

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,

### 1. NAZIV LIJEKA

Bloxazoc 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Bloxazoc 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Bloxazoc 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Bloxazoc 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 23,75 mg metoprololsukcinata što odgovara 25 mg metoprololtartarata.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 47,5 mg metoprololsukcinata što odgovara 50 mg metoprololtartarata.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 95 mg metoprololsukcinata što odgovara 100 mg metoprololtartarata.

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 190 mg metoprololsukcinata što odgovara 200 mg metoprololtartarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

25 mg: bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani tablete (dimenzija 8,5 mm x 4,5 mm). Na jednoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka C, a na drugoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka 1.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

50 mg: bijele do gotovo bijele, ovalne, blago bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani tablete (dimenzija 10,5 mm x 5,5 mm). Na jednoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka C, a na drugoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka 2.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

100 mg: bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s razdjelnim urezom na jednoj strani tablete (dimenzija 13 mm x 8 mm). Na jednoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka C, a na drugoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka 3.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

200 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, filmom obložene tablete oblika kapsule s razdjelnim urezom na obje strane tablete (dimenzija 19 mm x 8 mm). Na jednoj strani tablete na jednoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka C, a na drugoj strani razdjelnog ureza je utisnuta oznaka 4.

Razdjelni urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Odrasli

- Hipertenzija.
- Angina pektoris.
- Srčane aritmije, posebno uključujući supraventrikularnu tahikardiju, smanjenje frekvencije ventrikula u fibrilaciji atrijske i ventrikularnim ekstrasistolama.
- Funkcionalni poremećaji srca s palpitacijama.
- Prevencija srčane smrti i ponovnog infarkta nakon akutne faze infarkta miokarda.
- Profilaksa migrene.
- Stabilno simptomatsko kronično zatajenje srca s narušenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

#### Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 18 godina

- Liječenje hipertenzije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Bloxazoc tablete s produljenim oslobađanjem uzimaju se jednom dnevno, po mogućnosti ujutro. Bloxazoc tableta od 25 mg se može razdijeliti na jednake doze. Bloxazoc tableta od 50 mg, 100 mg i 200 mg može se prepoloviti radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Bloxazoc tablete (ili razdijeljene polovice) se ne smiju žvakati ili mrviti. Tabletu treba progutati s najmanje pola čaše tekućine.

Istodobno uzimanje hrane ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Doziranje se mora prilagoditi pojedinom bolesniku, kako bi se izbjegla bradikardija. Pri tome treba slijediti dolje navedene smjernice.

#### *Hipertenzija:*

47,5-95 mg metoprololsukcinata (50-100 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

U bolesnika koji ne odgovaraju na dozu od 95 mg metoprololsukcinata (100 mg metoprololtartarata), dozu se može kombinirati s drugim lijekovima za liječenje hipertenzije, najbolje diureticima i kalcijevim antagonistima dihidropiridinskog tipa ili povećati na 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

#### *Angina pektoris:*

95-190 mg metoprololsukcinata (100-200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

U slučaju potrebe, doza se može kombinirati s nitratima.

#### *Srčane aritmije:*

95-190 mg metoprololsukcinata (100-200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

#### *Funkcionalni poremećaji srca s palpitacijama:*

95 mg metoprololsukcinata (100 mg metoprololtartarata) jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati na 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

#### *Preventivno liječenje nakon infarkta miokarda:*

Kao doza održavanja, 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) se daje jednom dnevno.

#### *Profilaksa migrene:*

95-190 mg metoprololsukcinata (100-200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

*Dodatak liječenju ACE inhibitorima, diureticima i eventualno digitalisu, u bolesnika sa stabilnim simptomatskim zatajenjem srca:*

Bolesnici trebaju imati stabilno kronično zatajenje srca, bez akutnih dekompenzacija tijekom posljednjih 6 tjedana te osnovnu terapiju koja je u biti ostala nepromijenjena tijekom posljednja 2 tjedna.

Liječenje zatajenja srca beta-blokatorima može katkad izazvati privremenu egzacerbaciju kliničke slike. U nekim je slučajevima moguće nastaviti s terapijom ili smanjiti dozu, a u nekim može biti potrebno prekinuti liječenje. Uvođenje liječenja lijekom Bloxazoc u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) smije započeti samo liječnik specijaliziran za liječenje zatajenja srca (vidjeti dio 4.4).

*Doziranje u bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca, funkcionalna klasa II:*

Preporučena početna doza tijekom prva dva tjedna iznosi 23,75 mg metoprololsukcinata (25 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

Nakon dva tjedna doza se može povećati na 47,5 mg metoprololsukcinata (50 mg metoprololtartarata) jednom dnevno te se dalje može udvostručavati svaki drugi tjedan. Za dugotrajno liječenje ciljna doza iznosi 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) jednom dnevno.

*Doziranje u bolesnika sa stabilnim zatajenjem srca, funkcionalne klase III-IV:*

Preporučena početna doza iznosi 11,88 mg metoprololsukcinata (12,5 mg metoprololtartarata) (polovica tablete od 23,75 mg metoprololsukcinata/25 mg metoprololtartarata) jednom dnevno. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno, a bolesnike je potrebno pomno nadzirati tijekom povećanja doze jer se simptomi zatajenja srca u nekih bolesnika mogu pogoršati. Nakon 1 do 2 tjedna doza se može povećati na 23,75 mg metoprololsukcinata (25 mg metoprololtartarata) jednom dnevno. Tada se, nakon 2 tjedna, doza može povećati na 47,5 mg metoprololsukcinata (50 mg metoprololtartarata) jednom dnevno. Bolesnicima koji dobro podnose veću dozu, doza se može udvostručavati svaki drugi tjedan do najveće dopuštene doze od 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) dnevno.

U slučajevima hipotenzije i/ili bradikardije može biti potrebno smanjiti lijekove koje bolesnik istodobno uzima ili smanjiti dozu lijeka Bloxazoc. Početna hipotenzija ne mora nužno značiti da bolesnik neće podnositi dozu lijeka Bloxazoc tijekom dugotrajnoga liječenja, ali se doza lijeka ne smije povećavati dok se stanje ne stabilizira. Između ostaloga, može biti potreban pojačani nadzor bubrežne funkcije.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Funkcija bubrega neznatno utječe na brzinu eliminacije stoga prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre

Jednaka doza lijeka Bloxazoc obično se daje bolesnicima koji boluju od ciroze jetre kao i onima s normalnom funkcijom jetre. Samo u slučajevima kad postoje znaci vrlo teško oštećene funkcije jetre (npr. operirani bolesnici sa šantom), treba razmotriti smanjenje doze.

#### Stariji

Nije potrebna prilagodba doze.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Bloxazoc u liječenju djece i adolescenata za druge terapijske indikacije osim hipertenzije nisu potvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Preporučena početna doza u hipertenzivnih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih iznosi 0,48 mg/kg metoprololsukcinata (0,5 mg/kg metoprololtartarata) jedanput dnevno. Konačna doza koja se daje u miligramima bi morala biti najbliža aproksimacija izračunate doze u mg/kg. U bolesnika u kojih izostane odgovor na dozu od 0,48 mg/kg metoprololsukcinata, doza se može povećati do 0,95 mg/kg metoprololsukcinata (1,0 mg/kg metoprololtartarata), ne prelazeći 47,5 mg metoprololsukcinata

(50 mg metoprololtartarata). U bolesnika u kojih izostane odgovor na dozu od 0,95 mg/kg metoprololsukcinata, doza se može povećati do maksimalno 1,9 mg/kg metoprololsukcinata (2,0 mg/kg metoprololtartarata). Za doze veće od 190 mg metoprololsukcinata (200 mg metoprololtartarata) jedanput dnevno nisu provedena ispitivanja u djece i adolescenata. Djelotvornost i sigurnost primjene u djece mlađe od 6 godina nije ispitivana. Stoga se metoprololsukcinat ne preporučuje za djecu u toj dobnoj skupini.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na ostale beta-blokatore ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s nestabilnim, nekompensiranim zatajenjem srca (plućni edem, hipoperfuzija ili hipotenzija) te bolesnici kontinuirano ili intermitentno liječeni lijekovima koji agonističkim djelovanjem na beta-receptore ostvaruju inotropni učinak.
- Simptomatska bradikardija ili hipotenzija. Metoprolol se ne smije davati bolesnicima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda i srčanom frekvencijom < 45 u minuti, PQ interval > 0,24 sek. ili sistolički krvni tlak < 100 mmHg.
- Kada je indikacija za primjenu lijeka zatajenje srca, bolesnike s vrijednostima krvnog tlaka u ponovljenom mjerenju ispod 100 mmHg u ležećem položaju treba ponovno pregledati prije uvođenja terapije.
- Kardiogeni šok.
- AV-blok drugog i trećeg stupnja.
- Sindrom bolesnoga sinusnog čvora (ako nije ugrađen trajan elektrostimulator srca).
- Teška bolest perifernih arterija s prijetjećom gangrenom.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Verapamil se ne smije primjenjivati intravenski u bolesnika koji se liječe beta-blokatorima.

Metoprolol može pogoršati simptome cirkulatornih poremećaja perifernih arterija, npr. intermitentnu klaudikaciju, simptome ozbiljno oštećene funkcije bubrega, teškog akutnog stanja s metaboličkom acidozom te uz istodobno liječenje s digitalisom.

Zbog kontrakcije koronarnih žila posredovane alfa-receptorima, u bolesnika s Prinzmetalovom anginom može se povećati učestalost i jačina napadaja angine. Stoga se tim bolesnicima ne smiju davati neselektivni beta-blokatori. Selektivni blokatori beta<sub>1</sub>-receptora moraju se davati s oprezom.

U bolesnika s bronhalnom astmom ili drugim kroničnim opstruktivnim bolestima pluća, istodobno se mora primjenjivati primjerena bronhodilatacijska terapija. Možda će trebati povećati dozu beta<sub>2</sub>-stimulatora.

Tijekom liječenja lijekom Bloxazoc manja je opasnost od interferiranja s metabolizmom ugljikohidrata ili od prikriivanja hipoglikemije nego što je to kod neselektivnih beta-blokatora.

Vrlo rijetko se mogu pogoršati otprije postojeći poremećaji AV provođenja umjerenoga stupnja (što može dovesti do AV bloka).

Liječenje s beta-blokatorima može otežati liječenje anafilaktičke reakcije. Primjenom uobičajene doze adrenalina ne dobiju se uvijek očekivani terapijski učinci. Kad se Bloxazoc daje bolesniku s feokromocitomom, treba razmotriti liječenje alfa-blokatorom.

Postoje ograničeni podaci o djelotvornosti i sigurnosti iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika s teškim stabilnim simptomatskim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV). Liječenje zatajenja srca u tih bolesnika smije uvesti samo liječnik specijalist s posebnim iskustvom u tom području (vidjeti dio 4.2).

Studija na čijim se rezultatima zasniva indikacija za davanje lijeka u srčanome zatajivanju nije

uključivala bolesnike sa simptomatskim zatajenjem srca povezanim s akutnim infarktom miokarda i nestabilnom anginom pectoris. Stoga nisu zabilježeni podaci o djelotvornosti/sigurnosti prilikom liječenja akutnoga infarkta miokarda povezanog s navedenim stanjima. Kontraindicirana je primjena metoprolola u bolesnika s nestabilnim, nekompenziranim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3).

Nagli prestanak uzimanja beta-blokatora, posebno u visoko rizičnih bolesnika, je opasan i može dovesti do pogoršanja kroničnog zatajenja srca te povećati rizik od infarkta miokarda i iznenadne smrti. Prestanak primjene lijeka Bloxazoc, ako je moguće, mora se provesti postupno, tijekom najmanje dva tjedna, prilikom čega se doza smanjuje za pola u svakom koraku sve do konačne doze u obliku polovice tablete od 23,75 mg metoprololsukcinata (25 mg metoprololtartarata). Konačna doza se mora primjenjivati barem četiri dana prije potpunog prestanka primjene lijeka. U slučaju pojave bilo kakvih simptoma, preporučuje se još sporije provođenje prekida terapije lijeka.

Prije kirurškoga zahvata anesteziologa treba obavijestiti da bolesnik uzima Bloxazoc. Ne preporučuje se prestanak primjene beta-blokatora u bolesnika koji ima kirurški zahvat. Treba izbjegavati akutno uvođenje visoke doze metoprolola u bolesnika koji imaju nekardiološki kirurški zahvat, s obzirom da se u bolesnika s kardiovaskularnim rizičnim faktorima mogu pojaviti bradikardija, hipotenzija i moždani udar uključujući smrtni ishod.

#### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metoprolol je CYP2D6-supstrat. Lijekovi koji inhibiraju CYP2D6 mogu utjecati na koncentraciju metoprolola u plazmi. Primjeri lijekova koji inhibiraju CYP2D6 su kinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, celekoksib, propafenon i difenhidramin. Pri započinjanju terapije navedenim lijekovima možda će biti potrebno smanjiti dozu lijeka Bloxazoc u bolesnika koji ga uzimaju.

*Sljedeće kombinacije treba izbjegavati pri primjeni lijeka Bloxazoc:*

*Derivati barbiturne kiseline:* Barbiturati (ispitan pentobarbital) enzimski induciraju metabolizam metoprolola.

*Propafenon:* Nakon primjene propafenona u četiri bolesnika liječena metoprololom, koncentracija metoprolola u plazmi porasla je od 2 do 5 puta, a dva su bolesnika imala nuspojave tipične za metoprolol. Interakcija je potvrđena u 8 zdravih dobrovoljaca. Interakcija se vjerojatno može objasniti činjenicom da propafenon, slično kinidinu, inhibira metabolizam metoprolola preko citokroma P450 2D6. Navedena kombinacija je teško primjenjiva kako i propafenon ima svojstvo blokiranja beta-receptora.

*Verapamil:* U kombinaciji s lijekovima koji blokiraju beta-receptore (opisano za atenolol, propranolol i pindolol) verapamil može izazvati bradikardiju i sniženje krvnoga tlaka. Verapamil i beta-blokatori imaju dodatni inhibitorni učinak na AV-provodljivost i funkciju sinusnoga čvora.

*Sljedeće kombinacije s lijekom Bloxazoc mogu zahtijevati prilagodbu doziranja:*

*Amiodaron:* Jedan prikaz slučaja sugerira da se u bolesnika koji uzimaju amiodaron može razviti izrazita sinusna bradikardija ako se istodobno liječe metoprololom. Amiodaron ima iznimno dugo poluvrijeme (oko 50 dana), što ukazuje na to da do interakcija može doći dugo vremena nakon prestanka uzimanja lijeka.

*Antiaritmici I. skupine:* Antiaritmici I. skupine i beta-blokatori imaju dodatni negativni inotropni učinak koji može rezultirati ozbiljnijim hemodinamičkim nuspojavama u bolesnika s oštećenom funkcijom lijeve klijetke. Tu kombinaciju treba izbjegavati i kod sindroma bolesnog sinusnog čvora te kod patološke AV-provodljivosti. Interakcija je najbolje zabilježena za dizopiramid.

*Nesteroidni protuupalni/antireumatski lijekovi (NSAIL):* Pokazalo se da nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju suprotno antihipertenzivnom učinku beta-blokatora. Primarno je provedeno ispitivanje s indometacinom. Do navedene interakcije vjerojatno ne dolazi sa sulindakom. Provedeno je i negativno interakcijsko ispitivanje s diklofenakom.

*Glikozidi digitalisa:* Glikozidi digitalisa u kombinaciji s beta-blokatorima mogu povećati vrijeme AV provođenja te uzrokovati bradikardiju.

*Difenhidramin:* Difenhidramin 2,5 puta smanjuje klirens metoprolola u alfa-hidroksimetoprolol putem CYP 2D6 u osoba s brzom hidroksilacijom. Učinak metoprolola je pojačan.

*Diltiazem:* Diltiazem i blokatori beta-receptora imaju dodatni inhibitorni učinak na AV provođenje i funkciju sinusnoga čvora. Izrazita bradikardija primijećena je (prikazi slučajeva) za vrijeme kombiniranoga liječenja s diltiazemom.

*Epinefrin:* Postoji desetak izvješća o bolesnicima koji su se liječili neselektivnim blokatorima beta-receptora (uključujući pindolol i propranolol) i pri tome razvili izrazitu hipertenziju i bradikardiju nakon primjene epinefrina (adrenalina). Navedena klinička zapažanja su potvrđena u ispitivanjima u zdravih dobrovoljaca. To također ukazuje da bi epinefrin, primijenjen u lokalnoj anesteziji, mogao izazvati takve reakcije nakon intravazalne primjene. Rizik je vjerojatno manji s kardioselektivnim beta-blokatorima.

*Fenilpropanolamin:* Fenilpropanolamin (norefedrin) u jednokratnoj dozi od 50 mg može u zdravih dobrovoljaca povisiti dijastolički krvni tlak do patoloških vrijednosti. Propranolol općenito suzbija povišenje krvnoga tlaka koji izaziva fenilpropanolamin. Beta-blokatori mogu, međutim, izazvati paradoksalne hipertenzivne reakcije u bolesnika koji uzimaju velike doze fenilpropanolamina. U nekoliko slučajeva su opisane hipertenzivne krize tijekom monoterapije fenilpropanolaminom.

*Kinidin:* Kinidin inhibira metabolizam metoprolola u osoba s brzom hidroksilacijom (više od 90% u Šveđana), što kao posljedicu uzrokuje izrazito povišenje plazmatskih vrijednosti i povećanu beta blokadu. Do odgovarajuće interakcije može doći s ostalim beta-blokatorima koji se metaboliziraju putem istoga enzima (citokrom P450 2D6).

*Klonidin:* Beta-blokatori mogu pojačati hipertenzivnu reakciju do koje dolazi nakon nagloga prekida uzimanja klonidina. U slučaju da se namjerava prekinuti istodobno liječenje s klonidinom, beta-blokator treba prestati uzimati nekoliko dana prije klonidina.

*Rifampicin:* Rifampicin može inducirati metabolizam metoprolola što može rezultirati sniženjem plazmatskih vrijednosti.

Bolesnici koji istodobno uzimaju druge beta-blokatore (npr. kapi za oči) ili inhibitore MAO moraju biti pod strogim nadzorom. U bolesnika koji se liječe beta blokatorima, inhalacijski anestetici povećavaju kardiodepresijski učinak. Bolesnicima koji uzimaju beta-blokatore možda će biti potrebno prilagoditi doziranje oralnih antidijabetika. Koncentracija metoprolola u plazmi može se povećati prilikom istodobne primjene cimetidina ili hidralazina.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Bloxazoc se ne smije uzimati tijekom trudnoće i dojenja osim ako se njegova primjena ne smatra neophodnom. Općenito beta-blokatori reduciraju placentalnu perfuziju koja je povezana sa zaostajanjem u rastu, intrauterinom smrću, pobačajem i preuranjenim porodom. Stoga se savjetuje u trudnica liječenih metoprololom izvršiti odgovarajuće praćenje majke i fetusa. Beta blokatori mogu izazvati bradikardiju u fetusa i novorođenčeta. Na to treba obratiti pažnju kad se ti lijekovi propisuju u zadnjem tromjesečju i prije poroda.



Bloxazoc se postupno mora prestati uzimati 48-72 sata prije planiranoga poroda. Ako to nije moguće, novorođenče treba nadzirati 48-72 sata nakon poroda kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi blokade beta-receptora (npr. komplikacije na srcu i plućima).

#### Dojenje

Koncentracija metoprolola u majčinome mlijeku otprilike je tri puta veća od koncentracije u plazmi majke. Pri terapijskim dozama, rizik od štetnih događaja u dojenčeta čini se malim. Dojenče svejedno treba nadzirati kako bi se uočili mogući znakovi blokade beta-receptora.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Prilikom obavljanja poslova koji zahtijevaju strogu pozornost, poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, treba uzeti u obzir da se tijekom uzimanja lijeka Bloxazoc mogu javiti omaglica i umor.

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave se javljaju u približno 10% bolesnika te su obično ovisne o dozi. Nuspojave povezane s metoprololom su niže navedene prema organskoj klasifikaciji te učestalosti. Učestalost nuspojava rangirana je u skladu s učestalosti prema MedDRA-i:

- Vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				trombocitopenija		
Psihijatrijski poremećaji			depresija, noćne more, poremećaji spavanja	oštećenje pamćenja, konfuzija, halucinacije, nervoza, anksioznost		oštećena sposobnost koncentracije
Poremećaji živčanog sustava	umor	omaglica, glavobolja	parestezija	poremećaji okusa		grčevi u mišićima
Poremećaji oka				poremećaji vida, suhe i/ili iritirane oči		simptomi slični konjuktivitisu
Poremećaji uha i labirinta				tinitus		
Srčani poremećaji		hladnoća u perifernim dijelovima ekstremiteta, bradikardija, palpitacije	prolazno pogoršanje srčanog zatajenja, kardiogeni šok u bolesnika s	produljeno vrijeme AV-provođenja, srčane aritmije		gangrena u bolesnika s teškim perifernim krvožilnim poremećajima

			akutnim infarktom miokarda			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kratkoća daha tijekom fizičke aktivnosti	bronhospazam u bolesnika s bronhalnom astmom ili astmatičnim problemima			rinitis
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, abdominalna bol, povraćanje, proljev, konstipacija				suha usta
Poremećaji jetre i žuči				povećane vrijednosti transaminaza		hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			reakcije preosjetljivosti na koži	pogoršanje psorijaze, fotosenzibilne reakcije, hiperhidroza, gubitak kose		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						artralgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				reverzibilna disfunkcija libida		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			bol u prsištu, edem, povećanje tjelesne težine			

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9 Predoziranje**

##### Toksičnost

7,5 g metoprolola je u odrasle osobe izazvalo letalnu intoksikaciju. U 5-godišnjaka nakon uzimanja 100 mg metoprolola nisu zabilježeni simptomi nakon ispiranja želuca. Simptomi umjerene intoksikacije zabilježeni su nakon primjene 450 mg u 12-godišnjaka te nakon primjene 1,4 g u odrasle osobe. U odrasle je osobe 2,5 g izazvalo ozbiljnu intoksikaciju, a 7,5 g vrlo ozbiljnu intoksikaciju.

##### Simptomi

Kardiovaskularni simptomi su najvažniji, ali u nekim slučajevima, posebno u djece i adolescenata, mogu dominirati simptomi središnjeg živčanog sustava i respiratorne depresije: Bradikardija, AV-blok I-III stupnja, produljenje QT intervala (iznimni slučajevi), asistola, hipotenzija, loša periferna perfuzija, srčana insuficijencija, kardiogeni šok, respiratorna depresija, apneja. Ostalo: umor,



konfuzija, nesvijest, fini tremor, grčevi, znojenje, parestezije, bronhospazam, mučnina, povraćanje, moguće spazam jednjaka, hipoglikemija (osobito u djece) ili hiperglikemija, hiperkalemija, učinci na bubrege te prolazni miastenični sindrom. Istodobno uzimanje alkohola, antihipertenziva, kinidina ili barbiturata može pogoršati stanje bolesnika. Prvi znakovi predoziranja pojavljuju se 20 minuta do 2 sata nakon uzimanja lijeka.

#### Liječenje predoziranja

Liječenje treba provesti u ustanovi koja može pružiti odgovarajuće potrebne mjere, praćenje i nadzor. Ako je opravdano, primjenjuje se ispiranje želuca i/ili aktivni ugljen.

Atropin, adreno-stimulirajući lijekovi ili elektrostimulator srca se primjenjuju za liječenje bradikardije i poremećaja provodljivosti.

Hipotenziju, akutno zatajenje srca i šok treba liječiti prikladnom volumnom ekspanzijom, injekcijom glukagona (ako je potrebno, nakon toga primijeniti intravensku infuziju glukagona), intravenskom primjenom adrenostimulirajućih lijekova poput dobutamina, zajedno s lijekovima agonistima  $\alpha_1$ -receptora dodanih u slučaju vazodilatacije. Treba također razmotriti intravensku primjenu  $Ca^{2+}$ .

Indikacija za intubaciju i primjenu respiratora trebala bi biti vrlo široka. Opcija je i elektrostimulator srca. U slučaju cirkulacijskog zastoja povezanog s predoziranjem, mjere oživljavanja može biti potrebno provoditi nekoliko sati.

Bronhospazam se obično može smiriti pomoću bronhodilatatora.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: blokatori beta-receptora, selektivni, ATK oznaka: C07AB02

Metoprolol selektivno blokira beta<sub>1</sub>- receptore, što znači da metoprolol na beta<sub>1</sub>-receptore srca djeluje u manjim dozama od doza koje djeluju na beta<sub>2</sub>- receptore perifernih krvnih žila i bronha. Selektivnost metoprolola ovisi o dozi. Budući da je vršna koncentracija u plazmi ovog farmaceutskog oblika značajno niža nego ista doza u obliku običnih tableta, veći se stupanj selektivnosti spram beta-<sub>1</sub> receptora postiže s dozom u obliku tableta s produljenim oslobađanjem.

Metoprolol nema beta- stimulirajućih učinaka i ima maleni stimulativni membranski učinak. Blokatori beta- receptora imaju negativni inotropni i kronotropni učinak.

Terapija metoprololom smanjuje učinak katekolamina povezan s fizičkim i psihičkim naporom i time smanjuje broj srčanih otkucaja, srčani volumen i krvni tlak. U stresnim situacijama praćenim povećanim oslobađanjem adrenalina iz nadbubrežnih žlijezda, metoprolol ne sprječava normalnu fiziološku vaskularnu dilataciju. U terapijskim dozama, metoprolol ima manji kontraktilni učinak na mišiće bronha nego neselektivni beta-blokatori. To svojstvo omogućuje primjenu metoprolola u kombinaciji sa stimulatorima beta<sub>2</sub>-receptora u bolesnika s bronhalnom astmom ili drugim izrazitim opstruktivnim bolestima pluća. Metoprolol u manjoj mjeri nego neselektivni beta-blokatori utječe na oslobađanje inzulina i metabolizam ugljikohidrata, te ga stoga mogu uzimati i bolesnici sa šećernom bolesti. U hipoglikemiji, metoprolol manje utječe na kardiovaskularnu reakciju tj. tahikardiju), a povratak šećera u krvi na normalnu razinu brži je nego u slučaju neselektivnih blokatora beta-receptora.

U bolesnika s povišenim krvnim tlakom, metoprolol značajno smanjuje krvni tlak tijekom više od 24 sata u ležećem i uspravnom položaju kao i tijekom fizičke aktivnosti. Tijekom liječenja metoprololom inicijalno je primijećen porast perifernog vaskularnog otpora. U dugotrajnom liječenju, međutim, razlozi za postignuto sniženje krvnog tlaka mogu biti smanjeni periferni vaskularni otpor i nepromijenjeni minutni volumen srca.

U muškaraca s umjerenom/teškom hipertenzijom metoprolol smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti. Ne utječe na ravnotežu elektrolita.

### *Pedijatrijska populacija*

U 144 pedijatrijska bolesnika (u dobi od 6 do 16 godina) s primarnom esencijalnom hipertenzijom, 4-tjedna studija je pokazala da metoprolol snižava sistolički krvni tlak za 5,2 mmHg s 0,2 mg/kg ( $p=0,145$ ), za 7,7 mmHg s 1,0 mg/kg ( $p=0,027$ ), i za 6,3 mmHg s 2,0 mg/kg ( $p=0,049$ ) s maksimalnom dnevnom dozom od 200 mg u usporedbi s 1,9 mmHg na placebo. Za dijastolički krvni tlak, odgovarajuće smanjenje je bilo 3,1 ( $p=0,655$ ), 4,9 ( $p=0,280$ ), 7,5 ( $p=0,017$ ) i 2,1 mmHg. Nisu uočene vidljive razlike u snižavanju krvnog tlaka temeljene na dobi, Tannerovom stupnju ili rasi.

### *Učinak u kroničnom zatajenju srca*

U studiji preživljavanja MERIT-HF koja je uključivala 3991 bolesnika sa zatajenjem srca (NYHA II-IV) i smanjenom ejijskom frakcijom lijevog srca ( $\leq 0,40$ ), pokazalo se da metoprolol povećava preživljavanje i smanjuje broj hospitalizacija. Tijekom dugoročnog liječenja bolesnici su osjećali opće poboljšanje simptoma (prema ljestvici New York Heart Association i bodovima sveukupne ocjene liječenja).

Pokazalo se, osim toga, da metoprolol povećava ejijsku frakciju i smanjuje volumen lijeve klijetke na kraju sistole i na kraju dijastole.

Smanjenjem automatizacije u stanicama srčanog predvodnika, ali i produljenjem vremena supraventrikularnoga provođenja, kod tahiaritmija se blokira povećana simpatska aktivnost što smanjuje srčanu frekvenciju. Metoprolol smanjuje rizik od ponovnoga infarkta i od srčane smrti, osobito od iznenadne smrti nakon infarkta miokarda.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Bloxazoc tablete s produljenim oslobađanjem sastoje se od mikrokapsuliranih zrnaca metoprololsukcinata, a svako zrnce je zasebna depo jedinica. Svako zrnce obloženo je polimernom membranom koja kontrolira brzinu oslobađanja lijeka. Tableta se brzo raspada u dodiru s tekućinom, a zrnca se rasprostru po velikoj površini gastrointestinalnog trakta. Oslobađanje ne ovisi o pH okolne tekućine i odvija se gotovo konstantnom brzinom tijekom 20 sati. Oblik doze osigurava jednoliku koncentraciju u plazmi i učinak tijekom više od 24 sata.

Apsorpcija je potpuna nakon oralne primjene, a djelatna tvar apsorbira se u cijelome gastrointestinalnome traktu te u debelome crijevu. Bioraspoloživost lijeka Bloxazoc iznosi 30-40%. Metoprolol se metabolizira u jetri, uglavnom s pomoću CYP2D6. Identificirana su tri glavna metabolita, iako ni jedan nema beta-blokirajući učinak od kliničke važnosti. Približno 5% metoprolola izlučuje se nepromijenjeno preko bubrega, a ostatak u obliku metabolita.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika metoprolola u pedijatrijskih bolesnika s hipertenzijom u dobi od 6-17 godina slična je prethodno opisanoj farmakokinetici u odraslih. Prividni klirens metoprolola primijenjenog na usta povećava se linearno s tjelesnom težinom.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema drugih važnih nekliničkih podataka od onih već spomenutih u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

celuloza, mikrokristalična  
hipromeloza  
natrijev laurilsulfat  
polisorbat 80  
glicerol  
hidroksipropilceluloza  
etilceluloza  
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
propilenglikol

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC/PE/PVDC folija - Al folija): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tableta, u kutiji.

Polietilenski (HDPE) spremnik za tablete sa sigurnosnim polipropilenskim (PP) zatvaračem, u kutiji:

- 250 tableta (25 mg, 50 mg i 100 mg).
- 100 tableta (200 mg).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bloxazoc 25 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-302226345

Bloxazoc 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-291112562

Bloxazoc 100 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-890882627

Bloxazoc 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-288232539

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. studenoga 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 03. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09. listopada 2021.