ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Bloxan - Блоксан таблети 100 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 100 mg метопролол тартарат.
Екципиенс: лактоза (45,6 mg).
За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите се бели, округли и обележани со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

- Артериска хипертензија (како монотерапија или во комбинација со други антихипертензиви).
- Долготрајна терапија на ангина пекторис.
- Аритмии (особено суправентрикуларни тахиаритмии).
- Миокарден инфаркт.
- Профилакса на мигрена.

Метопрололот исто така е ефикасен и во третманот на кардиоваскуларни заболувања кај пациенти со тиротоксикоза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирањето треба да е индивидуално. Колку е поголема дозата на метопролол, толку е помала кардиоселективноста. Лекот треба да се зема за време или веднаш по оброкот. Терапијата со метопролол не треба одеднаш да се прекинува (погледнете во Мерки на претпазливост и посебни предупредувања). Ако се пропушти доза, пациентот треба да продолжи со вообичаениот дозен режим без удвојување на следната доза.

Кај пациентите со *артериска хипертензија* терапијата треба да се започне со 100 mg метопролол дневно, земен како единечна доза или во 2 поделени дози. По потреба, дозата може да се зголеми по една недела или подоцна. Соодветна контрола на крвниот притисок претежно се постигнува со употреба на дневна доза од 100 до 200 mg метопролол кој може да се зема како единечна доза или поделена во две дози, една наутро и една навечер. Максимална дневна доза е 400 mg. Терапијата треба да трае се додека индикацијата постои.

Почетна доза во третманот на *ангина пекторис* или *суправентрикуларна тахиаритмија* е 50 mg (1/2 таблета) метопролол два пати дневно. Дозата може постепено да се зголемува во интервали од 1 до 2 недели. Метопрололот може да се зема и 3 пати дневно. Максимална вкупна дневна

доза е 400 mg. Не се утврдени ефикасноста и безбедноста на повисоките дози. Терапијата треба да трае се додека постои индикацијата.

По прележан *миокарден инфаркт*, метопрололот може да се зема ако пациентот е хемодинамски стабилен. Метопрололот ја намалува големината на инфарктот и го подобрува преживувањето на пациентите. На пациентите, таблетите може да им се дадат веднаш или како продолжение на почетната интравенска терапија со метопролол. Доколку состојбата на пациентот дозволува, пациентот треба да прими метопролол колку што е можно побрзо, најдобро во текот на првите 12 часа по почетокот на болката. Во првите 48 часа, треба да се дава перорална доза на метопролол од 50 mg на секои 6 часа. Доколку пациентот лошо ја поднесува целата доза од лекот, дозата треба да се намали на половина. На третиот ден, пациентот треба да започне со земање на 100 mg метопролол два пати дневно (доза на одржување). Кога не е препорачлива рана администрација на метопролол, терапијата може да се започне подоцна, на 3-тиот до 10-тиот ден, кога клиничката состојба тоа го дозволува. Во таков случај, пациентот треба да ја зема дозата на одржување (100 mg два пати дневно) од почетокот. Терапијата треба да трае најмалку 3 месеци. За превенција на повторна појава на инфаркт се препорачува долготрајна терапија.

Дозата за дополнителна терапија при *хипертиреоза* е 50 mg два до четири пати дневно. Кога концентрацијата на тироидните хормони постепено ќе се врати во нормала по терапијата на постоечкото заболување, дозата на метопролол треба полека да се намалува.

За профилакса на напади на *мигрена*, пациентот треба да зема 50 до 100 mg метопролол два пати дневно.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на терапијата кај деца.

Вообичаено не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари пациенти или кај пациенти со ренална инсуфициенција. Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања, дозата треба да се намали.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципинесите, брадикардија, атриовентрикуларен блок од втор или трет степен, sick sinus синдром, хипотензија, декомпензирана срцева слабост, кардиоген шок, метаболна ацидоза, нетретиран феохромоцитом, тешка периферна артериска болест и тешка бронхијална астма.

Метопрололот не треба да се препишува кај пациенти со дијагностициран или очекуван миокарден инфаркт ако тие имаат клинички значајна брадикардија, хипотензија, значаен атриовентрикуларен блок од прв или повисок степен, ниту при умерена или тешка срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пациентите треба да се советуваат лекот да го земаат редовно и терапијата да не ја прекинуваат без претходно да се советуваат со лекар. Наглиот прекин на терапијата може да резултира со појава на синдром на повлекување од терапија кој се манифестира со потење, тахикардија и диспнеа. Кај пациентите со ангина пекторис, може да настане влошување на болеста и може да се зголеми ризикот за миокарден инфаркт. Според тоа, терапијата со метопролол треба постепено да се прекинува со постојано намалување на дозата во тек на 1 до 2 недели и давање на 25 mg метопролол дневно во последните 6 дена. Доколку ова резултира со влошување на состојбата на пациентот, дозата треба повторно да се зголеми.

Иако дејството врз бета 2-адренергичните рецептори во респираторниот тракт е многу мало, пациентите со бронхијална астма можат да го земаат метопрололот само кога е навистина неопходно. Кај овие пациенти се препорачува истовремена администрација на бета 2-

стимулатори. Кај пациентите со акутен миокарден инфаркт и бронхијална астма, треба да се избегнува превентивна администрација на бета 2-стимулатори. Потребно е внимателно следење кај овие пациенти. Доколку се појави бронхијална опструкција, терапијата со метопролол треба да се прекине и внимателно да се воведат бронходилататори.

Метопрололот ја забавува работата на срцето, затоа може да ги маскира знаците на хипогликемија кај пациентите со дијабетес или знаците на тиротоксикоза кај пациентите со хипертиреоза.

Пациентите со блага до умерена срцева слабост може да го земаат метопрололот ако оваа состојба е успешно контролирана со дигиталис или диуретик.

Пациентите со тешка хепатална инсуфициенција побавно го метаболизираат метопрололот, па затоа имаат потреба од пониски дози.

Пред хируршки зафат, пациентите треба да му кажат на лекарот или стоматологот дека земаат метопролол. Пред голем оперативен зафат, се препорачува привремен (постепен!) прекин на терапијата со цел да се врати нормалната срцева реактивност за време на анестезијата. Во некои случаи, администрацијата на метопролол е посакувана.

Метопрололот може да ја влоши клиничката слика при периферна артериска ангиопатија (погледнете и во точката Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на анафилактични реакции затоа што во случај на повторување на болеста, реакцијата може да биде потешка. Понекогаш се потребни повисоки дози на адреналин во третманот на овие пациенти.

Метопрололот го намалува одговорот при алерголошко тестирање.

Посебни информации за некои од помошните супстанции
Блоксан содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на галактозна интолеранција, Lapp лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Метопрололот има синергистично дејство со следните лекови:
- Верапамил и дилтиазем: не се препорачува нивна истовремена употреба со метопролол затоа што многу се намалува брзината на атриовентрикуларната спроводливост и може да се појави хипотензија, брадикардија, па дури и асистола.
- Одредени антиаритмици, општи анестетици, лекови за лекување на ангина пекторис (калциум антагонисти, нитрати), дигиталис, антихипертензиви, ганглионски инхибитори и инхибитори на моноамино оксидазата, β-блокатори (на пр. во форма на капки за очи): потребна е претпазливост при истовремена употреба на овие лекови со метопрололот и често има потреба за намалување на дозата на едниот или на двата лека.
- Ергот алкалоидите имаат синергистично дејство врз периферната циркулација, па потребна е претпазливост при нивна истовремена употреба, особено кај пациентите со периферна артериска болест.

Лековите кои ја намалуваат активноста на хепаталните ензими (како циметидин) ги зголемуваат серумските концентрации на метопролол, додека лековите кои ја зголемуваат активноста на хепаталните ензими (како рифампицин) ги намалуваат концентрациите на метопролол.

Истовремената администрација на адреналин може да доведе до парадоксна хипотензија и брадикардија. Доколку β-агонисти се администрираат заедно со метопролол, нивното дејство се намалува.

При истовремена администрација на клонидин, треба да се внимава пациентот да го прекине земањето на метопролол неколку дена пред повлекувањето на клонидин од терапија.

Кај пациенти со дијабетес, терапијатата со хипогликемични лекови или инсулин треба повремено да се прилагоди.

Храната ја подобрува апсорпцијата на метопролол.

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Не се препорачува употреба на Блоксан кај бремени жени освен кога е навистина неопходно. Метопрололот ја минува плацентата, па затоа може да предизвика несакани дејства кај новороденчињата или нероденитe бебиња, претежно брадикардија, хипотензија и хипогликемија. Кога метопрололот беше препишан кај бремени жени со хипертензија со внимателен медицински надзор по 20-тата недела од бременоста, не беа забележани абнормалности кај фетусот.

Доколку е потребна терапија кај бремени жени или жени кои дојат, потребно е внимателно следење на фетусот, новороденчето или доенчето и во случај на несакани дејства треба да се преземат соодветни мерки.

Метопрололот се излачува во млекото во многу мали количини. Доенчето кое консумира 1 литар мајчино млеко прима помалку од 1 mg метопролол, што најверојатно е занемарливо.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Блоксанот има благо до умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. На почетокот на терапијата со метопролол и при прилагодување на дозирањето, може да се појави хипотензија и зашеметеност, можно со синкопа. Можни се и нарушувања на видот кои ја нарушуваат способноста за возење или ракување со машини. При започнување на терапијата или прилагодување на дозирањето, пациентот треба да се советува да не вози моторни возила и да не ракува со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со Блоксан класифицирани се во следните групи по редослед на честота на случување:

- многу чести (≥1/10),
- чести (≥1/100 до <1/10),
- помалку чести (≥1/1,000 до <1/100),
- ретки (≥1/10,000 до <1/1,000),
- многу ретки (<1/10,000),
- непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци).

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се презентирани по редослед од поголема кон помала сериозност.

Честота на несакани дејства наведени по поединечни системи на органи:

Испитувања

- помалку чести: зголемена телесна тежина,
- ретки: абнормални резултати на тестовите за функцијата на црниот дроб.

Кардијални нарушувања
- чести: брадикардија,
- ретки: конгестивна срцева слабост, срцеви аритмии, палпитации,
- многу ретки: нарушувања на атриовентрикуларната спроводливост, влошување на ангина пекторис.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем
- многу ретки: агранулоцитоза, тромбоцитопенична и нетромбоцитопенична пурпура.

Нарушувања на нервниот систем
- чести: зашеметеност, главоболка,
- ретки: парестезија, краткотрајно губење на меморијата.

Нарушувања на очите
- многу ретки: нарушувања на видот, суви очи.

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт
- многу ретки: тинитус.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања
- чести: диспнеа при напор,
- помалку чести: бронхоспазам.

Гастроинтестинални нарушувања
- чести: епигастрична болка, гадење, опстипација,
- помалку чести: дијареа, повраќање, гасови, жегавица,
- ретки: сува уста.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво
- ретки: исип, пруритус,
- многу ретки: фотосензитивност, зголемено потење, влошување на псоријазата, алопеција.

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво
- ретки: болка во мускулите и коските.

Васкуларни нарушувања
- чести: ортостатска хипотензија (многу ретко со сикопа),
- ретки: артериска инсуфициенција (вообичаено од Raynaud-ов тип),
- многу ретки: влошување на периферната ангиопатија, вртоглавица.

Општи наршувања и состојби на местото на администрација
- чести: замор, ладни екстремитети,
- помалку чести: периферен едем.

Хепато-билијарни нарушувања
- многу ретки: хепатитис.

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите
- многу ретки: Peyronie-ова болест, нарушувања на потенцијата.

Психијатриски нарушувања
- помалку чести: депресија, поспаност, ноќни кошмари, несоница,
- многу ретки: конфузија, халуцинации.

Доколку се појават тешки несакани дејства, терапијата треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на корista наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/

4.9 Предозирање

Предозирањето претежно предизвикува брадикардија и хипотензија. Во повеќето случаи, доволно е да се намали дозата или привремено да се прекине терапијата.

Дополнително на горенаведените дејства, предозирањето може да предизвика и отежнато (свиркаво) дишење поради бронхоспазам, нарушена спроводливост, срцева слабост, а во потешки случаи и кардиоген шок, нарушувања на свеста па се до кома, и кардијален арест. Беа забележани неколку фатални случаи.

Првите знаци вообичаено се јавуваат 20 минути до 2 часа по ингестијата. Доколку пациентот е дома и во свесна состојба, треба да се обиде да предизвика повраќање. Потребно е внимателно следење во единиците за интензивна нега (кардиоваскуларна, респираторна и ренална функција, ниво на серумски електролити и глукоза) кај секој пациент кој земал поголема количина на таблети метопролол. Се препорачува гастрична лаважа и адсорпција на активен јаглен.

Доколку е неопходно, на пациентот треба да му се даде инфузија со течности, атропин, бета 2-адрено-рецепторни агонисти, допамин, добутамин и глукагон. При нарушена кондукција, понекогаш е потребна електрода за привремена стимулација на срцето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: бета-блокатори, селективни; АТС код: C07AB02.

Метопрололот е компетитивен кардиоселективен блокатор на бета1-адренергичните рецептори. Го намалува артерискиот крвен притисок, срцевиот ритам и минутниот волумен. Поради овие дејства го растеретува миокардот и спречува развој на ангина пекторис. Дејствата од терапските дози се ограничени на срцето, но високите дози можат да имаат дејства и врз респираторниот тракт, периферната крвна циркулација и рамнотежата на шеќер во крвта. Ризикот за депресија на миокардот е мал затоа што метопрололот не ја стабилизира клеточната мембрана. Во текот на терапијата, не настанува дисбаланс на електорилити. Дејството од метопролол се забележува по 1 час од администрацијата, а неговото времетраење зависи од дозата.

Доколку терапијата се започне во рана фаза по прележан миокарден инфаркт, метопрололот ја намалува големината на инфарктот, спречува вентрикуларна фибрилација и го зголемува преживувањето на пациентите.

5.2 Фармакокинетика

Лекот е мешавина од фармаколошки поефикасниот S-енантиомер и помалку ефикасниот L-енантиомер на метопролол тартарат. Има многу мала разлика во фармакокинетските својства на двете форми.

Главни фармакокинетски вредности:

Апсорпција по перорален внес	> 95%
Пресистемски метаболизам	< 5% до 60%
Биорасположивост	50% по првата доза, потоа до 70%
Време до C_{max}	2 до 3 часа
Врзување со плазма протеини	12%
Волумен на дистрибуција	3 до 6 l/kg
Плазма полу-живот на елиминација $t_{½}$	3,5 h (1 h до 9,5 h) во просек
Метаболизам	претежно во црниот дроб
Значен премин во	мозок, бели дробови, црн дроб, бубрези, жолчка
Екскреција во мајчиното млеко	да
Минување на плаценталната бариера	да
Елиминација	во урината како метаболити; 10% како активен лек

Храната ја подобрува апсорпцијата на метопролол.
Постои голема интериндивидуална варијабилност во степенот на метаболизирање што резултира со различно ниво на метопролол во плазмата. Тераписките и несаканите дејства се пропорционални со нивото во плазмата, затоа дозирањето треба да биде индивидуално.
Вообичаено, не е потребно прилагодување на дозирањето кај постари пациенти и пациенти со бубрежни заболувања. Сепак, прилагодување на дозирањето е потребно кај пациентите со тешка хепатална инсуфициенција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за акутна токсичност кај лабораториски животни покажаа блага до умерена токсичност на метопролол по перорална администрација. LD_{50} вредностите беа 870 mg/kg кај глувци и 2000 mg/kg кај стаорци.
При долготрајна перорална администрација на метопролол кај кучиња (дози до 2 x 40 mg/kg/дневно во тек на 3 месеци или дози до 52,5 mg/kg/дневно во тек на 1 година) и кај стаорци (дози до 200 mg/kg/ дневно во тек на 6 месеци), не беа забележани токсични дејства.
Метопрололот не влијае на репродуктивниот капацитет на лабораториските животни. Во *in vitro* и *in vivo* студиите, не беше забележан мутаген или канцероген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

лактоза монохидрат
микрокристална целулоза
натриум скроб гликолат (тип А)
колоидна безводна силика
повидон
магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

4 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC фолија): 30 таблети (3 блистери со по 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.
Неискористениот производ или материјал за фрлање, треба да се отстранат во согласност со локалните закони.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 30.08.1995
Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

4/2025