

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Bloxazoc 25 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Bloxazoc 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Bloxazoc 100 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Bloxazoc 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 23,75 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 25 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 47,5 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 50 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 95 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 100 mg metoprolólium-tartarátu.

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 190 mg metoprolólium-sukcinátu, čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

25 mg: sú biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane tablety (s veľkosťou 8,5 mm x 4,5 mm). Na jednej strane deliacej ryhy je vyrytá značka C a na druhej strane deliacej ryhy je vyrytá značka 1.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

50 mg: sú biele až takmer biele oválne mierne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane tablety (s veľkosťou 10,5 mm x 5,5 mm). Na jednej strane deliacej ryhy je vyrytá značka C a na druhej strane deliacej ryhy je vyrytá značka 2.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

100 mg: sú biele až takmer biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane tablety (s veľkosťou 13 mm x 8 mm). Na jednej strane deliacej ryhy je vyrytá značka C a na druhej strane deliacej ryhy je vyrytá značka 3.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

200 mg: sú biele až takmer biele bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na oboch stranách tablety (s veľkosťou 19 mm x 8 mm). Na jednej strane tablety je na jednej strane deliacej ryhy je vyrytá značka C a na druhej strane deliacej ryhy je vyrytá značka 4.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

- Hypertenzia.
- Angína pectoris.
- Srdcové arytmie, predovšetkým supraventrikulárna tachykardia, redukcia ventrikulárnej frekvencie pri atriálnej fibrilácii a pri ventrikulárnych extrasystolách.
- Funkčné ochorenia srdca s palpitáciami.
- Prevencia srdcovej smrti a opakovaného infarktu po akútnej fáze infarktu myokardu.
- Prevencia migrény.
- Stabilné chronické symptomatické zlyhávanie srdca so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Deti a dospievajúci vo veku 6-18 rokov

- Liečba hypertenzie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Bloxazoc tablety s predĺženým uvoľňovaním sa užívajú jedenkrát denne, prednostne ráno.

Bloxazoc 25 mg tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Bloxazoc 50 mg, 100 mg, 200 mg tableta môže byť rozdelená, aby sa dala ľahšie prehltnúť a nie rozdeliť na rovnaké dávky.

Bloxazoc tablety s predĺženým uvoľňovaním (alebo ich rozdelené polovice) sa nesmú žuť alebo drviť.

Tablety sa majú prehltnúť spolu s najmenej polovicou pohára tekutiny.

Súbežný príjem potravy neovplyvňuje biologickú dostupnosť.

Dávkovanie sa má prispôsobiť jednotlivcovi a upraviť tak, aby sa predišlo bradykardii. Platia nasledovné pokyny:

Hypertenzia:

47,5-95 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 50-100 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne. Pacientom, ktorí nereagujú na liečbu 95 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 100 mg metoprolólium-tartarátu), sa dávka môže podať v kombinácii s inými antihypertenzívami, prednostne s diuretikami alebo antagonistami vápnika dihydropyridínového typu, alebo sa dávka môže zvýšiť na 190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Angína pectoris:

95-190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 100-200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne. V prípade potreby možno liečbu kombinovať s nitrátmi.

Srdcové arytmie:

95-190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 100-200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Funkčné ochorenia srdca s palpitáciami:

95 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 100 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne. V prípade potreby môže byť dávka zvýšená na 190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Profylaktická liečba po infarkte myokardu:

Ako udržiavacia liečba je podávaná dávka 190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Profylaxia migrény:

95-190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 100-200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Doplnková liečba k inhibítorm ACE, diuretikám a prípadne k srdcovým glykozidom/napr. digoxínu pri symptomatickom stabilnom zlyhávaní srdca:

Pacienti so stabilným chronickým zlyhávaním srdca bez akútneho zlyhania počas posledných 6 týždňov a so v zásade nezmenenou primárnou liečbou počas predchádzajúcich dvoch týždňov.

Liečba zlyhávania srdca pomocou betablokátorov môže niekedy spôsobiť prechodné zhoršenie príznakov. V niektorých prípadoch je možné v liečbe pokračovať alebo znížiť dávku, a v iných prípadoch môže byť potrebné liečbu prerušiť. Začiatočnú liečbu Bloxazocom u pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca (NYHA IV) má začať iba lekár so skúsenosťami konkrétne s liečbou zlyhávania srdca (pozri časť 4.4).

Dávkovanie u pacientov so stabilným zlyhávaním srdca funkčnej triedy II:

Odporúčaná začiatočná dávka počas prvých dvoch týždňov je 23,75 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 25 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Po dvoch týždňoch sa môže dávka zvýšiť na 47,5 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 50 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne, a potom sa môže každý druhý týždeň zdvojnásobiť a cieľová dávka pri dlhodobej liečbe je 190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne.

Dávkovanie u pacientov so stabilným zlyhávaním srdca funkčnej triedy III-IV:

Odporúčaná začiatočná dávka je 11,88 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 12,5 mg metoprolólium-tartarátu) (polovica 25 mg tablety) podaná jedenkrát denne. Dávka sa má prispôbiť jednotlivcovi a pacient má byť počas stúpajúcej titrácie dávky starostlivo sledovaný, nakoľko sa môžu u niektorých pacientov zhoršiť príznaky zlyhávania srdca. Po 1-2 týždňoch sa môže dávka zvýšiť na 23,75 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 25 mg metoprolólium-tartarátu) podávaných jedenkrát denne. Ďalej, po ďalších dvoch týždňoch, sa môže dávka zvýšiť na 47,5 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 50 mg metoprolólium-tartarátu) podávaných jedenkrát denne. U pacientov, ktorí tolerujú vyššiu dávku, sa môže dávka zdvojnásobiť každý druhý týždeň až do maximálnej dávky 190 mg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 200 mg metoprolólium-tartarátu) denne.

V prípade hypotenzie a/alebo bradykardie môže byť potrebné znížiť dávku súbežne podávaného lieku alebo dávku Bloxazocu. Úvodná hypotenzia nemusí nutne znamenať, že dávka Bloxazocu pri dlhodobej liečbe nebude dobre znášaná, avšak dávka sa nesmie ďalej zvyšovať, pokiaľ sa stav nestabilizuje, a okrem iného sa môže požadovať zvýšené sledovanie funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Rýchlosť vylučovania nie je významne ovplyvnená funkciou obličiek, a preto pri poruche funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Pacientom s cirhózou pečene sa zvyčajne Bloxazoc podáva v rovnakej dávke ako pacientom s normálnou funkciou pečene. Ak sú prítomné prejavy veľmi závažnej poruchy funkcie pečene (napr. pacienti po portokaválnych anastomózach), je potrebné zvážiť zníženie dávkovania.

Starší ľudia

U starších ľudí nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť liečby Bloxazocom u detí a dospievajúcich pre iné indikácie ako hypertenziu nebola doteraz stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Odporúčaná začiatočná dávka u pacientov s hypertenziou vo veku ≥ 6 rokov je 0,48 mg/kg metoprolólium-sukcinátu (čo zodpovedá 0,5 mg/kg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne. Finálna dávka podávaná v miligramoch má byť čo najbližšia k vypočítanej dávke v mg/kg. Pacientom, ktorí nereagujú na dávku 0,48 mg/kg metoprolólium-sukcinátu, sa môže dávka zvýšiť na 0,95 mg/kg metoprolólium-sukcinátu (1,0 mg/kg metoprolólium-tartarátu), maximálne však na 47,5 mg metoprolólium-sukcinátu (50 mg metoprolólium-tartarátu). Pacientom, ktorí nereagujú na dávku

0,95 mg/kg metoprolólium-sukcinátu, sa môže dávka zvýšiť až na maximálnu dennú dávku 1,9 mg/kg metoprolólium-sukcinátu (2 mg/kg metoprolólium-tartarátu). Podávanie dávok vyšších ako 190 mg metoprolólium-sukcinátu (200 mg metoprolólium-tartarátu) jedenkrát denne nebolo predmetom štúdií u detí a dospievajúcich.

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

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na iné betablokátory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s nestabilným, nekompensovaným zlyhávaním srdca (pľúcny edém, hypoperfúzia alebo hypotenzia) a pacienti podstupujúci kontinuálnu alebo intermitentnú liečbu s pozitívne inotropným účinkom podávaním agonistov beta-receptorov.
- Symptomatická bradykardia alebo hypotenzia. Metoprolol sa nesmie podávať pacientom so suspektným akútnym infarktomyokardu so srdcovou frekvenciou < 45 úderov/min, P-Q intervalom > 0,24 sekúnd, alebo so systolickým krvným tlakom < 100 mmHg.
- Pri indikácii zlyhávania srdca majú byť pacienti s opakovaným systolickým tlakom v ľahu nižším ako 100 mmHg pred začatím liečby znovu vyhodnotení.
- Kardiogénny šok.
- AV blokáda druhého a tretieho stupňa.
- Syndróm chorého sínusového uzla (ak nie je umiestnený permanentný kardiostimulátor).
- Ťažké periférne vaskulárne ochorenie s hroziacou gangrénou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom liečeným betablokátormi sa nesmie intravenózne podávať verapamil.

Metoprolol môže zhoršiť príznaky porúch periférneho arteriálnej situácie, napr. intermitentnej klaudikácie, príznaky ťažkej poruchy funkcie obličiek, ťažkých akútnych stavov s metabolickou acidózou a súbežnú liečbu srdcovými glykozidmi/napr. digoxínom.

U pacientov s Prinzmetalovou angínou sa následkom vazokonstrikcie koronárnych ciev sprostredkovanvej alfa-receptormi môže zvýšiť frekvencia a trvanie anginózných záchvatov. Preto sa týmto pacientom nemajú podávať neselektívne betablokátory. Beta₁-selektívne blokátory receptorov sa musia podávať opatrne.

V prípade bronchiálnej astmy alebo iného chronického obštrukčného ochorenia dýchacích ciest sa má zároveň podávať adekvátna bronchodilatačná liečba. Ak je to potrebné, dávka beta₂-agonistu sa môže zvýšiť.

Liečba Bloxazocom môže ovplyvniť metabolizmus cukrov alebo maskovať hypoglykémiu, ale riziko je nižšie ako pri neselektívnych blokátoroch beta-receptorov.

Veľmi zriedkavo môže dôjsť k zhoršeniu už existujúcej stredne závažnej poruchy AV prevodu (s možným vyústením do AV blokády).

Liečba betablokátormi môže podstatne sťažiť liečbu anafylaktickej reakcie. Liečba normálnymi dávkami adrenalínu nie vždy dosiahne očakávaný terapeutický účinok. Ak sa Bloxazoc podáva pacientom s feochromocytómom, je potrebné zvážiť súbežnú liečbu alfablokátorom.

Údaje o účinnosti/bezpečnosti z kontrolovaných klinických štúdií u pacientov so závažným stabilným symptomatickým zlyhávaním srdca (NYHA IV) sú obmedzené. Začatie liečby zlyhávania srdca u týchto pacientov má preto výlučne riadiť lekár so špeciálnymi skúsenosťami v tejto oblasti (pozri časť 4.2).

Pacienti so symptomatickým zlyhávaním srdca spojeným s akútnym infarktom myokardu a nestabilnou angínou pectoris boli vylúčení zo štúdie, ktorá je základom pre indikáciu zlyhávania srdca. Preto nebola v spojení s týmito podmienkami dokumentovaná účinnosť/bezpečnosť liečby akútneho infarktu myokardu. Použitie pri nestabilnom nekompenzovanom zlyhávaní srdca je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Náhle ukončenie liečby betablokátormi, najmä u vysoko rizikových pacientov, môže byť veľmi nebezpečné a môže zhoršiť chronické zlyhávanie srdca ako aj zvýšiť riziko infarktu myokardu a náhlejšej smrti. Ukončenie liečby Bloxazocom sa preto musí uskutočňovať podľa možnosti postupne počas najmenej dvoch týždňov, pričom sa dávka znižuje vždy o polovicu v každom kroku, až kým sa konečná dávka tablety 23,75 mg metoprolólium-sukcinátu (25 mg metoprolólium-tartarátu) zníži na polovicu tablety. Konečná dávka sa má pred úplným ukončením podávať počas najmenej štyroch dní. Ak sa objavia príznaky z vysadenia lieku, odporúča sa liek vysadzovať pomalšie.

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Metoprolol je substrátom CYP2D6. Lieky, ktoré inhibujú CYP2D6 môžu ovplyvniť plazmatické koncentrácie metoprololu. Príklady inhibítorov CYP2D6 sú chinidín, terbinafín, paroxetín, fluoxetín, sertralín, celekoxib, propafenón a difenhydramín. Na začiatku liečby týmito liekmi môže byť potrebné znížiť dávku u pacientov liečených Bloxazocom.

Nasledovným kombináciám s Bloxazocom sa má vyhnúť:

Deriváty kyseliny barbiturovej: barbituráty (štúdia s pentobarbitalom) zvyšujú metabolizmus metoprololu enzýmovou indukciou.

Propafenón: pri začatí liečby propafenónom u štyroch pacientov, ktorí sa liečili metoprololom, sa plazmatické koncentrácie metoprololu zvýšili 2- až 5-násobne a u dvoch pacientov sa vyskytli typické nežiaduce účinky metoprololu. Interakcia sa potvrdila u ôsmich zdravých dobrovoľníkov. Interakciu pravdepodobne vysvetľuje skutočnosť, že propafenón, podobne ako chinidín, inhibuje metabolizmus metoprololu prostredníctvom cytochrómu P450 izoenzýmu CYP2D6. Účinky kombinovanej liečby sa pravdepodobne ťažko regulujú, pretože aj propafenón má schopnosť blokovat' beta-receptory.

Verapamil: v kombinácii s blokátormi beta-receptorov (opísané pre atenolol, propranolol a pindolol) môže verapamil spôsobiť bradykardiu a zníženie krvného tlaku. Verapamil a blokátory beta-receptorov majú aditívny inhibičný účinok na AV vedenie a funkciu sínusového uzla.

Nasledovné kombinácie s Bloxazocom môžu vyžadovať úpravu dávky:

Amiodarón: jedna kazuistika naznačila, že sa u pacientov liečených amiodarónom sa môže počas súbežnej liečby metoprololom rozvinúť ťažká sínusová bradykardia. Amiodarón má extrémne dlhý biologický polčas (približne 50 dní), čo znamená, že interakcie sa môžu vyskytnúť ešte dlho po ukončení liečby.

Antiarytmiká I. triedy: antiarytmiká I. triedy a blokátory beta-receptorov majú aditívne negatívne inotropné účinky, ktoré môžu vyústiť do vážnych hemodynamických nežiaducich účinkov u pacientov

s poruchou funkcie ľavej komory. Kombinácii sa má vyhnúť pri syndróme chorého sínusového uzla („sick sinus syndrome“) a patologickej AV kondukcii. Interakcia je najlepšie zdokumentovaná pri dizopyramide.

Nesteroidné protizápalové lieky/antireumatické lieky (NSAID): ukázalo sa, že antiflogistiká typu NSAID pôsobia proti antihypertenznému účinku blokátorov beta-receptorov. Štúdie boli uskutočnené predovšetkým s indometacinom. Nezdá sa, že by sa táto interakcia vyskytovala so sulindakom. Bola vykonaná negatívna interakčná štúdia s diklofenakom.

Digitálisové glykozidy: digitálisové glykozidy môžu v spojitosti s blokátormi beta-receptorov zvýšiť čas atrioventrikulárnej kondukcie a môžu indukovať bradykardiu.

Difenhydramín: difenhydramín u rýchlych hydroxylátorov znižuje (2,5-násobne) klírens metoprololu na alfa-hydroxymetoprolol cez CYP2D6, pričom sa zosilní účinok metoprololu.

Diltiazem: diltiazem a blokátory beta-receptorov majú aditívny inhibičný účinok na AV kondukcii a funkciu sínusového uzla. Pri kombinovanej liečbe s diltiazemom bola pozorovaná (kazuistika) ťažká bradykardia.

Adrenalín: existuje približne desať hlásení o závažnej hypertenzii a bradykardii u pacientov liečených neselektívnymi blokátormi beta-receptorov (vrátane pindololu a propranololu), ktorá sa rozvinula po podaní adrenalínu. Tieto klinické pozorovania sa potvrdili v štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch. Existujú náznaky, že adrenalín, podaný s lokálnymi anestetikami, môže vyvolať tieto reakcie po intravazálnom podaní. Riziko je pravdepodobne nižšie pri kardioselektívnych blokátoroch beta-receptorov.

Fenylpropanolamín: fenylpropanolamín (norefedrín) v jednotlivých dávkach 50 mg môže u zdravých dobrovoľníkov zvýšiť diastolický krvný tlak na patologické hodnoty. Propranolol vo všeobecnosti pôsobí proti zvýšeniu krvného tlaku indukovaného fenylpropanolamínom. U pacientov, ktorí užívajú vysoké dávky fenylpropanolamínu, však môžu blokátory beta-receptorov vyvolať paradoxnú hypertenznú reakciu. V niekoľkých prípadoch bola počas liečby samotným fenylpropanolamínom opísaná hypertenzná kríza.

Chinidín: chinidín inhibuje metabolizmus metoprololu u takzvaných „rýchlych hydroxylátorov“ (viac ako 90 % vo Švédsku). Výsledkom je významné zvýšenie plazmatických koncentrácií a zosilnená betablokáda. Podobné interakcie sa môžu vyskytnúť aj pri iných betablokátoroch, ktoré sú metabolizované tým istým izoenzýmom (cytochróm P450 2D6).

Klonidín: betablokátor môže zosilniť hypertenznú reakciu na náhle vysadenie klonidínu. Ak sa má súbežná liečba klonidínom ukončiť, betablokátor sa musí vysadiť niekoľko dní pred klonidínom.

Rifampicín: rifampicín môže indukovať metabolizmus metoprololu, čo vedie k zníženiu jeho plazmatických koncentrácií.

Pacienti, ktorí sa súbežne liečia metoprololom a inými blokátormi beta-receptorov (napr. očnými kvapkami) alebo inhibítormi MAO, musia byť pozorne sledovaní. Inhalačné anestetiká zosilňujú kardiodepresívny účinok u pacientov liečených blokátormi beta-receptorov. U pacientov liečených blokátormi beta-receptorov môže byť potrebné upraviť dávku perorálnych antidiabetík. Pri súbežnom podávaní cimetidínu alebo hydralazínu môže dôjsť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie metoprololu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bloxazoc sa nemá podávať počas gravidity a dojčenia, ak sa to nepovažuje za nevyhnutné.

Vo všeobecnosti betablokátory znižujú placentárnu perfúziu, čo sa spája so spomalením rastu, vnútramaternicovým úmrtím, potratom a predčasným pôrodom. Preto sa u gravidných žien liečených

metoprololom odporúča náležité maternofetálne monitorovanie. Betablokátory môžu vyvolať bradykardiu u plodu a novorodenca. Tieto informácie sa musia vziať do úvahy pri predpisovaní týchto liekov počas tretieho trimestra gravidity a v spojitosti s pôrodom.

Bloxazoc sa má vysadzovať postupne, 48-72 hodín pred predpokladaným pôrodom. Ak to nie je možné, novorodenec musí byť pozorovaný počas 48-72 hodín po pôrode kvôli prejavom a príznakom betablokády (napr. srdcové a pľúcne komplikácie).

Dojčenie

Metoprolol sa koncentruje v ľudskom materskom mlieku v množstvách, ktoré približne zodpovedajú trojnásobku zistenému v plazme matky. Riziko škodlivých reakcií pre dojčené dieťa sa zdá byť nízke pri užívaní terapeutických dávok liečiva. U dojčeného dieťaťa však majú byť sledované prejavy betablokády.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na možný výskyt závratov alebo únavy pri liečbe Bloxazocom je potrebné vziať to do úvahy pred vykonávaním činností vyžadujúcich zvýšenú pozornosť, napr. pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sa vyskytujú približne u 10 % pacientov a zvyčajne sú závislé od dávky.

Nežiaduce reakcie súvisiace s metoprololom sú uvedené nižšie podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov.

Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú zoradené podľa MedDRA konvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- Neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				trombocytopenia	
Psychické poruchy			depresia, nočné mory, poruchy spánku	poruchy pamäti, zmätenosť, halucinácie, nervozita, úzkosť	znížená schopnosť koncentrácie
Poruchy nervového systému	únavy	závrat, bolesť hlavy	parestézia	poruchy chuti	svalové kŕče
Poruchy oka				poruchy videnia, suché a/alebo podráždené oči	symptómy podobné konjunktivitíde
Poruchy ucha a labyrintu				tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		periférny pocit chladu na končatinách,	prechodné zhoršenie zlyhávania srdca,	predĺžený čas AV kondukcie, srdcové arytmie	gangréna u pacientov s ťažkou

		bradykardia, palpitácie	kardiogénny šok u pacientov s akútnym infarktom myokardu		poruchou periférneho krvného zásobovania
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dýchavičnosť pri fyzickej námahe	bronchospazmus u pacientov s bronchiálnou astmou alebo astmatickými ťažkosťami		nádcha
Poruchy gastrointestinál- neho traktu		nauzea, bolesť brucha, vracanie, hnačka, zápcha			sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest				zvýšenie hladín transamináz	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			kožné reakcie z precitlivenosti	zhoršenie psoriázy, fotosenzitívne reakcie, zvýšené potenie, vypadávanie vlasov	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsíkov				reverzibilné poruchy libida	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			bolesť hrudníka, edém, zvýšenie telesnej hmotnosti		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

4.9 Predávkovanie

Toxicita

7,5 g u dospelého človeka spôsobilo letálnu intoxikáciu. 100 mg u 5-ročného s následnou gastrickou lavážou nespôsobilo žiadne príznaky. 450 mg u 12-ročného a 1,4 g u dospelého spôsobilo miernu intoxikáciu; 2,5 g u dospelého spôsobilo vážnu intoxikáciu a 7,5 g u dospelého spôsobilo veľmi vážnu intoxikáciu.

Príznaky

Kardiovaskulárne príznaky sú najdôležitejšie, avšak v niektorých prípadoch, najmä u detí a dospievajúcich, môžu dominovať CNS príznaky a respiračná depresia: bradykardia, AV blokáda I-III stupňa, predĺženie QT intervalu (ojedinelé prípady), asystolia, hypotenzia, slabá periférna perfúzia, srdcová insuficiencia, kardiogénny šok, respiračná depresia, apnoe. Iné: únava, zmätenosť, bezvedomie, jemný tras, kŕče, potenie, parestézie, bronchospazmus, nauzea, vracanie, možný

ezofageálny spazmus, hypoglykémia (najmä u detí) alebo hyperglykémia, hyperkaliémia, účinky na obličky a prechodný myastenický syndróm. Súbežné použitie alkoholu, antihypertenzív, chinidínu alebo barbiturátov môže zhoršiť pacientov stav. Prvé prejavy predávkovania sa môžu pozorovať 20 minút až 2 hodiny po požití.

Liečba

Starostlivosť má byť poskytovaná v zariadení, ktoré môže poskytnúť príslušné podporné opatrenia, monitorovanie a dohľad.

Ak je to opodstatnené, môže sa vykonať gastrická laváž a/alebo podať aktívne uhlie.

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

Hypotenzia, akútne zlyhanie srdca a šok sa má liečiť primeraným zväčšením objemu, podaním glukagónu (ak je nevyhnutné, má byť nasledované intravenóznou infúziou glukagónu), intravenóznym podaním liekov stimulujúcich adrenoreceptory ako je dobutamín, s pridaním agonistov α_1 -receptorov v prítomnosti vazodilatácie. Môže sa tiež zväžiť intravenózne použitie Ca^{2+} .

Intubácia a mechanická ventilácia majú byť použité na základe komplexne zhodnotenej indikácie.

Možno zvoliť kardiostimulátor. Pri zastavení cirkulácie v spojení s predávkovaním, je potrebné zaviesť resuscitačné opatrenia trvajúce niekoľko hodín.

Bronchospazmus sa zvyčajne dá zvládnuť pomocou bronchodilatancií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektívne betablokátory, ATC kód: C07AB02

Metoprolol je beta₁-selektívny betablokátor, t.j. blokuje beta₁-receptory srdca v nižších dávkach, ako je potrebné na blokádu beta₂-receptorov v periférnych cievach a v prieduškách. Selektivita metoprololu je závislá od dávky, avšak nakoľko maximálne plazmatické koncentrácie sú pri tejto liekovej forme významne nižšie ako pri rovnakej dávke konvenčných tabliet, dosahuje sa vyšší stupeň beta₁-selektivity liekovou formou s predĺženým uvoľňovaním.

Metoprolol nemá žiadny beta-stimulujúci účinok a má malý stimulačný účinok na membrány.

Blokátory beta-receptorov majú negatívne inotropný a negatívne chronotropný účinok.

Liečba metoprololom znižuje účinok katecholamínov v súvislosti s fyzickým a psychickým stresom a znižuje srdcovú frekvenciu, srdcový výdaj a krvný tlak. V stresových podmienkach so zvýšeným uvoľňovaním adrenalínu z nadobličiek metoprolol nebráni normálnej fyziologickej vazodilatácii. Pri terapeutických dávkach má metoprolol nižší konstriktívny účinok na svalovinu priedušiek ako neselektívne betablokátory. Táto vlastnosť umožňuje liečbu metoprololom u pacientov s bronchiálnou astmou alebo iným významným obštrukčným pľúcny ochorením v kombinácii s agonistom beta₂-receptorov. Metoprolol ovplyvňuje uvoľňovanie inzulínu a metabolizmus cukrov v menšom rozsahu ako neselektívne betablokátory, a preto ho možno podávať pacientom s diabetom mellitus. Kardiovaskulárna reakcia pri hypoglykémii, napr. tachykardia, je metoprololom ovplyvnená v menšom rozsahu a hladiny krvného cukru sa normalizujú rýchlejšie ako pri neselektívnych betablokátoroch.

V prítomnosti hypertenzie spôsobuje metoprolol významné zníženie krvného tlaku počas viac ako 24 hodín v ležiacej polohe, v stoji, ako aj počas fyzickej námahy. Na začiatku liečby metoprololom je pozorované zvýšenie periférnej cievnej rezistencie. Pri dlhodobej liečbe je však zníženie krvného tlaku pripisované najmä zníženiu rezistencie periférnych ciev a nezmenenému srdcovému výdaju.

Pediatrická populácia

V 4-týždňovom klinickom skúšaní, ktorého sa zúčastnilo 144 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 16 rokov) predovšetkým s esenciálnou hypertenziou sa preukázalo, že metoprolol znižuje systolický krvný

tlak o 5,2 mmHg pri dávkach 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), o 7,7 mmHg pri dávkach 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) a o 6,3 mmHg pri dávkach 2,0 mg/kg ($p = 0,049$) s maximálnou dávkou 200 mg/deň v porovnaní s 1,9 mmHg pri placebe. V prípade diastolického krvného tlaku bolo toto zníženie o 3,1 mmHg, ($p = 0,655$), o 4,9 mmHg, ($p = 0,280$), o 7,5 mmHg, ($p = 0,017$) a o 2,1 mmHg, v uvedenom poradí. Neboli pozorované žiadne zreteľné rozdiely v redukcii krvného tlaku v závislosti od veku, Tannerovej škály alebo rasy.

Metoprolol znižuje riziko kardiovaskulárnej smrti u osôb so stredne ťažkou/ťažkou hypertenziou. Poruchy elektrolytovej rovnováhy sa nevyskytujú.

Účinnok na chronické zlyhávanie srdca

V MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestion Heart Failure), štúdiu prežitia zahŕňajúcej 3 991 pacientov so zlyhávaním srdca (NYHA II-IV) a zníženou ejekčnou frakciou ($\leq 0,40$) sa ukázalo, že metoprolol zvyšuje prežívanie a znižuje početnosť hospitalizácií. Počas dlhodobej liečby mali pacienti celkové zlepšenie príznakov (New York Heart Association class a Overall Treatment Evaluation skóre).

Navyše sa ukázalo, že liečba metoprololom zväčšuje ejekčnú frakciu a znižuje koncový systolický a koncový diastolický objem ľavej komory.

V prítomnosti tachyarytmií blokuje metoprolol účinok zvýšenej aktivity sympatiku, čím dosahuje pomalší srdcový rytmus znížením automaticity stimulujúcich buniek, ale aj predĺžením supraventrikulárneho kondukčného času. Metoprolol znižuje riziko opakovaného infarktu a srdcovej smrti, najmä náhlejšiu smrť po infarkte myokardu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bloxazoc tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú metoprolólium-sukcinát vo forme mikro-opuzdrených granúl, z ktorých každá predstavuje samostatnú depotnú jednotku. Každá jedna granula je obalená membránou z polyméru, ktorá riadi rýchlosť uvoľňovania liečiva. Tableta sa v styku s kvapalinou rýchlo rozpadáva, pričom sa obalené granuly distribuujú do veľkej plochy gastrointestinálneho traktu. Uvoľňovanie nezávisí od pH okolitej kvapaliny a prebieha takmer konštantnou rýchlosťou počas približne 20 hodín. Táto lieková forma zabezpečuje ustálené plazmatické koncentrácie a trvanie účinku počas 24 hodín.

Absorpcia po perorálnom podaní je úplná a liečivo sa absorbuje pozdĺž celého gastrointestinálneho traktu, vrátane hrubého čreva. Biologická dostupnosť Bloxazocu je 30-40 %. Metoprolol sa metabolizuje v pečeni najmä prostredníctvom CYP2D6. Identifikovali sa tri hlavné metabolity, pričom žiadnen nemá klinicky významný betablokujúci účinok. Približne 5 % metoprololu sa eliminuje v nezmenenej forme obličkami, zvyšok dávky v podobe metabolitov.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie sú k dispozícii žiadne ďalšie relevantné predklinické údaje, ako tie, ktoré už boli uvedené v ostatných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

koloidný oxid kremičitý, bezvodý
mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
laurylsíran sodný
polysorbát 80
glycerol
hydroxypropylcelulóza
etylcelulóza
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
mastenec
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PE/PVDC fólia - Alu fólia): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabliet v škatuľke.

Polyetylénová (HDPE) fľaša na tablety s bezpečnostným polypropylénovým (PP) uzáverom, v škatuľke:

- 250 tabliet (25 mg, 50 mg a 100 mg).
- 100 tabliet (200 mg).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Bloxazoc 25 mg: 58/0488/15-S
Bloxazoc 50 mg: 58/0489/15-S
Bloxazoc 100 mg: 58/0490/15-S
Bloxazoc 200 mg: 58/0491/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 3. decembra 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. septembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.