de ingerir el medicamento.

Manejo y tratamiento

Manejo

Debe prestarse atención en una instalación que pueda proporcionar medidas de apoyo apropiadas, monitoreo y supervisión.

Si se justifica, se puede administrar lavado gástrico y/o carbón activado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

La hipotensión, la insuficiencia cardíaca aguda y el shock deben ser tratados con expansión volumétrica adecuada, inyección de glucagón (si es necesario, seguida de infusión intravenosa de glucagón), administración intravenosa de fármacos adrenoestimuladores como la dobutamina, con fármacos agonistas del receptor α_1 añadidos en presencia de vasodilatación. También se puede considerar el uso intravenoso de Ca^{2+} . El broncoespasmo generalmente puede ser revertido por broncodilatadores.

Tratamiento

Atropina, fármacos adrenoestimulantes o marcapasos para tratar trastornos de bradicardia y conducción.

Carbón activado y si es necesario, lavado gástrico. En presencia de hipotensión grave, bradicardia e insuficiencia cardíaca inminente, administrar por vía intravenosa un agonista β_1 (por ejemplo, prenalterol) en intervalos de 2-5 minutos, o por infusión continua hasta conseguir el efecto deseado. Si no se dispone de un agonista β_1 selectivo, puede utilizarse la dopamina. También puede administrarse sulfato de atropina por vía intravenosa a fin de bloquear el nervio vago.

Si no se consigue un efecto satisfactorio, pueden administrarse otros simpaticomiméticos como la dobutamina o la noradrenalina.

También puede administrarse una dosis de glucagón de 1-10 mg. Puede ser necesario un marcapasos. Para combatir el broncoespasmo, puede administrar un agonista β_2 por vía intravenosa.

Nótese que las dosis necesarias de medicamentos (antídotos) para tratar la sobredosis del bloqueo beta son mucho mayores que las dosis terapéuticas recomendadas normalmente. Esto se debe a que los receptores beta se encuentran ocupados por un bloqueador beta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: C07A B02

5.1. Propiedades farmacodinámicas

El metoprolol es un bloqueador β_1 selectivo, es decir que bloquea los receptores β_1 con dosis mucho menores que las que se necesitan para bloquear los receptores β_2 .

El metoprolol ejerce un efecto estabilizador de membranas insignificante y carece de actividad agonista parcial.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

El metoprolol reduce o inhibe el efecto agonista de las catecolaminas en el corazón (que se liberan durante el estrés físico y mental). Esto significa que el metoprolol atenúa los aumentos de la presión arterial y de la frecuencia, el gasto y la contractilidad cardíacos producidos habitualmente por el incremento agudo de las catecolaminas. En presencia de altas concentraciones endógenas de adrenalina, el metoprolol interfiere mucho menos con el control de la presión arterial que los betabloqueadores no selectivos.

Betaloc ZOK produce un perfil de concentraciones plasmáticas y un efecto (bloqueo β_1) uniformes durante 24 horas, al contrario de las formulaciones convencionales de bloqueadores β_1 selectivos en comprimidos, incluyendo formulaciones de metoprolol tartrato.

Debido a que no se producen picos pronunciados de las concentraciones plasmáticas, la formulación de Betaloc ZOK mejora la selectividad β_1 clínica frente a las formulaciones convencionales de bloqueadores β_1 selectivos en comprimidos. Por otra parte, es menor el riesgo potencial de efectos secundarios debidos a las concentraciones plasmáticas máximas, como bradicardia y piernas cansadas.

Cuando se requiere, Betaloc ZOK, en combinación con un agonista β_2 , puede administrarse a pacientes con síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva.

Cuando se administran conjuntamente con un agonista β_2 , Betaloc ZOK en dosis terapéuticas interfiere menos que los betabloqueadores no selectivos con la bronco-dilatación mediada por β_2 causada por el agonista β_2 .

Betaloc ZOK interfiere menos con la liberación de insulina y el metabolismo de los carbohidratos que los betabloqueadores no selectivos.

Betaloc ZOK interfiere mucho menos con la respuesta cardiovascular a la hipoglucemia que los betabloqueadores no selectivos.

Estudios a corto plazo han mostrado que Betaloc ZOK puede conducir a un ligero aumento de los triglicéridos y a una disminución de los ácidos grasos libres en la sangre. En algunos casos se ha observado una pequeña disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), aunque menor que con betabloqueadores no selectivos. Sin embargo, en un estudio de varios años de duración se registró una reducción significativa de las concentraciones séricas de colesterol total después del tratamiento con el metoprolol.

Durante el tratamiento con Betaloc ZOK, la calidad de vida de los pacientes no se ve afectada e incluso mejora.

Tras un infarto de miocardio se ha observado una mejora de la calidad de vida después del tratamiento con el metoprolol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Además, se ha demostrado que el Betaloc ZOK mejora la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Efecto en hipertensión

Betaloc ZOK reduce la presión arterial elevada tanto en posición de pie como en posición de reposo. Después del inicio del tratamiento con metoprolol puede observarse un aumento de la resistencia periférica de corta duración (unas pocas horas) clínicamente insignificante. Durante el tratamiento a largo plazo puede reducirse la resistencia periférica total, debido a la reversión de la hipertrofia en los vasos de resistencia arterial. El tratamiento antihipertensivo a largo plazo con metoprolol también ha demostrado reducir la hipertrofia ventricular izquierda y mejorar la función diastólica del ventrículo izquierdo y el llenado ventricular izquierdo.

En 144 pacientes pediátricos (6 a 16 años de edad) con hipertensión esencial, Betaloc ZOK se ha mostrado en un estudio de 4 semanas para reducir la presión arterial sistólica corregida con placebo para las dosis de 1,0 y 2,0 mg/kg (4 a 6 mmHg). Para la presión arterial diastólica, hubo una reducción corregida con placebo para la dosis de 2,0 mg/kg (5 mmHg) y una reducción dependiente de la dosis para el rango de dosis de 0,2, 1,0 y 2,0 mg/kg. No se observaron diferencias aparentes en la reducción de la presión arterial según la edad, la etapa de Tanner o la raza.

En hombres con hipertensión leve a moderada se ha demostrado que el metoprolol reduce el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular principalmente debido a un menor riesgo de muerte súbita cardiovascular, reduce el riesgo de infarto de miocardio fatal y no fatal y de accidente cerebrovascular.

Efectos en Angina de Pecho

En pacientes con angina de pecho se ha demostrado que el metoprolol reduce la frecuencia, la duración y la gravedad de los ataques de angina de pecho y de los episodios isquémicos silenciosos e incrementa la capacidad de trabajo físico.

Efecto en Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV) y disminución de la fracción de eyección ($\leq 0,40$) se ha demostrado que el Betaloc ZOK aumenta la supervivencia y reduce el número de hospitalizaciones debidas al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Además, la terapia con Betaloc ZOK ha incrementado la fracción de eyección, redujo los volúmenes sistólicos y diastólicos terminales del ventrículo izquierdo, mejoró la clase funcional NYHA y mejoró la calidad de vida.

En el estudio MERIT-HF (Metoprolol XL, Intervención aleatorizada en la insuficiencia cardíaca congestiva), el tratamiento con Betaloc ZOK se agregó al tratamiento estándar con

12

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de información al profesional basado en Core Data Sheet 13 de marzo de 2014

Aprobación ISP Res. RW N° 16230/17; 16231/17 (22-Ago-2017); 16764/17; 16767/17 (29-Ago-2017); 21855/17; 21860/17; 21863/17 (15-Nov-2017); 21944/17 (16-Nov-2017)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

inhibidores de la ECA y diuréticos en pacientes con FEVI disminuida y síntomas de insuficiencia cardíaca crónica leve a severa reducida:

- Todas las causas de mortalidad en un 34% ($p = 0,0062$ (ajustado), $p = 0,00009$ (nominal))
- Objetivos combinados de la mortalidad por todas las causas, y todas las causas de hospitalización (tiempo hasta el primer evento) en un 19% ($p = 0,00012$)
- Objetivos combinados de la mortalidad por todas las causas y la hospitalización debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el 31% ($p = <0,00001$)
- Objetivos combinados de muerte y trasplante cardíaco (tiempo hasta el primer evento) en un 32% ($p = 0,0002$)
- La muerte cardiovascular en un 38% ($p = 0,00003$)
- Muerte súbita en un 41% ($p = 0,0002$)
- Muerte por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 49% ($p = 0,0023$)
- La incidencia combinada de muerte cardíaca e Infarto agudo de miocardio no mortal en un 39% ($p = <0,00001$)
- Objetivos combinados de la mortalidad por todas las causas, la hospitalización debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y la visita al servicio de urgencias debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 32% ($p = <0,00001$)
- El número de hospitalizaciones debidas al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en un 30% y el número de hospitalizaciones por causas cardiovasculares (CV) en un 15% ($p = 0,0003$).

Efecto sobre el ritmo cardiaco

En los casos de taquicardia supraventricular o de fibrilación auricular, y en presencia de extrasístoles ventriculares, el Betaloc ZOK disminuye la frecuencia ventricular y reduce las extrasístoles ventriculares.

Efecto en infarto al miocardio

En pacientes con infarto de miocardio sospechoso o confirmado, el metoprolol reduce la mortalidad debido principalmente a una reducción en el riesgo de muerte súbita.

Se presume que este efecto se debe en parte a la prevención de la fibrilación ventricular. Se cree que el efecto anti-fibrilatorio se debe a un mecanismo dual: un efecto vagal dentro de la barrera

13

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización total o parcial de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

Folleto de información al profesional basado en Core Data Sheet 13 de marzo de 2014

Aprobación ISP Res. RW N° 16230/17; 16231/17 (22-Ago-2017); 16764/17; 16767/17 (29-Ago-2017); 21855/17; 21860/17; 21863/17 (15-Nov-2017); 21944/17 (16-Nov-2017)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

hematoencefálica que influye positivamente en la estabilidad eléctrica del corazón y un efecto anti-isquémico cardíaco directo simpático que influye de manera beneficiosa en la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la presión arterial.

Para la intervención temprana y tardía, la reducción de la mortalidad también está presente en pacientes de alto riesgo con enfermedad cardiovascular previa; y en pacientes con diabetes mellitus.

También se ha demostrado que el metoprolol reduce el riesgo de re-infarto de miocardio no fatal.

Efecto en los trastornos del corazón con palpitaciones

Betaloc ZOK es adecuado para el tratamiento de trastornos funcionales del corazón con palpitaciones.

Efecto en la migraña

Betaloc ZOK es adecuado para el tratamiento profiláctico de la migraña.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Betaloc ZOK se absorbe por completo después de la administración oral. Debido a un considerable efecto de primer paso, la biodisponibilidad sistémica del metoprolol es de aproximadamente un 50% después de una dosis oral única. La biodisponibilidad disminuye alrededor de un 20-30% con la preparación de liberación controlada con respecto al comprimido convencional, pero se ha demostrado que esto no afecta la eficacia clínica ya que el área bajo la curva del efecto en la frecuencia cardíaca es igual a la obtenida con los comprimidos convencionales. El metoprolol no se une de manera importante a las proteínas (aproximadamente un 5-10%).

El comprimido de liberación controlada consiste en varios cientos de perlas de succinato de metoprolol.

Cada perla se recubre con una membrana polimérica, que controla la velocidad de liberación de metoprolol.

El comprimido se desintegra rápidamente después de la ingesta, por lo que las perlas se dispersan en el tracto gastrointestinal y liberan metoprolol continuamente durante aproximadamente 20 horas. La vida media de eliminación del metoprolol es de 3,5 horas (ver Metabolismo y eliminación).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg

Por lo tanto, se alcanza una concentración de metoprolol uniforme en plasma durante un intervalo de dosificación de 24 horas. La velocidad de liberación es independiente de factores fisiológicos tales como pH, alimento y peristaltismo.

Metabolismo y eliminación

El metoprolol es objeto de metabolismo oxidativo en el hígado, principalmente por parte de la isoenzima CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, aunque ninguno ejerce un efecto betabloqueador de importancia clínica.

En general, puede recuperarse en la orina más del 95% de una dosis oral. Alrededor del 5% de la dosis administrada se excreta en la orina en forma intacta, y esta proporción aumenta hasta el 30% en casos aislados. La vida media de eliminación del plasma del metoprolol es de 3.5 horas en promedio (mínimo: 1 hora; máximo: 9 horas). La depuración total es de aproximadamente 1 litro por minuto.

Con respecto a los jóvenes, los pacientes de edad avanzada no muestran cambios significativos de la farmacocinética del metoprolol. La biodisponibilidad sistémica y la eliminación del metoprolol no varían en los pacientes con función renal disminuida, aunque es menor la excreción de metabolitos. Se ha observado una acumulación significativa de metabolitos en los pacientes con una velocidad de filtración glomerular < 5 ml/min. Sin embargo, dicha acumulación no acentúa el bloqueo beta.

La disfunción hepática influye poco en la farmacocinética del metoprolol. Sin embargo, en los pacientes con cirrosis hepática grave y anastomosis portocava, puede aumentar la biodisponibilidad del metoprolol y disminuir la depuración total. Los pacientes con anastomosis portocava tuvieron una depuración total de aproximadamente 0.3 litros/min y un área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC) hasta 6 veces mayor que los voluntarios sanos.

El perfil farmacocinético de metoprolol en pacientes hipertensos pediátricos de 6 a 17 años es similar a la farmacocinética descrita anteriormente en adultos. El aclaramiento oral aparente de metoprolol (CL/F) aumentó linealmente con el peso corporal.

5.3.Datos preclínicos de seguridad

No hay hallazgos relevantes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BETALOC ZOK COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA
25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg**

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, etilcelulosa, dióxido de silicio, hiprolosa, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, estearilfumarato de sodio, parafina.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

Ver fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a más de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Véase el tamaño del envase en la caja externa.

Fecha de revisión del texto

CV.000-300-324.5.0

AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia
AstraZeneca, S.A. de C.V., México.