

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Bloxazoc 25 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
 Bloxazoc 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
 Bloxazoc 100 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
 Bloxazoc 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 23,75 mg metoprololijskega sukcinata, kar ustreza 25 mg metoprololijskega tartrata.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 47,5 mg metoprololijskega sukcinata, kar ustreza 50 mg metoprololijskega tartrata.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 95 mg metoprololijskega sukcinata, kar ustreza 100 mg metoprololijskega tartrata.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 190 mg metoprololijskega sukcinata, kar ustreza 200 mg metoprololijskega tartrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

25 mg: bele do skoraj bele, ovalne, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (velikosti 8,5 mm x 4,5 mm). Na eni strani zareze je vtisnjena oznaka C in na drugi strani zareze oznaka 1. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

50 mg: bele do skoraj bele, ovalne, rahlo obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (velikosti 10,5 mm x 5,5 mm). Na eni strani zareze je vtisnjena oznaka C in na drugi strani zareze oznaka 2. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

100 mg: bele do skoraj bele, ovalne, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani (velikosti 13 mm x 8 mm). Na eni strani zareze je vtisnjena oznaka C in na drugi strani zareze oznaka 3. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

200 mg: bele do skoraj bele, obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z razdelilno zarezo na obeh straneh (velikosti 19 mm x 8 mm). Na eni strani tablete je na eni strani zareze vtisnjena oznaka C in na drugi strani zareze oznaka 4. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Odrasli

- hipertenzija,
- angina pectoris,

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- motnje srčnega ritma, predvsem supraventrikularna tahikardija, zmanjšanje frekvence prekatov pri atrijski fibrilaciji in ventrikularnih ekstrasistolah,
- funkcionalne bolezni srca s palpitacijami,
- preprečevanje srčne smrti in ponovnega infarkta po akutni fazi miokardnega infarkta,
- preprečevanje migrene,
- stabilno kronično simptomatsko srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem levega prekata.

#### Otroci in mladostniki, stari od 6 do 18 let

- zdravljenje hipertenzije.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Tablete s podaljšanim sproščanjem Bloxazoc je treba vzeti enkrat na dan; priporočljivo jih je vzeti zjutraj. Tableta po 25 mg se lahko deli na enake odmerke. Tablete po 50 mg, 100 mg in 200 mg se lahko razpolovijo za lažje požiranje in ne za delitev na dva enaka odmerka.

Tablete Bloxazoc (ali polovičke tablet) se ne smejo žvečiti ali drobiti. Vzeti jih je treba z vsaj pol kozarca tekočine.

Sočasno uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost.

Odmerke je treba prilagoditi bolniku, da ne pride do bradikardije. Pri tem veljajo naslednje smernice:

#### *Hipertenzija:*

Od 47,5 do 95 mg metoprololijevega sukcinata (50 do 100 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki se ne odzivajo na 95 mg metoprololijevega sukcinata (100 mg metoprololijevga tartrata), se lahko zdravilo kombinira z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, zlasti z diuretiki in zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa, lahko pa se odmerek poveča na 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevga tartrata) enkrat na dan.

#### *Angina pectoris:*

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Po potrebi se lahko zdravilo kombinira z nitrati.

#### *Motnje srčnega ritma:*

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

#### *Funkcionalne bolezni srca s palpitacijami*

95 mg metoprololijevega sukcinata (100 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Po potrebi se odmerek lahko poveča na 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

#### *Preventivno zdravljenje po miokardnem infarktu:*

Vzdrževalni odmerek 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

#### *Preprečevanje migrene:*

Od 95 do 190 mg metoprololijevega sukcinata (100 do 200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Kombinirano zdravljenje stabilnega simptomatskega srčnega popuščanja z zaviralci ACE, diuretiki in morda digitalisom:*

Bolniki morajo imeti stabilno kronično srčno popuščanje, brez akutnega popuščanja v zadnjih 6 tednih, in praktično nespremenjeno osnovno zdravljenje v zadnjih 2 tednih.

Zdravljenje srčnega popuščanja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko včasih povzroči začasno poslabšanje simptomatske slike. V nekaterih primerih je mogoče nadaljevati z zdravljenjem ali zmanjšati odmerek, v drugih pa bo morda zdravljenje treba prekiniti. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV po NYHA) lahko zdravljenje z zdravilom Bloxazoc začne samo zdravnik, ki je posebej usposobljen za zdravljenje srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

*Odmerjanje pri bolnikih s stabilnim srčnim popuščanjem, funkcijski razred II:*

Prva dva tedna zdravljenja je priporočen začetni odmerek 23,75 mg metoprololijevega sukcinata (25 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

Po dveh tednih se lahko odmerek poveča na 47,5 mg metoprololijevega sukcinata (50 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan, nato pa se ga lahko podvoji vsak drugi teden; ciljni odmerek za dolgotrajno zdravljenje je 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan.

*Odmerjanje pri bolnikih s stabilnim srčnim popuščanjem, funkcijski razred III–IV:*

Priporočen začetni odmerek je 11,88 mg metoprololijevega sukcinata (12,5 mg metoprololijevega tartrata) (pol tablete po 23,75 mg metoprololijevega sukcinata/25 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku in bolnika med povečevanjem odmerka skrbno spremljati, saj lahko pri nekaterih bolnikih pride do poslabšanja simptomov srčnega popuščanja. Po enem tednu ali dveh tednih se lahko odmerek poveča na 23,75 mg metoprololijevega sukcinata (25 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Po naslednjih dveh tednih pa se ga lahko poveča na 47,5 mg metoprololijevega sukcinata (50 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo večje odmerke, se lahko odmerek podvoji vsak drugi teden, do največjega odmerka 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevega tartrata) na dan.

Če pride do hipotenzije in/ali bradikardije, bo morda treba zmanjšati odmerek zdravila Bloxazoc ali zdravila, ki se uporablja sočasno. Začetna hipotenzija ni nujni pokazatelj, da bolnik odmerka zdravila Bloxazoc ne bo dobro prenašal v primeru kroničnega zdravljenja. Vendar pa odmerka ne smemo povečati, dokler se stanje ne stabilizira; med drugim bo morda potrebno tudi pogostejše spremljanje delovanja ledvic.

#### Okvarjeno delovanje ledvic

Delovanje ledvic neznatno vpliva na hitrost izločanja, zato pri okvari ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### Okvarjeno delovanje jeter

Običajno bolniki z jetno cirozo dobivajo enak odmerek zdravila Bloxazoc kot bolniki z normalnim delovanjem jeter. Samo pri znakih zelo hude okvare jeter (npr. pri bolnikih s portokavalnim spojem (shuntom)) je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka.

#### Starejši

Odmerka ni treba prilagoditi.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Bloxazoc za zdravljenje drugih indikacij, kot je hipertenzija, pri otrocih in mladostnikih še nista bili ugotovljeni. Podatkov ni na voljo.

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočen začetni odmerek pri hipertenzivnih bolnikih, starih 6 let ali več, je 0,48 mg/kg metoprololijevega sukcinata (0,5 mg/kg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan. Končni uporabljeni odmerek v miligramih mora biti najbližji približek izračunanega odmerka v mg/kg. Pri bolnikih, ki se na zdravljenje z odmerkom 0,48 mg/kg metoprololijevega sukcinata ne odzovejo, se lahko odmerek poveča na 0,95 mg/kg metoprololijevega sukcinata (1 mg/kg metoprololijevega tartrata), vendar ne smemo preseči 47,5 mg metoprololijevega sukcinata (50 mg metoprololijevega tartrata). Pri bolnikih, ki se na zdravljenje z odmerkom 0,95 mg/kg metoprololijevega sukcinata ne odzovejo, se lahko odmerek poveča do maksimalnega dnevnega odmerka 1,9 mg/kg metoprololijevega sukcinata (2,0 mg/kg metoprololijevega tartrata). Odmerki nad 190 mg metoprololijevega sukcinata (200 mg metoprololijevega tartrata) enkrat na dan pri otrocih in mladostnikih niso bili raziskani. Učinkovitost in varnost uporabe pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili raziskani, zato uporaba metoprololijevega sukcinata v tej starostni skupini ni priporočena.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, druge zaviralce adrenergičnih receptorjev beta ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z nestabilnim, dekompenziranim srčnim popuščanjem (pljučni edem, hipoperfuzija ali hipotenzija) ter stalno ali občasno pozitivno inotropno zdravljenje, ki deluje preko agonizma adrenergičnih receptorjev beta.
- Simptomatska bradikardija ali hipotenzija; metoprolola ne smemo dajati bolnikom, pri katerih obstaja sum na akuten miokardni infarkt in imajo srčno frekvenco < 45 utripov/min, interval PQ > 0,24 sekunde ali sistolični krvni tlak < 100 mmHg.
- Pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in pri katerih je po večkratnem merjenju krvni tlak v ležečem položaju pod 100 mmHg, je pred uvedbo zdravljenja potrebna ponovna ocena.
- Kardiogeni šok;
- atrioventrikularni blok druge ali tretje stopnje;
- bolezen sinusnega vozla (če bolnik nima trajnega srčnega spodbujevalnika);
- huda periferna arterijska bolezen z nevarnostjo gangrene.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ne smejo prejemati verapamila v intravenski obliki.

Metoprolol lahko poslabša simptome perifernih arterijskih motenj krvnega obtoka, npr. intermitentne klavdikacije, simptome hudo okvarjenega delovanja ledvic, resna akutna stanja z metabolično acidozo in sočasno zdravljenje z digitalisom.

Pri bolnikih s Prinzmetalovo angino se lahko pogostnost in obseg napadov angine povečata zaradi krčenja koronarnih žil, ki ga povzroči delovanje na adrenergične receptorje alfa. Pri teh bolnikih zato ne smemo uporabljati neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Selektivne zaviralce adrenergičnih receptorjev beta<sub>1</sub> je treba uporabljati previdno.

Pri bronhialni astmi ali drugih kroničnih obstruktivnih boleznih pljuč je potrebno sočasno zdravljenje z ustreznim bronhodilatatorjem. Morda bo treba povečati odmerek spodbujevalcev adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub>.

Tveganje za motnje v presnovi ogljikovih hidratov ali prikritje simptomov hipoglikemije je med zdravljenjem z zdravilom Bloxazoc manjše kot med uporabo neselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zelo redko lahko pride do poslabšanja že obstoječe zmerne atrioventrikularne prevodne motnje (ki lahko vodi do atrioventrikularnega bloka).

Zdravljenje z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko zmanjša učinek zdravljenja anafilaktične reakcije. Zdravljenje z adrenalinom v normalnem odmerku nima vedno želenega terapevtskega učinka. Če zdravilo Bloxazoc predpišemo bolniku s feokromocitomom, moramo razmisliti o zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa.

Podatki o učinkovitosti/varnosti iz nadzorovanih kliničnih študij pri hudem stabilnem srčnem popuščanju (razred IV po NYHA) so omejeni. Pri teh bolnikih lahko zdravljenje srčnega popuščanja začnejo samo zdravniki, ki imajo posebne izkušnje s tega področja in so za to posebej usposobljeni (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s simptomatskim srčnim popuščanjem, povezanim z akutnim miokardnim infarktom in nestabilno angino pektoris, so bili izključeni iz študije, na kateri temelji indikacija srčnega popuščanja. Učinkovitost/varnost zdravljenja akutnega miokardnega infarkta, povezanega s temi stanji, ni bila dokazana. Uporaba pri nestabilnem, dekompenziranem srčnem popuščanju je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Nenadna prekinitev zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem, je lahko nevarna in poslabša kronično srčno popuščanje ter poveča tveganje za miokardni infarkt in nenadno smrt. Če je to mogoče, je zdravljenje z zdravilom Bloxazoc zato treba prekiniti postopoma, v obdobju vsaj dveh tednov. Med tem obdobjem je treba odmerek postopoma prepolavljati, dokler ni dosežen končni odmerek, pol tablete po 23,75 mg metoprololijevega sukcinata (25 mg metoprololijevega tartrata). Končni odmerek je treba dajati vsaj še štiri dni pred popolno prekinitvijo zdravljenja. Če se pojavijo kakšni simptomi, je treba odmerek zmanjševati počasneje.

Pred operacijo mora biti anesteziolog seznanjen s tem, da bolnik jemlje zdravilo Bloxazoc. V primeru kirurškega posega ni priporočljivo prekiniti zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta. Pri kirurških posegih, ki niso na srcu, se je treba izogibati akutni uvedbi metoprolola v velikih odmerkih, ker lahko pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni povzroči bradikardijo, hipotenzijo in možgansko kap, vključno s smrtnim izidom.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metoprolol je substrat CYP2D6. Zdravila, ki zavirajo CYP2D6, lahko vplivajo na koncentracijo metoprolola v plazmi. Primeri zdravil, ki zavirajo CYP2D6, so kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, celekoksib, propafenon in difenhidramin. Pri uvedbi zdravljenja s temi zdravili bo morda treba zmanjšati odmerek zdravila Bloxazoc.

*Naslednjim kombinacijam z zdravilom Bloxazoc se je treba izogibati:*

*Derivati barbiturne kisline:* Barbiturati (raziskava opravljena s pentobarbitalom) s spodbujanjem encimov povečajo presnovo metoprolola.

*Propafenon:* Pri dajanju propafenona štirim bolnikom, ki so se zdravili z metoprololom, je prišlo do 2–5-kratnega povečanja plazemske koncentracije metoprolola in pri dveh bolnikih so se pojavili neželeni učinki, značilni za metoprolol. Interakcija je bila potrjena pri osmih zdravih prostovoljcih. Verjetno jo lahko pojasnimo z dejstvom, da propafenon, podobno kot kinidin, zavira presnovo metoprolola preko citokroma P450 2D6. Kombinacija je verjetno težavna, ker ima tudi propafenon lastnosti zaviralca adrenergičnih receptorjev beta..

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Verapamil:* V kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (opisano pri atenololu, propranololu in pindololu) lahko verapamil povzroči bradikardijo in padec krvnega tlaka. Verapamil in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo aditivne zaviralne učinke na atrioventrikularno prevajanje in delovanje sinusnega vozla.

*Pri naslednjih kombinacijah z zdravilom Bloxazoc bo morda potrebna sprememba odmerka:*

*Amjodaron:* Poročilo o primeru nakazuje, da lahko pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z *amjodaronom* in metoprololom, pride do izrazite sinusne bradikardije. Amjodaron ima izjemno dolg razpolovni čas (približno 50 dni), kar kaže na to, da lahko pride do interakcij še dolgo časa po prenehanju jemanja zdravila.

*Antiarritmiki I. skupine:* Antiarritmiki I. skupine in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo aditivne negativne inotropne učinke, ki lahko pri bolnikih z oslabljenim delovanjem levega prekata povzročijo resne neželene hemodinamske učinke. Tej kombinaciji se je treba izogniti tudi pri bolezni sinusnega vozla in atrioventrikularnih prevodnih motnjah. Medsebojno delovanje je najbolje dokumentirano za dizopiramid.

*Nesteroidna protivnetna/protirevmatična zdravila (NSAID - non-steroidal anti-inflammatory/antirheumatic drugs):* Nesteroidna protivnetna zdravila izničjujejo antihipertenzivni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Raziskave so bile opravljene predvsem z indometacinom. Pri uporabi sulindaka verjetno ne pride do te interakcije. Opravili so negativno študijo medsebojnega delovanja z diklofenakom.

*Digitalisovi glikozidi:* Digitalisovi glikozidi lahko v povezavi z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta podaljšajo čas atrioventrikularne prevodnosti in povzročijo bradikardijo.

*Difenhidramin:* Difenhidramin zmanjša (2,5-krat) očistek metoprolola v alfa-hidroksimetoprolol preko CYP 2D6 pri ljudeh s hitro hidroksilacijo. Učinki metoprolola se povečajo.

*Diltiazem:* Diltiazem in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo aditivne zaviralne učinke na atrioventrikularno prevajanje in delovanje sinusnega vozla. Med sočasnim zdravljenjem z diltiazemom so opazili izrazito bradikardijo (poročila o primerih).

*Adrenalin(epinefrin):* Obstaja približno deset poročil o bolnikih, ki so se zdravili z neselektivnimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (vključno s pindololom in propranololom) in pri katerih sta se po dajanju epinefrina (adrenalina) pojavili izrazita hipertenzija in bradikardija. Ta klinična opažanja so bila potrjena v študijah pri zdravih prostovoljcih. Obstajajo tudi domneve, da lahko epinefrin (adrenalin) v lokalnih anestetikih sproži te reakcije po dajanju v žilo. Tveganje je verjetno manjše pri kardioselektivnih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta.

*Fenilpropanolamin:* Fenilpropanolamin (norefedrin) v enkratnih 50 mg odmerkih lahko pri zdravih prostovoljcih poveča diastolični krvni tlak na patološke vrednosti. Običajno propranolol izniči dvig krvnega tlaka, ki ga povzroči fenilpropanolamin. Kljub temu lahko zaviralci adrenergičnih receptorjev beta sprožijo paradokсне hipertenzivne reakcije pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke fenilpropanolamina. V nekaj primerih so poročali o hipertenzivnih krizah med zdravljenjem samo s fenilpropanolaminom.

*Kinidin:* Kinidin zavira presnovo metoprolola pri t.i. hitrih hidroksilatorjih (več kot 90 % Švedov), kar ima za posledico izrazito povečanje koncentracije v plazmi in povečano zaviranje adrenergičnih receptorjev beta. Do podobne interakcije lahko pride z drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki se presnavljajo s pomočjo istega encima (citokroma P450 2D6).

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Klonidin*: Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipertenzivno reakcijo, do katere pride pri nenadni prekinitvi zdravljenja s klonidinom. Če je potrebna prekinitve sočasnega zdravljenja s klonidinom, je treba zaviralec adrenergičnih receptorjev beta prenehati dajati že več dni prej.

*Rifampicin*: Rifampicin lahko poveča presnovo metoprolola, kar vodi do manjše koncentracije v plazmi.

Bolnike, ki se sočasno zdravijo z drugimi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (npr. kapljicami za oči) ali zaviralci MAO, je treba skrbno spremljati. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, inhalacijski anestetiki povečajo kardiodepresivni učinek. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, bo morda treba prilagoditi odmerke peroralnih antidiabetikov. Plazemska koncentracija metoprolola se lahko poveča pri sočasni uporabi cimetidina ali hidralazina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Bloxazoc lahko dajemo med nosečnostjo in dojenjem, samo če je nujno potrebno. Na splošno zaviralci adrenergičnih receptorjev beta zmanjšujejo prekrvljenost placente, kar je povezano z upočasnitvijo rasti, intrauterino smrtjo, spontanim splavom in prezgodnjim porodom. Pri nosečnicah, zdravljenih z metoprololom, je zato priporočljivo ustrezno spremljanje matere in ploda. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko pri plodu in novorojenčku povzročijo bradikardijo. To je treba upoštevati, če se ta zdravila predpisujejo v zadnjem trimesečju in v povezavi s porodom.

Zdravljenje z zdravilom Bloxazoc je treba postopoma prekiniti 72 do 48 ur pred izračunanim datumom poroda. Če to ni mogoče, je treba novorojenčka 48 do 72 ur po porodu spremljati zaradi morebitnih znakov in simptomov zaviranja adrenergičnih receptorjev beta (npr. srčnih in pljučnih zapletov).

##### Dojenje

Koncentracija metoprolola v materinem mleku je približno trikrat večja kot v materini plazmi. Čeprav je tveganje za neželene učinke pri dojenem otroku po uporabi terapevtskih odmerkov zdravila predvidoma majhno, je dojene otroke treba spremljati zaradi morebitnih znakov zaviranja adrenergičnih receptorjev beta.

##### Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med zdravljenjem z zdravilom Bloxazoc se lahko pojavita omotica in utrujenost, kar je treba upoštevati v situacijah, kjer je potrebna posebna pozornost, npr. med vožnjo in upravljanjem strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki se pojavijo pri približno 10 % bolnikov in so običajno odvisni od odmerka. Neželeni učinki, povezani z metoprololom, so navedeni spodaj glede na organski sistem in pogostnost.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z dogovorom o razvrstitvi pogostnosti MedDRA:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				trombocitopenija		
Psihiatrične motnje			depresija, nočne more, motnje spanja	motnje spomina, zmedenost, halucinacije, živčnost, tesnoba		zmanjšana sposobnost koncentracije
Bolezni živčevja	utrujenost	omotica, glavobol	parestezije	motnje okušanja		mišični krči
Očesne bolezni				motnje vida, suhe in/ali razdražene oči		simptomi, podobni konjunktivitisu
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				tinitus		
Srčne bolezni		hladni periferni deli okončin, bradikardija, palpitacije	prehodno poslabšanje srčnega popuščanja, kardiogeni šok pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom	podaljšan čas atrioventrikularnega prevajanja, srčne aritmije		gangrena pri bolnikih s hudimi boleznimi perifernega ožilja
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kratka sapa pri telesni dejavnosti	bronhospazem pri bolnikih z bronhialno astmo ali astmatičnimi problemi			rinitis
Bolezni prebavil		navzea, bolečina v trebuhu, bruhanje, driska, zaprtje				suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				povišane vrednosti transaminaz		hepatitis
Bolezni kože in podkožja			preobčutljivostne reakcije na koži	poslabšanje luskavice, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, hiperhidroza, izpadanje las		
Bolezni mišično-skeletnega						artralgija



1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sistema in vezivnega tkiva						
Motnje reprodukcije in dojk				reverzibilne motnje libida		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			bolečina v prsih, edemi, povečanje telesne mase			

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### Toksičnost

7,5 g odmerek je pri odraslem človeku povzročil smrtno zastrupitev. 100 mg odmerek pri 5-letnem otroku ni povzročil simptomov po izpiranju želodca. Pri 450 mg odmerku pri 12-letnem otroku in 1,4 g odmerku pri odraslem je prišlo do zmerne zastrupitve, pri 2,5 g odmerku pri odraslem do resne zastrupitve in pri 7,5 g odmerku pri odraslem do zelo resne zastrupitve.

##### Simptomi

Najpomembnejši so kardiovaskularni simptomi, vendar lahko v nekaterih primerih, predvsem pri otrocih in mladostnikih, prevladujejo simptomi na osrednjem živčevju in depresija dihanja: bradikardija, atrioventrikularni blok I.–III. stopnje, podaljšanje intervala QT (izjemni primeri), asistolija, hipotenzija, slaba periferna perfuzija, popuščanje srca, kardiogeni šok, depresija dihanja, apneja. Drugi simptomi: utrujenost, zmedenost, nezavest, droben tremor, krči, potenje, parestezije, bronhospazem, navzea, bruhanje, morebiti krč požiralnika, hipoglikemija (zlasti pri otrocih) ali hiperglikemija, hiperkaliemija, učinek na ledvice in prehoden miastenični sindrom. Bolnikovo stanje lahko poslabša sočasno zaužitje alkohola, antihipertenzivnih zdravil, kinidina ali barbituratov. Prvi znaki prevelikega odmerjanja se pokažejo 20 minut do 2 uri po zaužitju.

##### Ukrepanje

Potrebna je oskrba v ustanovi, kjer so omogočeni ustrezni podporni ukrepi, spremljanje in nadzor. Če je to upravičeno, je mogoče izpiranje želodca in/ali dajanje aktivnega oglja.

Bradikardijo in motnje prevajanja zdravimo z atropinom, zdravili, ki spodbujajo adrenergične receptorje, ali srčnim spodbujevalnikom.

Hipotenzijo, akutno odpoved srca in šok je treba zdraviti z ustreznim povečanjem volumna, dajanjem glukagona (po potrebi mu lahko sledi intravenska infuzija glukagona), intravenskim dajanjem zdravil, ki spodbujajo adrenergične receptorje, kot je dobutamin, in z dodajanjem agonistov adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub> pri vazodilataciji. Razmislimo lahko tudi o uporabi Ca<sup>2+</sup>.

Pri širokem spektru indikacij sta potrebni intubacija in mehanska ventilacija. Možna je tudi uporaba srčnega spodbujevalnika. Pri odpovedi krvnega obtoka zaradi prevelikega odmerjanja bodo morda

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

potrebni večurni ukrepi za oživljanje.  
Običajno se bronhospazem lahko zdravi z bronhodilatatorji.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, oznaka ATC: C07AB02.

Metoprolol je selektiven zaviralec adrenergičnih receptorjev beta<sub>1</sub>, kar pomeni, da zavira receptorje beta<sub>1</sub> v srcu v bistveno manjših odmerkih, kot so potrebni za zavrtje adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> v perifernem ožilju in bronhijih. Selektivnost za metoprolol je odvisna od odmerka, ker pa je največja koncentracija v plazmi pri tej farmacevtski obliki znatno manjša kot pri enakem odmerku, danem v obliki navadnih tablet, je pri farmacevtski obliki s podaljšanim sproščanjem dosežena višja stopnja selektivnosti za adrenergične receptorje beta<sub>1</sub>.

Metoprolol nima spodbujevalnega učinka na adrenergične receptorje beta in ima le majhen učinek na stabilizacijo membrane. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta imajo negativen inotropni in kronotropni učinek.

Zdravljenje z metoprololom zmanjša učinek kateholaminov, povezanih s telesnimi in duševnimi obremenitvami, zmanjša srčno frekvenco ter zniža minutni volumen srca in krvi tlak. V stresnih situacijah, v katerih se sprosti več adrenalina iz nadledvičnih žlez, metoprolol ne prepreči normalne fiziološke razširitve žil. V terapevtskih odmerkih ima metoprolol manjši učinek na krčenje bronhialnih mišic kot neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta. Ta lastnost omogoča zdravljenje bolnikov z bronhialno astmo ali drugimi izrazitimi obstruktivnimi pljučnimi boleznimi z metoprololom v kombinaciji z zdravili, ki spodbujajo adrenergične receptorje beta<sub>2</sub>. Metoprolol vpliva na sproščanje inzulina in presnovo ogljikovih hidratov v manjši meri kot neselektivni zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in ga zato lahko dajemo tudi bolnikom s sladkorno boleznijo. Pri metoprololu je učinek na kardiovaskularno reakcijo pri hipoglikemiji, npr. tahikardijo, manjši kot pri neselektivnih zaviralcih adrenergičnih receptorjev beta, vrnitev krvnega sladkorja na normalno vrednost pa je hitrejša.

Pri hipertenziji metoprolol znatno zniža krvni tlak za več kot 24 ur, tako v ležečem in stoječem položaju kot tudi med vadbo. Na začetku zdravljenja z metoprololom je opaziti žilni upor. Pri dolgotrajnem zdravljenju pa je znižanje krvnega tlaka morda posledica zmanjšanja perifernega žilnega upora in nespremenjenega minutnega volumna srca.

#### *Pediatrična populacija*

V 4-tedenski študiji pri 144 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 16 let) s primarno esencialno hipertenzijo je metoprolol znižal sistolični krvni tlak za 5,2 mmHg pri odmerku 0,2 mg/kg ( $p = 0,145$ ), za 7,7 mmHg pri odmerku 1,0 mg/kg ( $p = 0,027$ ) in za 6,3 mmHg pri odmerku 2,0 mg/kg ( $p = 0,049$ ), največ 200 mg/dan, v primerjavi z 1,9 mmHg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Za znižanje diastoličnega krvnega tlaka so bili ti rezultati 3,1 ( $p = 0,655$ ), 4,9 ( $p = 0,280$ ) in 7,5 ( $p = 0,017$ ) ter 2,1 mmHg pri placebo. Razlik v znižanju krvnega tlaka glede na starost, stopnje Tannerja ali raso niso opazili.

Metoprolol zmanjša tveganje za kardiovaskularno smrt pri moških z zmerno/hudo hipotenzijo. Med zdravljenjem z metoprololom ne pride do motenj v ravnovesju elektrolitov.

#### *Vpliv pri kroničnem srčnem popuščanju*

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študiji preživetja MERIT-HF, ki je zajela 3.991 bolnikov s srčnim popuščanjem (razredi II–IV po NYHA) in z zmanjšanim iztisnim deležem srca ( $\leq 0,40$ ), je metoprolol povečal preživetje in število hospitalizacij. Med dolgotrajnim zdravljenjem pride pri bolnikih do splošnega izboljšanja simptomov (razred NYHA in rezultat na lestvici "Overall Treatment Evaluation").

Poleg tega se je izkazalo, da zdravljenje z metoprololom poveča iztisni delež srca in zmanjša končno sistolično in diastolično prostornino levega prekata.

Pri tahiaritmijah je učinek povečane simpatolitične aktivnosti blokiran, zaradi česar se zmanjša srčna frekvenca, predvsem preko zmanjšane avtomatizacije v celicah ritmovnika, ampak tudi preko podaljšanega časa supraventrikularnega prevajanja. Metoprolol zmanjša tveganje za ponovni infarkt in srčno smrt, zlasti nenadno smrt po miokardnem infarktu.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tablete s podaljšanim sproščanjem Bloxazoc so sestavljene iz mikroenkapsuliranih zrnec metoprololijevega sukcinata; vsako zrnce je samostojna skladiščna enota. Vsako zrnce je obloženo s polimerno membrano, ki nadzoruje hitrost sproščanja zdravila. Tableta se v stiku s tekočino hitro razgradi, pri tem pa se zrnca razpršijo po veliki površini v prebavilih. Sproščanje ni odvisno od vrednosti pH tekočine v okolici; traja 20 ur in ima ves čas skoraj konstantno hitrost. Farmacevtska oblika omogoča enakomerno koncentracijo v plazmi in učinek, ki traja več kot 24 ur.

Metoprolol se po peroralni uporabi popolnoma absorbira; absorpcija poteka v vseh delih prebavil, tudi v debelem črevesju (kolonu). Biološka uporabnost zdravila Bloxazoc je 30–40 %. Metoprolol se presnavlja v jetrih, predvsem preko CYP2D6. Znani so trije glavni presnovki, toda nobeden nima klinično pomembnega zaviralnega učinka na adrenergične receptorje beta. Do približno 5 % metoprolola se izloči v nespremenjeni obliki preko ledvic, preostanek pa se ga izloči v obliki presnovkov.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetični profil metoprolola pri pediatričnih hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 17 let, je podoben farmakokinetiki, ki je bila predhodno opisana pri odraslih. Navidezni peroralni očistek (CL/F) metoprolola narašča linearno s telesno maso.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg podatkov, navedenih v drugih poglavjih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, drugih pomembnih predkliničnih podatkov ni.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid  
mikrokristalna celuloza  
hipromeloza  
natrijev lavrilsulfat  
polisorbat 80  
glicerol  
hidroksipropilceluloza  
etilceluloza  
natrijev stearilfumarat

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Filmska obloga:

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
propilenglikol

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (PVC/PE/PVDC-folija – Al-folija): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 tablet, v škatli.

Vsebnik za tablete iz polietilena (HDPE) s polipropilensko zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo, v škatli:

- 250 tablet (25 mg, 50 mg in 100 mg),
- 100 tablet (200 mg).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02136/001-048

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. 4. 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 7. 2020

PI_Text007530_4	- Updated:	Page 12 of 13
JAZMP-IB/006/G-9.10.2021		

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

9. 10. 2021