1. IME ZDRAVILA

Bloxan 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg metoprololijevega tartrata, kar ustreza 78,08 mg metoprolola.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza (45,6 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele barve, okrogle, z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Arterijska hipertenzija (kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivi),
- dolgotrajno zdravljenje angine pektoris,
- aritmije (predvsem supraventrikularne tahiaritmije),
- miokardni infarkt,
- preprečevanje migrene.

Metoprolol je učinkovit tudi pri zdravljenju kardiovaskularnih bolezni pri bolnikih s tirotoksikozo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerke je treba prilagoditi bolniku. Čim večji so odmerki metoprolola, tem manjša je njegova kardioselektivnost. Zdravljenja z metoprololom ne smemo naglo ukiniti (gl. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Če bolnik izpusti en odmerek, naj nadaljuje z običajnim režimom zdravljenja. Naslednjega odmerka ne sme podvojiti.
Bolniki z *arterijsko hipertenzijo* naj začnejo zdravljenje s 100 mg metoprolola na dan v 1 ali 2 odmerkih. Odmerek se lahko po potrebi po enem tednu ali več poveča. Za ustrezno uravnavanje krvnega tlaka večinoma zadostuje dnevni odmerek od 100 do 200 mg metoprolola, ki ga bolnik lahko vzame naenkrat ali razdeljenega na jutranji in večerni odmerek. Največji dnevni odmerek je 400 mg. Zdravljenje traja, dokler obstaja indikacija.
Začetni odmerek za zdravljenje *angine pektoris* ali *supraventrikularne tahiaritmije* je 50 mg (½ tablete) metoprolola dvakrat na dan. Odmerek lahko postopno povečujemo z zamikom v eno- do dvotedenskih časovnih intervalih. Bolnik lahko jemlje metoprolol tudi v 3 odmerkih na dan. Največji skupni dnevni odmerek je 400 mg. Varnost in učinkovitost večjih odmerkov nista dovolj preizkušeni. Zdravljenje traja, dokler obstaja indikacija.
Po *miokardnem infarktu* lahko bolnik jemlje metoprolol, če je hemodinamsko stabilen. Metoprolol zmanjšuje velikost infarkta in izboljša preživetje bolnikov. Bolnik lahko dobi tablete takoj ali kot

nadaljevanje začetnega intravenskega zdravljenja z metoprololom. Če bolnikovo stanje dovoljuje, naj bolnik dobi metoprolol čimprej, po možnosti v prvih 12 urah po pojavu bolečine. Prvih 48 ur je odmerek peroralno zaužitega metoprolola 50 mg vsakih 6 ur. Če bolnik slabo prenaša polni odmerek zdravila, je treba odmerek zmanjšati na polovico. Tretji dan začne bolnik jemati 100 mg metoprolola 2-krat na dan (vzdrževalni odmerek). Kadar zgodnje jemanje metoprolola ni priporočljivo, lahko bolnik začne z zdravljenjem pozneje, 3. do 10. dne, ko njihovo stanje to dovoljuje; v tem primeru že od začetka jemljejo vzdrževalni odmerek (100 mg 2-krat na dan). Zdravljenje traja najmanj tri mesece. Priporočamo dolgotrajno zdravljenje za preprečevanje ponovnega infarkta.
Za dodatno zdravljenje pri *hipertireozi* je odmerek 50 mg 2-krat do 4-krat na dan. Ko se koncentracija ščitničnih hormonov z zdravljenjem osnovne bolezni postopno normalizira, je treba začeti odmerek metoprolola počasi zmanjševati.
Za preprečevanje *migrene* naj bolnik jemlje 2-krat na dan po 50 do 100 mg metoprolola.

Pri starejših bolnikih in bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem odmerke praviloma ni potrebno prilagajati.
Pri bolnikih s hudo zmanjšanim jetrnim delovanjem je odmerke treba zmanjšati.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravljenja pri otrocih nista bili preizkušeni.

Način uporabe

Zdravilo naj bolnik jemlje med jedjo ali takoj po njej.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, bradikardija, atrioventrikularni blok II. ali III. stopnje, bolezen sinusnega vozla, hipotenzija, dekompenzirano srčno popuščanje, kardiogeni šok, presnovna acidoza, nezdravljen feokromocitom, huda periferna arterijska bolezen in huda bronhialna astma.
Bolnikom z miokardnim infarktom oz. sumom nanj metoprolola ne smete predpisati, če imajo klinično pomembno bradikardijo, hipotenzijo, pomemben atrioventrikularni blok I. ali višje stopnje, niti ob zmernem ali hudem srčnem popuščanju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnika je treba opozoriti, da mora zdravilo redno jemati in da zdravljenja ne sme samovoljno prekiniti. Ob nenadni ukinitvi se lahko pojavi abstinenčni sindrom, ki se kaže z znojenjem, tahikardijo in dispnejo. Pri bolnikih z angino pektoris se bolezen lahko poslabša in se poveča nevarnost za nastanek miokardnega infarkta. Prenehanje zdravljenja z metoprololom mora biti zato postopno; odmerek je treba v 1 do 2 tednih previdno zmanjševati, zadnjih 6 dni naj bolnik dobiva 25 mg metoprolola na dan. Če se bolnikovo stanje ob tem poslabša, je treba odmerek zopet povečati.
Čeprav je delovanje na adrenergične receptorje $beta_2$ v dihalih izredno majhno, lahko bolniki z bronhialno astmo jemljejo metoprolol le, če je nujno potrebno. Tem bolnikom priporočamo sočasno jemanje stimulatorjev $beta_2$. Pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom in bronhialno astmo se je treba preventivnemu jemanju stimulatorjev $beta_2$ izogibati. Te bolnike je treba skrbno nadzorovati. Če se pojavi bronhoobstrukcija, je treba metoprolol ukiniti in jih začeti previdno zdraviti z bronhodilatatornimi zdravili.
Ker metoprolol upočasni srčni utrip, lahko zakrije znake hipoglikemije pri sladkornih bolnikih oz. tirotoksikoze pri bolnikih s hipertireozo.
Bolniki z blagim do zmernim srčnim popuščanjem smejo jemati metoprolol, če je to stanje uspešno nadzorovano z digitalisom ali diuretikom.

Bolniki z hudo zmanjšanim jetrnim delovanjem počasneje presnavljajo metoprolol, zato potrebujejo manjše odmerke.
Bolnika je treba opozoriti, naj pred vsakim kirurškim posegom pove zdravniku oz. zobozdravniku, da jemlje metoprolol. Pred večjimi kirurškimi posegi priporočamo začasno (postopno!) prekinitev zdravljenja za vzpostavitev normalne srčne reaktivnosti med anestezijo. V nekaterih primerih je jemanje metoprolola zaželeno.
Metoprolol lahko poslabša klinično sliko pri periferni arterijski angiopatiji (gl. tudi Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).
Pri bolnikih z anamnezo o anafilaktičnih reakcijah je potrebna previdnost, ker je v primeru ponovitve bolezni lahko reakcija hujša. Za zdravljenje teh bolnikov so včasih potrebni večji odmerki adrenalina.
Metoprolol zmanjša odzivnost pri alergičnih testiranjih.

Zdravilo Bloxan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
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

Z metoprolom delujejo sinergistično:
- verapamil in diltiazem: bolniki ju ne smejo jemati sočasno z metoprololom, ker se močno upočasni atrioventrikularno prevajanje in se lahko pojavijo hipotenzija, bradikardija in celo asistolija;
- nekateri antiaritmiki, splošni anestetiki, zdravila za angino pektoris (kalcijevi antagonisti, nitrati), digitalis, antihipertenzivi, ganglijski zaviralci in zaviralci monoaminooksidaze, zaviralci beta (npr. v obliki kapljic za oči); pri sočasnem jemanju teh zdravil in metoprolola je potrebna previdnost, pogosto je treba zmanjšati odmerke enega ali obeh zdravil;
- ergotni alkaloidi delujejo sinergistično na periferno cirkulacijo, zato je pri sočasnem jemanju potrebna previdnost, še posebej pri bolnikih s periferno arterijsko boleznijo.

Jemanje zdravil, ki zmanjšujejo aktivnost jetrnih encimov (npr. cimetidina), poveča serumsko koncentracijo metoprolola; zdravila, ki aktivnost encimov povečujejo (npr. rifampicin), pa zmanjšajo koncentracijo metoprolola.
Ob sočasnem jemanju adrenalina se lahko pojavita paradoksna hipotenzija in bradikardija.
Učinek agonistov beta je ob sočasnem jemanju z metoprololom zmanjšan.
Pri sočasnem jemanju klonidina je treba paziti, da bolnik preneha jemati metoprolol nekaj dni prej kot neha jemati klonidin.
Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je občasno treba prilagoditi zdravljenje s hipoglikemičnimi zdravili ali z inzulinom.
Hrana izboljša absorpcijo metoprolola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila Bloxan nosečnice ne smejo jemati, razen če je nujno potrebno. Metoprolol prehaja skozi posteljico, zato lahko povzroči neželene učinke pri novorojenčku ali nerojenem otroku, predvsem bradikardijo, hipotenzijo in hipoglikemijo. Pri nosečnicah so po 20. tednu nosečnosti pod skrbnim nadzorom predpisovali metoprolol zaradi hipertenzije v nosečnosti, ne da bi to povzročilo nepravilnosti na plodih.

Dojenje

Metoprolol prehaja v mleko v zelo majhnih količinah. Otrok, ki popije 1 liter materinega mleka, dobi manj kot 1 mg metoprolola, kar je verjetno zanemarljivo.

Če je potrebno zdravljenje noseče ali doječe žene, je treba skrbno nadzorovati zarodek, novorojenčka oz. dojenčka in ukrepati v primeru neželenih učinkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Bloxan ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.
Ob začetku zdravljenja z metoprololom in pri spremembi odmerka se lahko pojavijo hipotenzija in omotica, lahko s sinkopo. Možne so tudi motnje vida, ki zmanjšajo sposobnost upravljanja strojev ali motornih vozil. Ob uvedbi zdravljenja ali spremembi odmerka je treba bolniku svetovati, naj se izogiba vožnji z motornimi vozili ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Bloxan, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:
- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000),
- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov glede na posamezne organske sisteme:

Preiskave
- občasni: povečanje telesne teže
- redki: spremenjene vrednosti jetrnih testov

Srčne bolezni
- pogosti: bradikardija
- redki: kongestivno srčno popuščanje, motnje srčnega ritma, palpitacije
- zelo redki: atrioventrikularne prevodne motnje, poslabšanje angine pektoris

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
- zelo redki: agranulocitoza, trombocitopenična in netrombocitopenična purpura

Bolezni živčevja
- pogosti: omotica, glavobol
- redki: parestezije, kratkotrajna izguba spomina

Očesne bolezni
- zelo redki: motnje vida, suhe oči

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
- zelo redki: tinitus

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
- pogosti: dispneja ob naporu
- občasni: bronhospazem

Bolezni prebavil
- pogosti: epigastrična bolečina, slabost, konstipacija
- občasni: driska, bruhanje, flatulenca, zgaga
- redki: suha usta

Bolezni kože in podkožja
- redki: izpuščaj, srbenje
- zelo redki: fotosenzitivnost, povečano znojenje, poslabšanje psoriaze, izpadanje las

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
- redki: bolečine v mišicah in kosteh

Žilne bolezni
- pogosti: ortostatska hipotenzija (zelo redko s sinkopo)
- redki: arterijska insuficienca (ponavadi Raynaudovega tipa)
- zelo redki: poslabšanje periferne angiopatije, vrtoglavica

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
- pogosti: utrujenost, hladni udi
- občasni: periferni edemi

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
- zelo redki: hepatitis

Motnje reprodukcije in dojk
- zelo redki: Peyroniejeva bolezen, sprememba potence

Psihiatrične motnje
- občasni: depresija, zaspanost, nočne more, nespečnost
- zelo redki: zmedenost, halucinacije

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliki odmerki povzročijo predvsem bradikardijo in hipotenzijo. Večinoma zadošča zmanjšanje odmerka ali začasna prekinitev zdravljenja.
Po zaužitju velikih odmerkov se poleg tega lahko pojavijo težko dihanje zaradi bronhospazma, prevodne motnje, srčno popuščanje, v hujših primerih tudi kardiogeni šok, motnje zavesti do kome, srčni zastoj. Poročali so o nekaj smrtnih primerih.
Prvi znaki se običajno pokažejo 20 min do 2 uri po zaužitju. Če je bolnik doma in pri zavesti, naj poskusi izbruhati želodčno vsebino. Vsakega bolnika, ki je zaužil veliko količino metoprolola, je treba skrbno nadzorovati v intenzivni enoti (delovanje srca in ožilja, dihal in ledvic ter vrednosti elektrolitov in glukoze v serumu). Indicirano je izpiranje želodca in adsorpcija na aktivno oglje. Po potrebi naj bolnik dobi infuzije tekočin, atropin, agoniste adrenergičnih receptorjev $beta_2$, dopamin, dobutamin in glukagon; pri prevodnih motnjah je včasih potrebna elektroda za začasno stimulacijo srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, selektivni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta; oznaka ATC: C07AB02

Mehanizem delovanja
Metoprolol je kompetitivni kardioselektivni zaviralec adrenergičnih receptorjev $beta_1$.

Farmakodinamični učinki
Zmanjšuje arterijski krvni tlak, srčno frekvenco in minutni volumen srca. Zaradi teh učinkov razbremeni srčno mišico in preprečuje nastanek angine pektoris. Učinki zdravilnih odmerkov so omejeni na srce; pri velikih odmerkih pa se lahko izrazijo tudi učinki na dihalne poti, periferni krvni obtok in ravnovesje krvnega sladkorja. Tudi tveganje za razvoj miokardne depresije je majhno, saj ne stabilizira celične membrane. Med zdravljenjem z metoprololom ne pride do elektrolitskega neravnovesja.

Klinična učinkovitost in varnost
Učinek metoprolola se pokaže 1 uro po zaužitju, njegovo trajanje pa je odvisno od odmerka.
Če se zdravljenje začne v zgodnji fazi po miokardnem infarktu, metoprolol zmanjša velikost infarkta, preprečuje fibrilacijo ventriklov in poveča preživetje.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo je mešanica farmakološko bolj učinkovite S-enantiomere in manj učinkovite L-enantiomere metoprolol tartrata. Obe obliki se po svojih farmakokinetičnih lastnostih med seboj malenkostno razlikujeta.

Poglavitne farmakokinetične vrednosti:

absorpcija po peroralnem vnosu	> 95 %
presistemska presnova	< 5 % do 60 %
biološka uporabnost	50 % po prvem odmerku, nato do 70 %
čas do nastopa C_{max}	2 do 3 ure
vezava na plazemske beljakovine	12 %
navidezni V razporejanja	3 do 6 l/kg
$t_{½}$ izločanja iz plazme	povprečno 3,5 h (1 h do 9,5 h)
presnova	pretežno v jetrih
intenziven prehod v	možgane, pljuča, jetra, ledvice, žolč
prehaja v mleko	da
prehaja skozi placento	da
izločanje	s sečem v obliki presnovkov, 10 % v obliki aktivnega zdravila

Hrana izboljša absorpcijo metoprolola.
Hitrost presnavljanja se zelo razlikuje med posamezniki, posledica je različna koncentracija metoprolola v plazmi. Ker so zdravilni in neželeni učinki sorazmerni plazemski koncentraciji, je treba odmerke prilagoditi bolniku.
Pri starejših bolnikih in ledvičnih bolnikih večinoma ni treba prilagajati odmerkov. Odmerke je treba prilagoditi pri bolnikih s hudo zmanjšanim jetrnim delovanjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Rezultati poskusov akutne toksičnosti pri laboratorijskih živalih kažejo blago do nizko toksičnost metoprolola po peroralnem dajanju; vrednosti LD_{50} pri miših so 870 mg/kg, pri podganah 2000 mg/kg. Med podaljšanim peroralnim dajanjem metoprolola pri psih (odmerki do 2-krat 40 mg/kg/dan, 3 mesece ali do 52,5 mg/kg/dan, 1 leto) in podganah (odmerki do 200 mg/kg/dan, 6 mesecev) niso ugotovili toksičnih učinkov.
Metoprolol ne vpliva na reprodukcijo laboratorijskih živali. V raziskavah *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili mutagenega delovanja, prav tako ne tudi kancerogenega.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC-folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet) ali 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/93/00294/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 2. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 7. 2008

1.3.1	Metoprolol
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 4. 2025