

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bloxazoc, 23,75 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Bloxazoc, 47,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Bloxazoc, 95 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Bloxazoc, 190 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 23,75 mg metoprololu bursztynianu (*metoprololi succinas*), co odpowiada 25 mg metoprololu winianu.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 47,5 mg metoprololu bursztynianu (*metoprololi succinas*), co odpowiada 50 mg metoprololu winianu.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 95 mg metoprololu bursztynianu (*metoprololi succinas*), co odpowiada 100 mg metoprololu winianu.

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 190 mg metoprololu bursztynianu (*metoprololi succinas*), co odpowiada 200 mg metoprololu winianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

23,75 mg: białe do prawie białych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie tabletki (wymiary: 8,5 mm x 4,5 mm). Po jednej stronie linii podziału wytłoczony jest znak C, a po drugiej stronie znak 1.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

47,5 mg: białe do prawie białych, owalne, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie tabletki (wymiary: 10,5 mm x 5,5 mm). Po jednej stronie linii podziału wytłoczony jest znak C, a po drugiej stronie znak 2.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

95 mg: białe do prawie białych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie tabletki (wymiary: 13 mm x 8 mm). Po jednej stronie linii podziału wytłoczony jest znak C, a po drugiej stronie znak 3.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

190 mg: białe do prawie białych, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z linią podziału po obu stronach tabletki (wymiary: 19 mm x 8 mm). Z jednej strony tabletki, po jednej stronie linii podziału wytłoczony jest znak C, a po drugiej stronie linii podziału znak 4.

Linia podziału na tabletkie ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Nadciśnienie tętnicze.
- Dusznicza bolesna.
- Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza częstoskurcz nadkomorowy, zmniejszenie czynności komór w migotaniu przedsionków oraz dodatkowe skurcze komorowe.
- Kołatanie serca spowodowane zaburzeniami czynnościowymi serca.
- Zapobieganie wystąpieniu nagłego zgonu sercowego i ponownemu zawałowi mięśnia sercowego po przebyciu ostrej fazy zawału serca.
- Zapobieganie migrenie.
- Stabilna przewlekła objawowa niewydolność serca z zaburzoną czynnością skurczową lewej komory.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Bloxazoc należy przyjmować raz na dobę, najlepiej rano.

Tabletkę produktu leczniczego Bloxazoc mocy 23,75 mg można podzielić na równe dawki. Linia podziału na tabletkach produktu leczniczego Bloxazoc o mocy 47,5, 95 mg i 190 mg ułatwia tylko ich rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Tabletek (w tym połowy tabletki podzielonej na równe dawki) nie należy żuć ani kruszyć.

Tabletki należy popijać wodą (co najmniej połową szklanki).

Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność.

Dawkę należy dostosować indywidualnie tak, aby nie występowała bradykardia. Poniższe dawkowanie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi.

Nadciśnienie tętnicze:

47,5-95 mg metoprololu bursztynianu (50-100 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

U pacjentów nie reagujących na dawkę 95 mg metoprololu bursztynianu (100 mg metoprololu winianu), dawka 95 mg może być stosowana z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym, najlepiej z lekiem moczopędnym i antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny, lub zwiększona do 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Dusznicza bolesna:

95-190 mg metoprololu bursztynianu (100-200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

W razie konieczności można dołączyć do leczenia leki z grupy azotanów.

Zaburzenia rytmu serca:

95-190 mg metoprololu bursztynianu (100-200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Kołatanie serca spowodowane zaburzeniami czynnościowymi serca:

95 mg metoprololu bursztynianu (100 mg metoprololu winianu) raz na dobę. W razie konieczności dawkę można stopniowo zwiększać, do maksymalnie 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Leczenie profilaktyczne po zawał mięśnia sercowego:

Dawka podtrzymująca 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) podawana raz na dobę.

Profilaktyka migreny:

95-190 mg metoprololu bursztynianu (100-200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Leczenie uzupełniające do leczenia inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi i ewentualnie preparatami naparsznicy w stabilnej objawowej niewydolności serca:

Pacjenci powinni mieć stabilną przewlekłą niewydolność serca bez ostrej niewydolności w ciągu ostatnich 6 tygodni oraz bez istotnych zmian podstawowego leczenia w ciągu ostatnich 2 tygodni.

Leczenie niewydolności serca lekami beta-adrenolitycznymi może czasami powodować czasowe zaostrzenie objawów. W niektórych przypadkach jest możliwe kontynuowanie leczenia lub zmniejszenie dawki, w innych przypadkach może być konieczne przerwanie leczenia. Leczenie produktem leczniczym Bloxazoc u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA IV) powinno być rozpoczynane jedynie przez lekarzy specjalnie przeszkolonych w leczeniu niewydolności serca (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca, klasa czynnościowa II:

Zalecana dawka początkowa przez pierwsze dwa tygodnie wynosi 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Po dwóch tygodniach dawkę można zwiększyć do 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu) raz na dobę, a następnie podwajać co drugi tydzień. Dawka docelowa podczas długotrwałego leczenia wynosi 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę.

Dawkowanie u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca, klasa czynnościowa III-IV:

Zalecana dawka początkowa wynosi 11,88 mg metoprololu bursztynianu (12,5 mg metoprololu winianu) (pół tabletki o mocy 23,75 mg metoprololu bursztynianu / 25 mg metoprololu winianu) raz na dobę. Dawkę należy ustalić indywidualnie, a pacjent powinien być ściśle monitorowany podczas zwiększania dawki, ponieważ u niektórych osób może nastąpić nasilenie objawów niewydolności serca. Po 1-2 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć do 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu) raz na dobę. Następnie, po upływie kolejnych dwóch tygodni, dawkę można zwiększyć do 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu) raz na dobę. U tych pacjentów, którzy tolerują większe dawki, dawka może być podwajana co dwa tygodnie, do maksymalnej dawki 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) na dobę.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego i (lub) bradykardii może być konieczne ograniczenie jednocześnie stosowanych leków lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Bloxazoc. Początkowy spadek ciśnienia (niedociśnienie) nie musi oznaczać, że dawka produktu leczniczego Bloxazoc nie będzie tolerowana w leczeniu przewlekłym; jednakże dawki nie wolno zwiększać do momentu ustabilizowania stanu pacjenta, a także może być wymagana zwiększona kontrola czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Czynność nerek ma nieznaczny wpływ na szybkość eliminacji, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Bloxazoc jest zazwyczaj podawany pacjentom z marskością wątroby w tej samej dawce jak dla pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Jeśli występują objawy bardzo ciężkiej niewydolności wątroby (np. u pacjentów z zespoleniem żyły wrotnej z żyłą główną dolną), należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Bloxazoc w leczeniu dzieci

i młodzieży w innych niż nadciśnienie wskazaniach. Brak dostępnych danych.
Zalecana dawka początkowa u pacjentów z nadciśnieniem w wieku ≥ 6 lat wynosi 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (0,5 mg/kg mc. metoprololu winianu) raz na dobę. Ostateczna dawka podana w miligramach powinna być jak najbliższa dawce obliczonej w mg/kg mc. U pacjentów nie reagujących na dawkę 0,48 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu dawka może być zwiększona do 0,95 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (1,0 mg/kg mc metoprololu winianu), ale nie może być większa niż 47,5 mg metoprololu bursztynianu (50 mg metoprololu winianu). U pacjentów nie reagujących na dawkę 0,95 mg/kg mc metoprololu bursztynianu dawka może być zwiększona do maksymalnej dawki dobowej 1,9 mg/kg mc. metoprololu bursztynianu (2,0 mg/kg mc. metoprololu winianu). Dawki większe niż 190 mg metoprololu bursztynianu (200 mg metoprololu winianu) raz na dobę nie były badane u dzieci i młodzieży.
Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania metoprololu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W związku z tym metoprololu bursztynian nie jest zalecany w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne leki beta-adrenolityczne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z niestabilną, niewyrównaną niewydolnością serca (obrzęk płuc, hipoperfuzja lub niedociśnienie) oraz pacjenci otrzymujący ciągłe lub przerywane leczenie inotropowo dodatnie o działaniu agonistycznym na receptory beta.
- Objawowa bradykardia lub niedociśnienie. Metoprolol nie powinien być stosowany u pacjentów z podejrzeniem ostrego zawału mięśnia sercowego i akcją serca poniżej 45 uderzeń/min, odstępem PQ powyżej 0,24 sekund lub ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg.
- We wskazaniu jakim jest niewydolność serca, pacjenci z wielokrotnymi spadkami ciśnienia krwi w pozycji leżącej poniżej 100 mmHg powinni zostać poddani ponownej ocenie przed rozpoczęciem leczenia.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego i trzeciego stopnia.
- Zespół chorego węzła zatokowego (o ile nie ma stałego rozrusznika).
- Poważna choroba tętnic obwodowych z ryzykiem zgorzeli.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi nie należy podawać dożylnie werapamilu.

Metoprolol może nasilać objawy zaburzeń tętniczego krążenia obwodowego, m.in. chromanie przestankowe, ciężkie zaburzenia czynności nerek, ciężkie, ostre zaburzenia przebiegające z kwasicy metaboliczną i jednoczesnym leczeniem glikozydami naparstnicy.

U pacjentów z dławicą Prinzmetala częstość i zakres ataków dławicy może wzrosnąć z powodu skurczu naczyń wieńcowych zależnego od receptorów alfa. Z tej przyczyny nieselektywne beta-adrenolityki nie mogą być stosowane w tej grupie pacjentów. Selektywne beta₁-adrenolityki należy stosować z zachowaniem ostrożności.

W astmie oskrzelowej lub innych przewlekłych obturacyjnych chorobach płuc należy jednocześnie podawać odpowiednie leki rozszerzające oskrzela. W razie konieczności można zwiększyć dawkę leków stymulujących receptory beta₂.

Podczas leczenia produktem leczniczym Bloxazoc ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów lub maskowania objawów hipoglikemii jest mniejsze niż w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.

Bardzo rzadko istniejące uprzednio umiarkowane zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego ulegają nasileniu (co może prowadzić do bloku przedsionkowo-komorowego).

Leczenie beta-adrenolitykami może pogorszyć efekty leczenia reakcji anafilaktycznych. Leczenie adrenaliną w zazwyczaj stosowanej dawce nie zawsze przynosi oczekiwany efekt terapeutyczny. Jeśli produkt leczniczy Bloxazoc jest podawany pacjentowi z guzem chromochłonnym nadnerczy, należy rozważyć leczenie alfa-adrenolitykiem.

Dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności/bezpieczeństwa w leczeniu ciężkiej, stabilnej objawowej niewydolności serca (klasa IV wg NYHA) są ograniczone. Leczenie niewydolności serca u tych pacjentów powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy posiadających szczególne doświadczenie i przeszkolonych w tym zakresie (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z objawową niewydolnością serca związaną z ostrym zawałem mięśnia sercowego i niestabilną dusznicą bolesną zostali wykluczeni z badania, na którym opiera się wskazanie w niewydolności serca. Skuteczność/bezpieczeństwo w leczeniu ostrego zawału mięśnia sercowego w połączeniu z tymi zaburzeniami nie zostało więc udokumentowane. Stosowanie w niestabilnej, niewyrównanej niewydolności serca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nagłe odstawienie beta-adrenolityków, zwłaszcza u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, może być niebezpieczne i może pogorszyć przewlekłą niewydolność serca, jak również zwiększyć ryzyko zawału mięśnia sercowego i nagłej śmierci. Jeśli leczenie produktem leczniczym Bloxazoc ma zostać przerwane, w miarę możliwości metoprolol należy odstawiać stopniowo przez co najmniej dwa tygodnie, zmniejszając dawkę o połowę aż do uzyskania końcowej dawki stanowiącej połowę tabletki o mocy 23,75 mg metoprololu bursztynianu (25 mg metoprololu winianu). Dawkę końcową należy stosować przez co najmniej cztery dni przed całkowitym zakończeniem leczenia. W razie wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych, zalecane jest wolniejsze zmniejszanie dawki.

Przed operacją należy poinformować lekarza anestezjologa o przyjmowaniu produktu leczniczego Bloxazoc. Nie zaleca się przerywania leczenia beta-adrenolitykiem u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym. Należy unikać nagłego rozpoczęcia leczenia dużymi dawkami metoprololu u pacjentów poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, ponieważ ma to związek z wystąpieniem bradykardii, niedociśnienia i udaru mózgu, w tym ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metoprolol jest substratem CYP 2D6. Leki, które hamują CYP 2D6, mogą mieć wpływ na stężenie metoprololu w osoczu. Do leków hamujących CYP 2D6 należą: chinidyna, terbinafina, paroksetyna, fluoksetyna, sertralina, celekoksyb, propafenon i difenhydramina. W przypadku rozpoczęcia leczenia tymi lekami, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Bloxazoc może być konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego Bloxazoc.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Bloxazoc jednocześnie z następującymi lekami:

Pochodne kwasu barbiturowego: Barbiturany (badania z zastosowaniem pentobarbitalu) przyspieszają metabolizm metoprololu przez zwiększenie aktywności enzymów.

Propafenon: Po podaniu propafenonu czterem pacjentom leczonym metoprololem stężenie metoprololu w osoczu zwiększyło się 2-5-krotnie, a u dwóch pacjentów wystąpiły działania niepożądane typowe dla metoprololu. Interakcja została potwierdzona u ośmiu zdrowych ochotników. Prawdopodobną przyczyną wystąpienia interakcji propafenonu i metoprololu jest zmniejszenie aktywności izoenzymu 2D6 cytochromu P450 przez propafenon (podobny wpływ ma również chinidyna). Jednoczesne leczenie metoprololem i propafenonem sprawia trudności, ponieważ propafenon również blokuje receptory β .

Verapamil: Jednoczesne stosowanie werapamilu i β -adrenolityków (opisane dla atenololu, propranololu i pindololu) może powodować bradykardię i nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Werapamil i β -adrenolityki stosowane jednocześnie, wzajemnie nasilają działanie hamujące przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz czynność węzła zatokowego.

Stosowanie produktu leczniczego Bloxazoc jednocześnie z następującymi lekami może powodować konieczność zmiany dawek tych leków:

Amiodaron: Zgłaszano przypadki występowania istotnej klinicznie bradykardii podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu i metoprololu. Należy zwrócić uwagę, że amiodaron ma bardzo długi okres półtrwania (wynoszący około 50 dni). W związku z tym interakcja z metoprololem może występować długo po odstawieniu amiodaronu.

Leki przeciwartmyczne klasy I: Podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwartmicznych grupy I i β -adrenolityków działania inotropowe ujemne obydwu leków sumują się. Dlatego u pacjentów z niewydolnością lewej komory mogą wystąpić ciężkie zaburzenia hemodynamiczne. Nie należy stosować jednocześnie tych dwóch grup produktów leczniczych u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. Opisywana interakcja jest najlepiej udokumentowana dla dyzopiramidu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne/przeciwreumatyczne: Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jednocześnie z β -adrenolitykami powoduje zmniejszenie skuteczności przeciwnadciśnieniowej leków β -adrenolitycznych. Badania dotyczyły głównie indometacyny. Interakcja ta prawdopodobnie nie dotyczy sulindaku. W badaniach dotyczących jednoczesnego podawania diklofenaku i metoprololu nie zaobserwowano występowania tego rodzaju interakcji.

Glikozydy naparstnicy: Glikozydy naparstnicy stosowane jednocześnie z beta-adrenolitykami mogą wydłużać czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego oraz wywoływać bradykardię.

Difenhydramina: Difenhydramina zmniejsza (2,5-krotnie) przemianę metoprololu do α -hydroksymetoprololu, zachodzącą z udziałem izoenzymu CYP2D6 u pacjentów, u których szybko zachodzą procesy hydroksylacji. Działanie metoprololu jest wówczas silniejsze.

Diltiazem: Diltiazem i β -adrenolityki stosowane jednocześnie powodują wzajemne nasilenie działania hamującego przewodzenie przedsionkowo-komorowe oraz czynność węzła zatokowego. Opisywano przypadki bradykardii o znaczeniu klinicznym, po jednoczesnym zastosowaniu diltiazemu i metoprololu.

Epinefryna: Stwierdzono około 10 przypadków interakcji nioselektywnych β -adrenolityków (w tym pindololu i propranololu) z epinefryną (adrenaliną). U pacjentów wystąpiło znaczne nadciśnienie tętnicze i bradykardia. Interakcja obserwowana klinicznie została potwierdzona w badaniach, w których brali udział zdrowi ochotnicy. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić, jeżeli do donaczyniowego podania środków miejscowo znieczulających, zawierających epinefrynę. Ryzyko tego typu interakcji jest prawdopodobnie mniejsze, jeżeli stosowane są kardioselektywne β -adrenolityki.

Fenylpropanolamina: U zdrowych ochotników, u których stosowano fenylpropanolaminę (norefedrynę) w dawce 50 mg obserwowano zwiększenie ciśnienia rozkurczowego powyżej wartości prawidłowych. Podanie propranololu na ogół przeciwdziała zwiększeniu ciśnienia związanemu z zastosowaniem fenylpropanolaminy. Opisywano również przypadki paradoksalnego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi po zastosowaniu β -adrenolityków, u pacjentów, którzy otrzymywali duże dawki fenylpropanolaminy. W kilku przypadkach obserwowano wystąpienie przełomów nadciśnieniowych podczas stosowania fenylpropanolaminy w monoterapii.

Chinidyna: Chinidyna wpływa hamująco na metabolizm metoprololu u pacjentów, u których szybko

zachodzą procesy hydroksylacji (ponad 90% w Szwecji), w wyniku czego dochodzi do zwiększenia stężenia metoprololu w osoczu i nasilenia blokady receptorów β -adrenergicznych. Ten sam rodzaj interakcji może wystąpić po zastosowaniu innych β -adrenolityków, które są metabolizowane przez ten sam układ enzymatyczny (izoenzym 2D6 cytochromu P450).

Klonidyna: Po nagłym odstawieniu klonidyny u pacjenta może wystąpić zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi nasilone przez beta-adrenolityki. Jeżeli pacjent jest leczony jednocześnie klonidyną i metoprololem, a konieczne jest przerwanie leczenia klonidyną, należy najpierw stopniowo zakończyć podawanie metoprololu i następnie w ciągu kilku dni zakończyć podawanie klonidyny.

Ryfampicyna: Ryfampicyna może powodować zwiększenie metabolizmu metoprololu i zmniejszenie jego stężenia w osoczu.

Pacjenci leczeni jednocześnie innymi β -adrenolitykami (np. w postaci kropli do oczu) lub inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. U pacjentów leczonych β -adrenolitykami, wziewne anestetyki zwiększają ich hamujący wpływ na układ krążenia. Może być konieczna zmiana dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych, u pacjentów leczonych β -adrenolitykami. W przypadku jednoczesnego podawania cymetydyny lub hydralazyny może zwiększać się stężenie metoprololu w osoczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Bloxazoc należy podawać w ciąży i podczas karmienia piersią tylko wtedy, gdy takie leczenie jest uważane za niezbędne. Ogólnie leki beta-adrenolityczne powodują zmniejszenie perfuzji łożyska, co wiąże się z opóźnieniem wzrostu, śmiercią wewnątrzmaciczną, poronieniem lub przedwczesnym porodem. Sugeruje się zatem, że odpowiednie monitorowanie matki i płodu powinno być wykonywane u kobiet w ciąży leczonych metoprololem. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię u płodu i noworodka. Należy o tym pamiętać, jeśli leki te są zlecane w ostatnim trymestrze ciąży oraz w związku z porodem.

Produkt leczniczy Bloxazoc powinien być stopniowo odstawiany w okresie 48-72 godzin przed planowanym porodem. Jeśli nie jest to możliwe, noworodek powinien być obserwowany w ciągu 48-72 godzin po porodzie pod kątem objawów blokady receptorów beta (np. powikłania dotyczące serca i płuc).

Karmienie piersią

Stężenie metoprololu w mleku jest w przybliżeniu trzy razy większe niż stężenie w osoczu matki. Ryzyko działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią wydaje się małe dla dawek terapeutycznych. Dziecko karmione piersią należy jednak obserwować pod kątem objawów blokady receptorów beta.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia produktem leczniczym Bloxazoc mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie. Należy mieć to na uwadze, podczas wykonywania czynności wymagających koncentracji uwagi, np. podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują u około 10% pacjentów leczonych metoprololem. Ich wystąpienie i nasilenie zależy zwykle od wielkości dawki. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane metoprololu pogrupowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				małopłytkowość		
Zaburzenia psychiczne			depresja, koszmary senne, zaburzenia snu	zaburzenia pamięci, dezorientacja, omamy, nerwowość, niepokój		zaburzenia koncentracji
Zaburzenia układu nerwowego	zmęczenie	zawroty głowy, ból głowy	parestezje	zaburzenia smaku		kurcze mięśni
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia, suchość i (lub) podrażnienie oczu		objawy podobne do zapalenia spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika				szumy uszne		
Zaburzenia serca		zimne kończyny, bradykardia, kołatanie serca	przemijające nasilenie niewydolności serca, wstrząs kardiogeny u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego	wydłużenie czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca		zgorzel u pacjentów z ciężkimi schorzeniami naczyń obwodowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność wysiłkowa	skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą lub zaburzeniami astmatycznymi			zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		nudności, bóle brzucha, wymioty, biegunka, zaparcia				suchość błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności aminotransferaz		zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			reakcje nadwrażliwości skóry	zaostrenie łuszczycy, reakcje nadwrażliwości na światło, nadmierna potliwość, wypadanie włosów		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						bóle stawów
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				odwracalne zaburzenia libido		
Zaburzenia			ból w klatce			

ogólne i stany w miejscu podania			piersiowej, obrzęki, zwiększenie masy ciała			
----------------------------------	--	--	---	--	--	--

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność

Dawka 7,5 g spowodowała śmiertelne zatrucie u dorosłej osoby. Dawka 100 mg nie spowodowała żadnych objawów po płukaniu żołądka u dziecka w wieku 5 lat. Dawka 450 mg u dziecka w wieku 12 lat oraz dawka 1,4 g u osoby dorosłej spowodowały umiarkowane zatrucie, dawka 2,5 g u osoby dorosłej spowodowała ciężkie zatrucie, natomiast dawka 7,5 g u osoby dorosłej spowodowała bardzo ciężkie zatrucie.

Objawy

Objawy sercowo-naczyniowe są najważniejsze, ale w niektórych przypadkach, zwłaszcza u dzieci i młodzieży mogą dominować objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz depresja oddechowa: bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy I-III, wydłużenie odstępu QT (wyjątkowe przypadki), asystolia, niedociśnienie, słaba perfuzja obwodowa, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny, depresja oddechowa i bezdech. Pozostałe objawy to: zmęczenie, dezorientacja, utrata przytomności, lekkie drżenie, kurcze mięśni, pocenie się, parestezje, skurcz oskrzeli, nudności, wymioty, możliwy skurcz przełyku, hipoglikemia (szczególnie u dzieci) lub hiperglikemia, hiperkaliemia, wpływ na nerki i przejściowy zespół miasteniczny. Jednoczesne spożywanie alkoholu, przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych, chinidyny lub barbituranów może pogorszyć stan pacjenta. Pierwsze objawy przedawkowania mogą być widoczne po upływie 20 minut do 2 godzin od przyjęcia.

Leczenie

Pacjentowi należy zapewnić opiekę w miejscu, w którym możliwe jest odpowiednie leczenie wspomagające, monitorowanie i nadzór.

W uzasadnionych przypadkach można zastosować płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywowany. Atropina, leki stymulujące układ adrenergiczny lub rozrusznik serca są stosowane w leczeniu bradykardii i zaburzeń przewodzenia.

Niedociśnienie, ostrą niewydolność serca i wstrząs należy leczyć poprzez zwiększenie objętości płynów, podawanie glukagonu (jeżeli to konieczne, z następczym wlewem dożylnym glukagonu), podawanie dożylnych leków stymulujących receptory adrenergiczne, np. dobutaminy, wraz z agonistami receptora alfa-1 w przypadku rozszerzenia naczyń krwionośnych. Należy również rozważyć dożylną stosowanie Ca²⁺.

Bardzo szerokie wskazania obejmują intubację i wentylację mechaniczną. Rozrusznik serca może stanowić opcję terapeutyczną. W razie zatrzymania krążenia spowodowanego przedawkowaniem mogą być wymagane działania resuscytacyjne trwające kilka godzin.

Skurcz oskrzeli może ustąpić po podaniu leków rozszerzających oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki beta-adrenolityczne, selektywne. Kod ATC: C07AB02.

Metoprolol jest selektywnym lekiem beta₁-adrenolitycznym, tzn. blokuje receptory beta₁-adrenergiczne w sercu w dawkach mniejszych niż konieczne do wpływu na receptory beta₂-adrenergiczne w naczyniach obwodowych i oskrzelach. Selektywność metoprololu jest zależna od dawki, jednakże maksymalne stężenie w osoczu dla tej postaci farmaceutycznej jest znacznie mniejsze w porównaniu do takiej samej dawki podanej w postaci zwykłej tabletki, toteż większy stopień selektywności dla receptorów beta₁ uzyskuje się dla postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Metoprolol wykazuje niewielkie działanie stabilizujące błony oraz nie wykazuje właściwości stymulujących receptory beta. Leki beta-adrenolityczne mają ujemne działanie inotropowe i chronotropowe.

Leczenie metoprololem zmniejsza wpływ katecholamin związany z wysiłkiem fizycznym i psychicznym, co powoduje obniżenie częstości akcji serca, rzutu serca i ciśnienia krwi. W sytuacjach stresowych ze zwiększonym uwalnianiem adrenaliny z nadnerczy, metoprolol nie zapobiega fizjologicznemu rozszerzeniu naczyń. W dawkach leczniczych metoprolol ma mniejsze działanie kurczące mięśnie oskrzeli niż nieselektywne beta-adrenolityki. Ta właściwość umożliwia leczenie pacjentów z astmą oskrzelową lub innymi obturacyjnymi chorobami płuc przy użyciu metoprololu w połączeniu z lekami stymulującymi receptory beta₂. Metoprolol wpływa na wydzielanie insuliny i metabolizm węglowodanów w mniejszym stopniu niż nieselektywne beta-adrenolityki, a zatem może być również stosowany u pacjentów z cukrzycą. Metoprolol ma mniejszy wpływ na reakcję układu sercowo-naczyniowego podczas hipoglikemii, np. tachykardię, a powrót glikemii do normy jest szybszy niż w przypadku nieselektywnych beta-adrenolityków.

W nadciśnieniu tętniczym metoprolol znacząco obniża ciśnienie krwi przez ponad 24 godziny, zarówno w pozycji stojącej i leżącej, jak i podczas wysiłku. Podczas stosowania metoprololu początkowo obserwuje się wzrost oporu naczyń obwodowych. Jednakże w przypadku długotrwałego leczenia uzyskane obniżenie ciśnienia krwi może wynikać ze zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego i niezmięnionej pojemności minutowej serca.

Dzieci i młodzież

Podczas trwającego cztery tygodnie badania u 144 dzieci (w wieku od 6 do 16 lat) z nadciśnieniem pierwotnym metoprolol obniżał ciśnienie skurczowe o 5,2 mmHg dla dawki 0,2 mg/kg ($p = 0,145$), o 7,7 mmHg dla 1,0 mg/kg ($p = 0,027$) i o 6,3 mmHg dla 2,0 mg/kg ($p = 0,049$), przy dawce maksymalnej 200 mg/dobę, w porównaniu do 1,9 mmHg w grupie placebo. Dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi spadek ten wyniósł odpowiednio: 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) i 2,1 mmHg. Nie obserwowano widocznych różnic w redukcji ciśnienia tętniczego w zależności od wieku, stadium Tannera czy rasy.

Metoprolol zmniejsza ryzyko śmierci związanej z chorobami sercowo-naczyniowymi u mężczyzn z umiarkowanym/ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Nie występują zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Działanie w przewlekłej niewydolności serca

W badaniu przeżywalności MERIT-HF, obejmującym 3991 pacjentów z niewydolnością serca (NYHA II-IV) i zmniejszeniem frakcji wyrzutowej ($\leq 0,40$), metoprolol powodował zwiększenie przeżywalności i zmniejszenie liczby hospitalizacji. Podczas długotrwałego leczenia pacjenci wykazują ogólne zmniejszenie objawów (klasa NYHA i wynik ogólnej oceny leczenia).

Wykazano ponadto, że leczenie metoprololem zwiększa frakcję wyrzutową i zmniejsza końcowoskurczową i końcoworozkurczową objętość lewej komory serca.

W tachyarytmii efekt zwiększonej aktywności sympatykolitycznej jest zablokowany, co powoduje wolniejszą akcję serca głównie wskutek ograniczonego automatyzmu komórek rozrusznikowych, ale także poprzez dłuższy czas przewodzenia nadkomorowego. Metoprolol zmniejsza ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego i śmierci sercowej, a w szczególności nagłego zgonu po zawałe mięśnia sercowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu produktu leczniczego Bloxazoc zawierają mikrokapsułki metoprololu bursztynianu, a każda mikrokapsułka stanowi oddzielną jednostkę depot. Każda mikrokapsułka jest pokryta błoną polimerową, która kontroluje szybkość uwalniania substancji czynnej. Tabletka ulega szybkiemu rozpadowi w kontakcie z płynem, a mikrokapsułki ulegają rozproszeniu na dużej powierzchni w przewodzie pokarmowym. Uwalnianie metoprololu nie zależy od pH soku jelitowego i następuje z prawie stałą szybkością przez około 20 godzin. Postać farmaceutyczna produktu leczniczego Bloxazoc zapewnia stałe stężenie metoprololu w osoczu i skuteczność przez 24 godziny od przyjęcia.

Po podaniu doustnym metoprolol wchłania się całkowicie, w całym przewodzie pokarmowym, także w okrężnicy. Biodostępność produktu leczniczego Bloxazoc wynosi 30-40%. Metoprolol jest metabolizowany w wątrobie, głównie przez CYP 2D6. Zidentyfikowano trzy główne metabolity, ale żaden z nich nie wykazuje klinicznie istotnego działania beta-adrenolitycznego. Metoprolol jest wydalany w około 5% w postaci niezmienionej przez nerki, a pozostała część dawki jest usuwana w postaci metabolitów.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyczny metoprololu u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat z nadciśnieniem tętniczym jest podobny do uprzednio opisanej farmakokinetyki u dorosłych. Klirens metoprololu po podaniu doustnym (CL/F) wzrastał liniowo wraz z masą ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak nieklinicznych danych istotnych dla bezpieczeństwa klinicznego leku poza zawartymi w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Glicerol
Hydroksypropyloceluloza
Etyloceluloza
Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Pojemnik z polietylenu (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym z polipropylenu (PP), w tekturowym pudełku.

Opakowania:

- 250 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dla 23,75 mg, 47,5 mg, 95 mg) (wyłącznie do użytku szpitalnego),
- 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (dla 190 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23,75 mg: pozwolenie nr 22847

47,5 mg: pozwolenie nr 22848

95 mg: pozwolenie nr 22849

190 mg: pozwolenie nr 22850

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2020 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09.10.2021 r.