

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bloxazoc 25 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Bloxazoc 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Bloxazoc 100 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Bloxazoc 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metoprololi succinas 23,75 mg, což odpovídá metoprololi tartras 25 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metoprololi succinas 47,5 mg, což odpovídá metoprololi tartras 50 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metoprololi succinas 95 mg, což odpovídá metoprololi tartras 100 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metoprololi succinas 190 mg, což odpovídá metoprololi tartras 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

25 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně tablety (s rozměry 8,5 mm x 4,5 mm). Na jedné straně od půlicí rýhy je vyražena značka „C“, na druhé straně od půlicí rýhy je vyražena značka „1“.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

50 mg: bílé až téměř bílé, oválné, mírně bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně tablety (s rozměry 10,5 mm x 5,5 mm). Na jedné straně od půlicí rýhy je vyražena značka „C“, na druhé straně od půlicí rýhy je vyražena značka „2“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

100 mg: bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně tablety (s rozměry 13 mm x 8 mm). Na jedné straně od půlicí rýhy je vyražena značka „C“, na druhé straně od půlicí rýhy je vyražena značka „3“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

200 mg: bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky s půlicí rýhou na obou stranách tablety (s rozměry 19 mm x 8 mm). Na jedné straně tablety je na jedné straně od půlicí rýhy vyražena značka „C“, na druhé straně od půlicí rýhy je vyražena značka „4“.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

- Hypertenze.
- Angina pectoris.
- Srdeční arytmie zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii, snížení frekvence komor při fibrilaci síní a při komorových extrasystolách.
- Funkční srdeční poruchy s palpitacemi.
- Prevence srdeční smrti a opětovného infarktu po akutní fázi infarktu myokardu.
- Profylaxe migrény.
- Stabilizované chronické symptomatické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory.

Děti a dospívající ve věku 6–18 let

- Léčba hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Bloxazoc se užívá jednou denně, nejlépe ráno.

Tabletu přípravku Bloxazoc 25 mg lze rozdělit na stejné dávky. Tableta přípravku Bloxazoc 50 mg, 100 mg, 200 mg může být rozpůlena pro snazší polykání, nikoliv však pro rozdělení na stejné dávky.

Tablety přípravku Bloxazoc (nebo rozdělené poloviny) se nemají žvýkat nebo drtit. Mají se spolknout a zapít nejméně polovinou sklenice vody.

Souběžný příjem potravy nemá vliv na biologickou dostupnost.

Dávkování je třeba upravit individuálně, aby se zabránilo bradykardii. Jako vodítka slouží následující doporučení:

Hypertenze:

Jednou denně 47,5 mg až 95 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 50 mg až 100 mg metoprolol-tartarátu).

U pacientů, kteří neodpovídají na 95 mg metoprolol-sukcinátu (100 mg metoprolol-tartarátu), může být dávka kombinována s jinými antihypertenzivy, přednostně s diuretiky a antagonisty vápníku dihydropyridinového typu, nebo může být zvýšena na 190 mg metoprolol-sukcinátu (200 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně.

Angina pectoris:

Jednou denně 95 mg až 190 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 100 mg až 200 mg metoprolol-tartarátu).

Pokud je potřeba, je možné dávku kombinovat s nitráty.

Srdeční arytmie:

Jednou denně 95 mg až 190 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 100 mg až 200 mg metoprolol-tartarátu).

Funkční srdeční poruchy s palpitacemi:

Jednou denně 95 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 100 mg metoprolol-tartarátu). V případě potřeby je možné zvýšit dávku na 190 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 200 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně.

Profylaktická léčba po infarktu myokardu:

Jako udržovací dávka se podává 190 mg metoprolol-sukcinátu (200 mg metoprolol-tartarátu) jednou

denně.

Profylaxe migrény:

Jednou denně 95 mg až 190 mg metoprolol-sukcinátu (což odpovídá 100 mg až 200 mg metoprolol-tartarátu).

Léčba doplňující inhibitory ACE, diuretika a případně digitalis při stabilním symptomatickém srdečním selhání:

Pacienti by měli mít během posledních 6 týdnů stabilní chronické srdeční selhání bez akutního selhání, a v podstatě neměnnou bazální terapii během posledních 2 týdnů.

Léčba srdečního selhání beta-blokátory může někdy způsobit dočasné zhoršení obrazu příznaků. V některých případech je možné pokračovat v léčbě nebo snížit dávku, v jiných případech může být nutné léčbu přerušit. Zahájit léčbu přípravkem Bloxazoc u pacientů s těžkým srdečním selháním (NYHA IV) mají pouze lékaři erudovaní v léčbě srdečního selhání (viz bod 4.4).

Dávkování u pacientů se stabilním srdečním selháním, funkční třída II:

Doporučená počáteční dávka v průběhu prvních dvou týdnů je 23,75 mg metoprolol-sukcinátu (25 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně.

Po prvních dvou týdnech může být dávka zvýšena na 47,5 mg metoprolol-sukcinátu (50 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně a poté může být dávka zdvojnásobena každý druhý týden, a to až na cílovou dávku pro dlouhodobou léčbu 190 mg metoprolol-sukcinátu (200 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně.

Dávkování u pacientů se stabilním srdečním selháním, funkční třída III-IV:

Doporučená počáteční dávka je 11,88 mg metoprolol-sukcinátu (12,5 mg metoprolol-tartarátu) (půl tablety s 23,75 mg metoprolol-sukcinátu/25 mg metoprolol-tartarátu) podávaná jednou denně. Dávka má být individuálně upravena a pacient má být během zvyšování dávky pečlivě sledován, protože u některých pacientů může dojít ke zhoršení příznaků srdečního selhání. Po 1-2 týdnech může být dávka zvýšena na 23,75 mg metoprolol-sukcinátu (25 mg metoprolol-tartarátu) podávaného jednou denně. Po dalších dvou týdnech může být dávka zvýšena na 47,5 mg metoprolol-sukcinátu (50 mg metoprolol-tartarátu) podávaného jednou denně. U těch pacientů, kteří snášejí vyšší dávku, může být dávka zdvojnásobena každý druhý týden, až do maximální dávky 190 mg metoprolol-sukcinátu (200 mg metoprolol-tartarátu) denně.

V případě vývoje hypotenze a/nebo bradykardie může být nezbytné snížit souběžnou medikaci nebo snížit dávku přípravku Bloxazoc. Počáteční hypotenze nemusí nutně znamenat, že tato dávka přípravku Bloxazoc nebude při dlouhodobé léčbě tolerována, ale dávka se nesmí zvýšit, dokud se stav nestabilizuje, a kromě jiného může být nezbytná i zvýšená kontrola funkce ledvin.

Porucha funkce ledvin

Rychlost eliminace je jen nevýznamně ovlivněna funkcí ledvin, a úprava dávky proto není při poruše funkce ledvin nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů trpících jaterní cirhózou se obvykle přípravek Bloxazoc podává ve stejné dávce jako u pacientů s normální funkcí jater. Pouze pokud se objeví známky velmi těžké poruchy funkce jater (např. u pacientů s voperovaným shuntem), je třeba zvážit snížení dávky.

Starší pacienti

Není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Bloxazoc při léčbě dětí a dospívajících v jiné indikaci, než je hypertenze, nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Doporučená počáteční dávka u pacientů s hypertenzí ve věku ≥ 6 let je 0,48 mg/kg metoprolol-sukcinátu (0,5 mg/kg metoprolol-tartarátu) jednou denně. Finální podávaná dávka v miligramech má být nejbližší dostupnou dávkou k dávce vypočtené v mg/kg. Pacientům, kteří neodpovídají na dávku 0,48 mg/kg metoprolol-sukcinátu, může být dávka zvýšena na 0,95 mg/kg metoprolol-sukcinátu (1,0 mg/kg metoprolol-tartarátu), ale ne na více než 47,5 mg metoprolol-sukcinátu (50 mg metoprolol-tartarátu). Pacientům, kteří neodpovídají na dávku 0,95 mg/kg metoprolol-sukcinátu, může být dávka zvýšena na maximální denní dávku 1,9 mg metoprolol-sukcinátu (2,0 mg/kg metoprolol-tartarátu). Dávky vyšší než 190 mg metoprolol-sukcinátu (200 mg metoprolol-tartarátu) jednou denně nebyly u dětí a dospívajících studovány.

Účinnost a bezpečnost použití u dětí < 6 let nebyla studována. Z tohoto důvodu se použití metoprolol-sukcinátu v této věkové skupině nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné beta-blokátory nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s nestabilním, nekompensovaný srdečním selháním (plicní edém, hypoperfuze nebo hypotenze) a pacienti léčení trvale nebo intermitentně pozitivní inotropní terapií působící prostřednictvím agonismu beta-receptorů.
- Symptomatická bradykardie nebo hypotenze. Metoprolol nesmí být podáván pacientům s podezřením na akutní infarkt myokardu a se srdeční frekvencí < 45 tepů/min., PQ intervalem $> 0,24$ sekundy nebo systolickým krevním tlakem < 100 mmHg.
- V indikaci srdečního selhání má být léčba znovu přehodnocena před jejím zahájením u pacientů s opakovaně naměřeným krevním tlakem vleže pod 100 mmHg.
- Kardiogenní šok.
- AV blokáda druhého a třetího stupně.
- Sick-sinus syndrom (pokud není voperován trvalý kardiostimulátor).
- Závažné periferní arteriální onemocnění s hrozící gangrénou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientům, kteří jsou léčení beta-blokátory, nemá být podáván intravenózně verapamil.

Metoprolol může zhoršit příznaky periferní arteriální poruchy krevního oběhu, např. intermitentní klaudikace, příznaky těžké poruchy funkce ledvin, závažných akutních stavů s metabolickou acidózou a souběžnou léčbou digitalisem.

U pacientů s Prinzmetalovou anginou se může zvýšit četnost a rozsah atak anginy pectoris v důsledku kontrakce koronárních cév zprostředkované alfa-receptorem. Z tohoto důvodu nesmí být u těchto pacientů neselektivní beta-blokátory použity. Selektivní blokátory beta₁-receptoru mají být používány s opatrností.

Při léčbě pacientů s bronchiálním astmatem nebo jinými chronickými obstrukčními plicními nemocemi má být souběžně podávána adekvátní bronchodilatační terapie. Může se ukázat jako nutné zvýšit dávku beta₂-sympatomimetik.

V průběhu léčby přípravkem Bloxazoc je riziko ovlivnění metabolismu sacharidů nebo maskování hypoglykemie nižší než u neselektivních beta-blokátorů. Beta-blokátory mohou ještě zvýšit riziko závažné hypoglykemie při současném podávání s deriváty sulfonylurey. Pacienti s diabetem mají být poučeni, aby si pečlivě kontrolovali hladinu glukózy v krvi (viz bod 4.5).

Velmi vzácně se může zhoršit již existující středně těžká porucha AV vedení (může vést až k AV blokadě).

Léčba beta-blokátory může ztížit léčbu anafylaktické reakce. Terapie adrenalinem v normálních

dávkách nemusí vždy dosáhnout očekávaného léčebného účinku. Je-li přípravek Bloxazoc podáván pacientům s feochromocytomem, je třeba zvážit léčbu alfa-blokátorem.

Údaje o účinnosti/bezpečnosti z kontrolovaných klinických studií v případech těžkého stabilního symptomatického srdečního selhání (NYHA třídy IV) jsou omezené. Léčba srdečního selhání u těchto pacientů má tedy být zahájena pouze lékaři, kteří mají v této oblasti speciální zkušenosti a odbornou přípravu (viz bod 4.2).

Pacienti se symptomatickým srdečním selháním ve spojení s akutním infarktem myokardu a nestabilní anginou pectoris byli vyloučeni ze studie, na které je založena indikace srdečního selhání. Účinnost/bezpečnost při léčbě akutního infarktu myokardu ve spojení s těmito stavy tedy nebyla prokázána. Použití při nestabilním, nekompensovaném srdečním selhání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Náhlé ukončení betablokády, zejména u vysoce rizikových pacientů, může být nebezpečné a může zhoršit chronické srdeční selhání, a stejně tak může zvyšovat riziko infarktu myokardu a náhlé smrti. Vysazení přípravku Bloxazoc proto má být, je-li to možné, postupné v průběhu nejméně dvou týdnů. V každém kroku se dávka snižuje na poloviční až do finální dávky, kdy je dávka tablety 23,75 mg metoprolol-sukcinátu (25 mg metoprolol-tartarátu) snížena na polovinu této tablety. Finální dávka má být podávána nejméně čtyři dny před úplným vysazením. Objeví-li se příznaky, doporučuje se pomalejší vysazování.

Před chirurgickým zákrokem má být anesteziolog informován o tom, že pacient užívá přípravek Bloxazoc. Nedoporučuje se přerušovat léčbu beta-blokátorem po dobu operace. Akutní zahájení léčby metoprololem ve vysokých dávkách u pacientů, kteří jsou indikováni k nekardiologickému chirurgickému zákroku, má být vyloučeno, neboť bylo spojeno s bradykardií, hypotenzí a cévní mozkovou příhodou, včetně fatálních případů, u pacientů s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metoprolol je substrátem CYP2D6. Léčivé přípravky, které inhibují CYP2D6, mohou ovlivňovat plazmatickou koncentraci metoprololu. Příklady léčivých přípravků, které inhibují CYP2D6, jsou chinidin, terbinafin, paroxetin, fluoxetin, sertralin, celecoxib, propafenon a difenhydramin. Pokud se u pacientů léčených přípravkem Bloxazoc zahajuje léčba těmito léky, může být nutné snížit dávku přípravku Bloxazoc.

Je třeba se vyhnout následujícím kombinacím s přípravkem Bloxazoc:

Deriváty kyseliny barbiturové: Barbituráty (zkoumáno u pentobarbitalu) indukují metabolismus metoprololu indukcí enzymu.

Propafenon: Při podávání propafenonu čtyřem pacientům léčeným metoprololem se plazmatické koncentrace metoprololu zvýšily 2-5krát a dva pacienti prodělali nežádoucí účinky typické pro metoprolol. Interakce byla potvrzena u osmi zdravých dobrovolníků. Interakci lze pravděpodobně vysvětlit tím, že propafenon, podobně jako chinidin, inhibuje metabolismus metoprololu přes cytochrom P450 2D6. Tuto kombinaci je pravděpodobně obtížné zvládnout, protože propafenon má také vlastnosti blokující beta-receptory.

Verapamil: V kombinaci s léky blokujícími beta-receptor (popsáno pro atenolol, propranolol a pindolol) může verapamil způsobit bradykardii a pokles krevního tlaku. Verapamil a beta-blokátory mají aditivní inhibiční účinky na AV vedení a funkci sinusového uzlu.

Následující kombinace s přípravkem Bloxazoc mohou vyžadovat úpravu dávkování léku:

Amiodaron: Případová zpráva naznačuje, že u pacientů léčených amiodaronem se při souběžné léčbě metoprololem může vyvinout výrazná sinusová bradykardie. Amiodaron má extrémně dlouhý poločas (okolo 50 dní), což znamená, že interakce mohou nastat i dlouhou dobu po vysazení léku.

Antiarytmika, třída I: Antiarytmika třídy I a léky blokující beta-receptor mají aditivní negativní inotropní účinky, které mohou u pacientů s poruchou funkce levé komory vyústit ve vážné nežádoucí hemodynamické účinky. Této kombinaci je třeba se vyhnout také u „sick-sinus syndromu“ a u patologického AV vedení. Interakce je nejlépe zdokumentována pro disopyramid.

Nesteroidní protizánětlivé/antirevmatické léky: Bylo prokázáno, že NSAID-antiflogistika působí proti antihypertenznímu účinku léků blokujících beta-receptor. Primárně byl studován indometacin. Tato interakce se pravděpodobně nevyskytuje se sulindakem. Negativní studie interakcí byla provedena s diklofenakem.

Digitalisové glykosidy: Digitalisové glykosidy ve spojení s beta-blokátory mohou zvýšit dobu atrioventrikulárního vedení a mohou vyvolat bradykardii.

Difenhydramin: Difenhydramin snižuje (2,5krát) clearance metoprololu na alfa-hydroxymetoprolol prostřednictvím CYP 2D6 u rychle hydroxylujících osob. Účinky metoprololu jsou zesíleny.

Diltiazem: Diltiazem a blokátory beta-receptoru mají aditivní inhibiční účinky na AV vedení a funkci sinusového uzlu. V průběhu kombinované léčby s diltiazemem byla pozorována (kazuistiky) výrazná bradykardie.

Epinefrin: Existuje asi deset hlášení o pacientech léčených neselektivními blokátory beta-receptorů (včetně pindololu a propranololu), u kterých se po podání epinefrinu (adrenalinu) vyvinula výrazná hypertenze a bradykardie. Tato klinická pozorování byla potvrzena ve studiích u zdravých dobrovolníků. To také naznačuje, že epinefrin (adrenalin) v lokálních anestetických může vyvolat tyto reakce po intravazálním podání. Riziko je pravděpodobně menší u kardioselektivních blokátorů beta-receptoru.

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) v jednotlivých dávkách 50 mg může u zdravých dobrovolníků zvýšit diastolický krevní tlak až na patologické hodnoty. Propranolol obecně působí proti zvýšení krevního tlaku vyvolaného fenylpropanolaminem. Nicméně blokátory beta-receptoru mohou u pacientů, kteří užívají vysoké dávky fenylpropanolaminu, vyvolat paradoxní hypertenzní reakce. V několika případech byly popsány hypertenzní krize i v průběhu léčby pouze samotným fenylpropanolaminem.

Chinidin: Chinidin inhibuje metabolismus metoprololu u takzvaných rychle hydroxylujících osob (ve Švédsku více než 90 %), což vede k výrazně zvýšeným plazmatickým hladinám a posílené beta-blokádě. Odpovídající interakce se může objevit i u jiných beta-blokátorů, které jsou metabolizovány stejným enzymem (cytochrom P450 2D6).

Klonidin: Hypertenzní reakce při náhlém vysazení klonidinu může být beta-blokátory zesílena. Pokud je třeba souběžnou léčbu klonidinem přerušit, je třeba vysadit beta-blokátor několik dní před klonidinem.

Rifampicin: Rifampicin může indukovat metabolismus metoprololu, což vede ke snížení plazmatických hladin.

Zvýšený lékařský dohled vyžadují pacienti, kteří užívají souběžně jiné beta-blokátory (např. oční kapky) nebo inhibitory MAO. U pacientů léčených blokátory beta-receptoru mohou inhalační

anestetika zvýšit kardiodepresivní účinek. Dávkování perorálních antidiabetik může být u pacientů užívajících beta-blokátory nutné upravit. Současné podávání beta-blokátorů a derivátů sulfonylurey může zvýšit riziko závažné hypoglykémie (viz bod 4.4). Plazmatická koncentrace metoprololu se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány cimetidin nebo hydralazin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Bloxazoc má být během těhotenství a kojení podáván pouze tehdy, je-li jeho použití považováno za nezbytné. Beta-blokátory obecně snižují placentární perfúzi, což bylo spojeno se zpomalením intrauterinního růstu, nitroděložním úmrtím, potratem a předčasným porodem. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. Beta-blokátory mohou u plodu a novorozence způsobit bradykardii. To je třeba zvážit, pokud jsou tyto léky předepsány v posledním trimestru a v souvislosti s porodem.

Léčba přípravkem Bloxazoc má být postupně ukončena 48-72 hodin před předpokládaným termínem porodu. Pokud toto opatření není možné, je nutno pečlivě sledovat novorozence 48-72 hodin po porodu pro známky a příznaky betablokady (např. srdeční a plicní komplikace).

Kojení

Koncentrace metoprololu v lidském mateřském mléku je přibližně třikrát vyšší než koncentrace v plazmě matky. Třebaže riziko škodlivých účinků u kojených dětí po podání terapeutických dávek léčivého přípravku se zdá být malé, mají být kojené děti sledovány z hlediska známek betablokady.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že se při léčbě přípravkem Bloxazoc mohou vyskytnout závratě a únava, je toto třeba brát v úvahu v situacích, kdy je nutné udržení zvýšené pozornosti, např. při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se vyskytují u přibližně 10 % pacientů a obvykle jsou závislé na dávce. Nežádoucí účinky související s metoprololem jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence nežádoucích účinků byla hodnocena podle vyjadřování frekvence podle MedDRA.

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				trombocytopenie		

Psychiatrické poruchy			deprese, noční můry, poruchy spánku	poruchy paměti, zmatenost, halucinace, nervozita, úzkost		zhoršená schopnost koncentrace
Poruchy nervového systému	únava	závrať, bolest hlavy	parestezie	poruchy chuti		svalové křeče
Poruchy oka				poruchy zraku, suché a/nebo podrážděné oči		příznaky podobné konjunktivitidě
Poruchy ucha a labyrintu				tinitus		
Srdeční poruchy		chladná akra končetin, bradykardie, palpitate	přechodné zhoršení srdečního selhání, kardiogenní šok u pacientů s akutním infarktem myokardu	prodloužené AV vedení, srdeční arytmie		gangréna u pacientů se závažnými poruchami periferních cév
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost při fyzické aktivitě	bronchospasmus u pacientů s bronchiálním astmatem nebo astmatické obtíže			rinitida
Gastrointestinální poruchy		nauzea, bolest břicha, zvracení, průjem, zácpa				sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest				zvýšení hladin aminotransferáz		hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hypersenzitivní kožní reakce	zhoršení psoriázy, fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, vypadávání vlasů		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně						artralgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu				reverzibilní porucha libida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			bolest na hrudi, edém, nárůst tělesné hmotnosti			

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Toxicita

U dospělých způsobilo 7,5 g letální intoxikaci. U 5letého dítěte nezpůsobilo 100 mg po výplachu žaludku žádné příznaky. Čtyři sta padesát mg u 12letého dítěte a 1,4 g u dospělého způsobilo středně silnou intoxikaci, 2,5 g u dospělého způsobilo těžkou intoxikaci a 7,5 g u dospělého způsobilo velmi těžkou intoxikaci.

Příznaky

Kardiiovaskulární příznaky jsou nejdůležitější, ale v některých případech, zejména u dětí a dospívajících, mohou dominovat příznaky CNS a respirační deprese: bradykardie, AV blokáda I-III, prodloužení QT intervalu (výjimečné případy), asystolie, hypotenze, špatná periferní perfúze, srdeční insuficience, kardiogenní šok, respirační deprese, apnoe. Další: únava, zmatenost, bezvědomí, lehký třes, křeče, pocení, parestezie, bronchospasmus, nauzea, zvracení, možný jícnový spasmus, hypoglykemie (zejména u dětí) nebo hyperglykemie, hyperkalemie, vliv na ledviny a přechodný myastenický syndrom. Souběžné požití alkoholu, antihypertenziv, chinidinu nebo barbiturátů může zhoršit stav pacienta. První známky předávkování mohou být pozorovány za 20 minut až 2 hodiny po požití.

Léčebná opatření

Léčbu předávkování je nutné vést na pracovišti adekvátně vybaveném pro poskytnutí podpůrných opatření, monitorování a dohled nad pacientem.

Pokud je to vhodné, provede se výplach žaludku a/nebo se podá aktivní uhlí.

K léčbě bradykardie a poruch srdečního vedení by měl být k dispozici atropin, stimulancia adrenergního systému nebo kardiostimulátor.

Hypotenzi, akutní srdeční selhání a šok je nutné léčit podáním vhodných objemových expandérů, podáním glukagonu (pokud je to nezbytné, dalším podáváním glukagonu v infuzi), intravenózním podáním stimulantů adrenergního systému jako je dobutamin, a pokud je přítomna vazodilatace, podáním alfa₁-agonistů. Zváženo může být i intravenózní podání Ca²⁺.

Intubace a umělá ventilace může být provedena u velmi širokého spektra indikací. Je možné použití kardiostimulátoru. U oběhové zástavy související s předávkováním mohou být zapotřebí resuscitační opatření trvající několik hodin.

Bronchospasmus lze obvykle korigovat podáním bronchodilatancí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: beta-blokátory selektivní, ATC kód: C07AB02.

Metoprolol je selektivní blokátor beta₁-receptorů, tj. ovlivňuje beta₁-receptory v myokardu při řádově nižších dávkách, než jsou potřebné k ovlivnění beta₂-receptorů v periferních cévách a průduškách. Selektivita metoprololu je závislá na dávce, ale jelikož maximální koncentrace v plazmě pro tuto lékovou formu je podstatně nižší ve srovnání se stejnou dávkou podanou ve formě běžných tablet, je vyšší stupeň beta₁-selektivity dosažen u lékové formy s prodlouženým uvolňováním.

Metoprolol nemá beta-stimulační účinek a má nevýznamný membrány stimulující účinek. Blokátory beta-receptoru mají negativně inotropní a chronotropní účinek.

Léčba metoprololem snižuje účinek katecholaminů související s fyzickou a psychickou zátěží a snižuje tepovou frekvenci, srdeční výkon a krevní tlak. Ve stresových situacích se zvýšeným uvolňováním epinefrinu z nadledvinek metoprolol nebrání normální fyziologické cévní dilataci. V terapeutických dávkách má metoprolol menší vliv na kontrakci bronchiálních svalů než neselektivní beta-blokátory. Tato vlastnost umožňuje léčbu metoprololem u pacientů s bronchiálním astmatem nebo jinými výraznými obstrukčními plicními onemocněními v kombinaci se stimulanty beta₂-receptorů. Metoprolol ovlivňuje uvolňování inzulínu a metabolismus sacharidů v menší míře než neselektivní beta-blokátory, a proto může být rovněž podáván pacientům s diabetem mellitem. Kardiovaskulární odpověď na hypoglykémii, např. tachykardie, je metoprololem ovlivněna méně a návrat hladiny cukru v krvi na normální množství je rychlejší než v případě neselektivních blokátorů beta-receptoru.

Při hypertenzi metoprolol snižuje krevní tlak významně déle než 24 hodin, a to v poloze vleže i vstoje, a rovněž i v průběhu cvičení. Při zahájení léčby metoprololem je pozorován vzestup periferní cévní rezistence. U dlouhodobé léčby však může být snížení krevního tlaku důsledkem snížení periferní vaskulární rezistence a nezměněného srdečního výdeje.

Pediatrická populace

Podávání metoprololu bylo sledováno ve studii u 144 pediatrických pacientů (6 až 16 let) primárně s esenciální hypertenzí po dobu 4 týdnů. Systolický krevní tlak se snížil o 5,2 mmHg při dávce 0,2 mg/kg ($p=0,145$), o 7,7 mmHg při dávce 1,0 mg/kg ($p=0,027$) a o 6,3 mmHg při dávce 2,0 mg/kg ($p=0,049$), s maximálně 200 mg/den ve srovnání s 1,9 mmHg při placebu. Diastolický krevní tlak se snížil o 3,1 mmHg ($p=0,655$), 4,9 mmHg ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) a 2,1 mmHg. Snížení krevního tlaku nebylo závislé na věku, stadiu podle Tannera nebo rase.

U mužů se středně těžkou až těžkou hypertenzí snižuje metoprolol riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění. Nevyskytují se žádné poruchy v rovnováze elektrolytů.

Účinek na chronické srdeční selhání

V MERIT-HF, studii přežití zahrnující 3 991 pacientů se srdečním selháním (NYHA II-IV) a sníženou ejekční frakcí ($\leq 0,40$), bylo prokázáno, že metoprolol zvyšuje přežití a snižuje počet hospitalizací. Při dlouhodobé léčbě u pacientů dochází k celkovému zlepšení příznaků (New York Heart Association class and Overall Treatment Evaluation score).

Kromě toho bylo prokázáno, že terapie metoprololem zvyšuje ejekční frakci a snižuje objem levé srdeční komory na konci systoly i diastoly.

U tachyarytmií je vliv zvýšené sympatolytické aktivity blokovan, což vede k nižší tepové frekvenci primárně sníženou automatizací kardiostimulačních buněk, ale také prodlouženou dobou supraventrikulárního vedení. Metoprolol snižuje riziko reinfarktů a srdeční smrti, zejména náhlé smrti po infarktu myokardu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tableta s prodlouženým uvolňováním přípravku Bloxazoc obsahuje mikropelety s metoprolol-sukcinátem, a každá z pelet je samostatnou depotní jednotkou. Každá peleta je potažena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování léku. Tableta se při kontaktu s tekutinou rychle rozpadá, přičemž se mikropelety dispergují na velkou plochu v gastrointestinálním traktu. Uvolňování je nezávislé na hodnotě pH okolní tekutiny a pokračuje téměř konstantní rychlostí po dobu přibližně 20 hodin. Léková forma poskytuje rovnoměrnou plazmatickou koncentraci a trvání účinku po více než 24 hodin.

Metoprolol se úplně absorbuje po perorálním podání a látka je absorbována v celém

gastrointestinálním traktu, i v tlustém střevě. Biologická dostupnost přípravku Bloxazoc je 30-40 %. Metoprolol se metabolizuje v játrech převážně CYP2D6. Byly identifikovány tři hlavní metabolity, ačkoli žádný z nich nemá klinicky významný beta-blokující účinek. Metoprolol se přibližně do 5 % vylučuje v nezměněné formě ledvinami, zbytek dávky se pak vylučuje ve formě metabolitů.

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil metoprololu u pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku 6–17 let je podobný farmakokinetice popsané výše u dospělých. Zdánlivá perorální clearance metoprololu (CL/F) stoupá lineárně s tělesnou hmotností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nejsou k dispozici žádné další relevantní předklinické údaje, než již zmiňované údaje uvedené v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mikrokrystalická celulóza

Hypromelosa

Natrium-lauryl-sulfát

Polysorbát 80

Glycerol

Hyprolosa

Ethylcelulóza

Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PE/PVDC fólie - Al fólie): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tablet, v krabičce.

Polyethylenový (HDPE) obal na tablety s uzávěrem z polypropylenu (PP) garantujícím neporušenost obalu, v krabičce:

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bloxazoc 25 mg: 58/567/15-C

Bloxazoc 50 mg: 58/568/15-C

Bloxazoc 100 mg: 58/569/15-C

Bloxazoc 200 mg: 58/570/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 11. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 7.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 2. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).