

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

PRESOLOL

50 mg, film tablete

metoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film sadrži 50 mg metoprolol tartrata.
Spisak ekscipijenasa je naveden u dijelu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bikonveksne, okrugle film tablete, ružičaste boje, na prelomu bijele boje sa podionom crtom sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija i angina pektoris, aritmije srca, posebno supraventrikularne tahiaritmije. Dodatak liječenju tirotoksikoze. Rana primjena lijeka PRESOLOL kod infarkta miokarda smanjuje veličinu infarkta i pojavu ventrikularne fibrilacije. Olakšanje bola može takođe smanjiti potrebu za opijatnim analgeticima. Pokazano je da PRESOLOL smanjuje mortalitet kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda. Profilaksa migrene.

4.2. Doziranje i način primjene

Tablete PRESOLOL treba uzimati oralno i progušati bez žvakanja.

Doza mora uvijek biti prilagođena individualnim potrebama pacijenta i ne treba da bude veća od 400 mg dnevno. Treba se pridržavati sljedećih vodiča:

Odrasli

Hipertenzija

U početku se propisuje doza od 100 mg dnevno kao jedna doza ili u podijeljenim dozama. U zavisnosti od reakcije na dozu ona se može povećati za 100 mg dnevno u nedjeljnim intervalima do 200 mg dnevno kao jedna ili u podijeljenim dozama. U ovom doznom rasponu očekuje se da će većina pacijenata reagovati brzo i na zadovoljavajući način. Dodatno smanjenje krvnog pritiska može se postići kada se PRESOLOL koristi sa antihipertenzivnim diuretikom ili drugim hipotenzivnim lijekom.

PRESOLOL se može dati sa povoljnim efektom i pacijentima sa hipertenzijom koji nisu predhodno liječeni i onima kod kojih odgovor na predhodnu terapiju nije bio odgovarajući. U drugom slučaju predhodna terapija se može nastaviti uz dodatak lijeka PRESOLOL i prilagođavanje predhodne terapije ako je neophodno.

Angina pektoris

Preporučena doza je 50 do 100 mg dva ili tri puta dnevno.

Generalno se očekuje značajno poboljšanje tolerancije na vježbanje i smanjenje napada angine u dozama od 50-100 mg dva puta dnevno.

Srčane aritmije

Obično je dovoljna doza od 50 mg dva ili tri puta dnevno. Ako je neophodno doza se može povećati do 300 mg dnevno što se daje u podijeljenim dozama.

Hipertiroidizam

Preporučuje se 50 mg četiri puta dnevno. Dozu treba postepeno smanjivati kako se polako postiže eutiroidno stanje.

Infarkt miokarda

Rana intervencija

Preporučuje se 50 mg na svakih 6 sati u toku 48 sati, a najbolje u toku prvih 12 sati poslije pojave bola u grudima.

Održavanje

U terapiji održavanja uobičajena doza održavanja je 200 mg dnevno dato u podijeljenim dozama. Liječenje treba nastaviti najmanje tri mjeseca.

Profilaksa migrene

Preporučena doza iznosi 100 do 200 mg dnevno u podijeljenim dozama (ujutru i uveče).

Stariji pacijenti

Nema podataka koji ukazuju da se doziranje razlikuje kod zdravih starijih pacijenata. Ipak, neophodan je oprez kod starijih pacijenata obzirom da nagli pad krvnog pritiska ili brzine otkucanja srca može dovesti do neodgovarajućeg snabdijevanja vitalnih organa krvljem.

Pacijentima koji imaju insuficijenciju jetre mogu više odgovarati manje doze lijeka.

Djeca

PRESOLOL se ne preporučuje kod djece.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu suspstancu, druge β-blokatore ili na bilo koji od ekscipijenasa.
- Teška astma ili ozbiljan bronhospazam u anamnezi.
- AV blokada drugog ili trećeg stepena.
- Nekontrolisana srčana insuficijencija
- Klinički značajna sinusna bradikardija
- Sindrom bolesnih sinusa.
- Ozbiljna bolest perifernih arterija.
- Kardiogeni šok.
- Hipotenzija.
- Neliječeni feohromocitom.
- Metabolička acidozna.

PRESOLOL nije indikovan kod pacijenata sa infarktom miokarda sa komplikacijama kao što su: izražena bradikardija, AV blok I stepena, sistolna hipotenzija (< 100 mm Hg) i/ili teška srčana insuficijencija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Upozorenje „Ne koristite ovaj lijek ukoliko u anamnezi imate napade zviždanja u grudima ili astmu“ će biti naznačeno.

Iako kardioselektivni beta-blokatori, uključujući i Presolol imaju manje izraženi efekat na plućnu funkciju u odnosu na neselektivne beta-blokatore, lijekove iz ove grupe treba izbjegavati kod pacijenata sa reverzibilnom opstruktivnom bolešću pluća, osim ukoliko ne postoje značajni klinički razlozi za njegovu primjenu. U nekim slučajevima može biti potrebno prilagođavanje doze lijeka ili primjena beta-2 agonista.

Metoprolol može pogoršati bradikardiju i simptome perifernih arterijskih cirkulatornih poremećaja. Ukoliko pacijent razvije pojačanu bradikardiju (srčana frekvencija manja od 50 do 55 otkucaja u minuti) treba smanjiti dozu Presolola ili ga postepeno ukinuti.

Dodatno, anafilaktičke reakcije izazvane drugim lijekovima mogu biti posebno izražene kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore i mogu biti rezistentne na uobičajene doze adrenalina. Kad god je to moguće, treba izbjegavati primjenu beta blokatora, uključujući i Presolol, kod pacijenata kod kojih postoji povećan rizik od nastanka anafilaktičke reakcije.

Iznenadni prekid beta blokade treba izbjegavati, naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Kada je to moguće, prekid liječenja Presololom treba da bude postepen u toku 10 dana smanjivanjem doze do 25 mg, koja se treba primjenjivati posljednjih 6 dana. Tokom ovog postepenog prekida terapije pacijent treba da bude pod strogim nadzorom ljekara i, ukoliko je neophodno, treba primjeniti supstitucionu terapiju.

Beta blokatore, uključujući i PRESOLOL, ne treba primjenjivati pacijentima sa neliječenom kongestivnom insuficijencijom srca (vidjeti „Kontraindikacije“). Stanje prvo treba stabilizovati. Potrebno je razmotriti dodatnu terapiju (kardiotonični glikozidi i/ili diuretici) kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti ili pacijenata koji su dekompenzovani.

Zbog negativnog efekta na atrioventrikularno sprovođenje, beta-blokatore, uključujući i Presolol, treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa I stepenom AV bloka (vidjeti „Kontraindikacije“).

Beta-blokatori prikrivaju neke od kliničkih znakova tirotoksikoze. PRESOLOL treba s oprezom davati pacijentima koji imaju ili se sumnja da im se razvija tireotoksikoza, pa treba pažljivo pratiti funkciju štitne žljezde i rad srca.

Presolol treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju diabetes melitus, naročito kod onih koji su na terapiji insulinom ili oralnim antidiabetičima (vidjeti „Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija“). Kod labilnog i insulin zavisnog dijabetesa možda će biti neophodno podešavanje hipoglikemiske terapije. Pacijente treba upozoriti da metoprolol može maskirati neke od simptoma hipoglikemije inhibicijom funkcije simpatičkog nervnog sistema.

Ukoliko je PRESOLOL propisan pacijentu sa feohromocitomom neophodna je primjena i alfa blokatora.

Kod pacijenata sa značajnim poremećajem funkcije jetre, može biti potrebno prilagođavanje doze lijeka, s obzirom na to da se metoprolol metaboliše u jetri.

Davanje adrenalina pacijentima koji primaju terapiju beta-blokatorima može dovesti do povećanja krvnog pritiska i bradikardije iako je to manje dešava kod β1-selektivnih lijekova.

Prije početka hirurške intervencije anesteziolog mora da bude obaviješten da pacijent koristi PRESOLOL. Treba procijeniti odnos koristi od nastavka terapije beta-blokatorom i rizika od naglog prekida terapije kod svakog pacijenta. U slučaju da se odluči da se prekine terapija beta-blokatorima prilikom pripreme za operaciju, terapiju treba prekinuti najmanje 24 prije operacije. Nastavak terapije beta-blokatorima smanjuje rizik od pojave aritmija prilikom uvođenja u anesteziju i intubacije. Međutim, rizik od hipertenzije se povećava. Ukoliko se terapija beta-blokatorom nastavi, potrebno je obratiti pažnju pri izboru anestetika, tj. onog sa najmanjim negativnim inotropnim efektom (halotan/azot oksid). U cilju zaštite od pojave vagalnih reakcija pacijent može da primi intravenski atropin.

Beta-blokatori mogu povećati broj i trajanje napada angine kod pacijenata sa Prinzmetal-ovom anginom (varijantom angine pektoris). Međutim, relativno selektivni blokatori β1-receptora, kao što je PRESOLOL, mogu se davati takvim pacijentima ali uz najveći oprez.

Pacijenti sa anamnestički poznatom psorijazom trebalo bi da koriste beta-blokatore samo nakon pažljivog razmatranja.

Prilikom primjene nekih beta-blokatora, kao što je opisano za proktalol, registrovana je pojava kompletног okulomukokutanog sindroma, ali ne i sa metoprololom. Pojedini simptomi ovog sindroma (suvo oko, sa ili bez kožne ospe) su registrovani i prilikom primjene ovog lijeka. U većini slučajeva, simptomi se povlače nakon prekida terapije. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata i prekid terapije ukoliko se javi simptomi okulomukokutanog sindroma (Vidjeti savjet o prekidu terapije).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Efekti metoprolola i drugih antihipertenziva na vrijednosti krvnog pritiska su obično aditivni, stoga se preporučuje oprez kako bi se izbjegla pojava hipotenzije. Međutim, kombinovana primjena drugih antihipertenzivnih lijekova često može koristiti da bi se poboljšala kontrola hipertenzije.

Pošto beta-blokatori mogu da utiču na perifernu cirkulaciju, neophodan je oprez prilikom istovremene primjene lijekova koji imaju sličnu aktivnost, npr. ergotamin.

Pacijente koji istovremeno primaju blokatore simpatikusne ganglije ili druge beta-blokatore (uključujući i one u obliku kapi za oči) treba i dalje držati pod nadzorom.

Prazosin

Akutna posturalna hipotenzija koja se može javiti pri primjeni prve doze prazosina, može biti pojačana kod pacijenata koji već uzimaju beta-blokator.

Klonidin

Kada se prekida kombinovana terapija metoprolola i klonidina, terapija metoprololom se mora obustaviti nekoliko dana prije obustave klonidina. Hipertenzija koja se može javiti nakon prekida terapije klonidinom može biti izražena kod pacijenata koji istovremeno uzimaju beta-blokatore.

Antagonisti kalcijuma

Blokatori kalcijumskih kanala kao što su verapamil i diltiazem mogu potencirati depresivno dejstvo beta-blokatora na krvni pritisak, srčanu frekvenciju, kontraktilnost miokarda i atrioventrikularno sprovođenje. Pacijentima koji uzimaju metoprolol ne treba davati blokatore kalcijumskih kanala tipa verapamila (fenilalkilamin) intravenski, jer postoji rizik za pojavu srčanog zastoja. Pacijente koji uzimaju oralno blokator kalcijumskih kanala tipa verapamila treba pažljivo pratiti.

CYP2D6 inhibitori

Snažni inhibitori ovog enzima mogu dovesti do povećanja koncentracije metoprolola u plazmi (vidjeti odjeljak 5.2 Farmakokinetički podaci), stoga je potreban oprez pri istovremenoj primjeni snažnih CYP2D6 inhibitora sa metoprololom. Klinički potvrđeni snažni inhibitori CYP2D6 enzima su antidepresivi kao što su fluoksetin, paroksetin ili bupropion, antipsihotici kao što je tioridazin, antiaritmici kao propafenon, lijekovi protiv retro virusa kao ritonavir, antihistaminici kao difenhidramin, antimalarici kao hidroksihlorohin ili hinidin, antimikotici kao terbinafin i lijekovi za liječenje peptičkog ulkusa kao što je cimetidin.

Antiaritmici I grupe i amiodaron

Istovremena primjena amiodarona, propafenona i ostalih antiaritmika I grupe kao što su hinidin ili dizopiramid sa metoprololom može potencirati efekte beta-blokatora na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno sprovođenje.

Nitroglicerin

Nitroglycerin može da pojača hipotenzivno dejstvo metoprolola.

Glikozidi digitalisa

Istovremena primjena glikozida digitalisa može dovesti do prekomjerne bradikardije i/ili produžavanja vremena atrioventrikularnog provođenja.

Simpatomimetici

Metoprolol će antagonizovati β_1 dejstvo simpatomimetika, ali ne bi trebalo da utiče na bronchodilatatorne efekte β_2 agonista u normalnim terapijskim dozama.

Insulin i oralni antidiabetici

U kombinaciji sa insulinom ili oralnim antidiabeticima metoprolol može dovesti do izražene ili produžene hipoglikemije. Beta-blokatori takođe mogu antagonizovati hipoglikemijske efekte preparata sulfonilureje. Rizik je svakako manji pri primjeni beta-1 selektivnog blokatora kao što je metoprolol u poređenju sa drugim beta blokatorima. Zbog svega navedenog savjetuje se oprez pri primjeni ovih lijekova kod pacijenata sa dijabetesom (vidjeti „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka“).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

Istovremena primjena beta-blokatora i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova kao što je indometacin može smanjiti hipotenzivno dejstvo metoprolola.

Lidokain

Metoprolol može da smanji klirens lidokaina.

Opšti anestetici

Zbog istovremene primjene inhalacionih anestetika moguće je pojačavanje kardiodepresivnog efekta (vidjeti „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka“).

Induktori/inhibitori enzima jetre

Lijekovi koji indukuju enzime (npr. rifampicin) mogu smanjiti koncentracije metoprolola u plazmi, dok inhibitori enzima (npr. cimetidin) mogu povećati koncentracije metoprolola u plazmi.

Alkohol

Pri istovremenom uzimanju dolazi do povećanja koncentracije alkohola u krvi i njegovog sporijeg opadanja.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Beta-blokatori smanjuju perfuziju placente što može dovesti do intrauterine smrti fetusa i preranih porođaja, Presolol ne treba primjenjivati u periodu trudnoće i dojenja, osim u slučajevima kada eventualna korist nadmašuje rizik za fetus/odojče.

I pored toga, metoprolol je korišćen za liječenje hipertenzije povezane sa trudnoćom pod pažljivim nadzorom, nakon gestacije od 20 sedmica. Metoprolol prolazi placenu i prisutan je u krvi pupčane vrpce, ali nisu prijavljeni nikakvi dokazi o abnormalnostima fetusa. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat niti bilo koje drugo neželjeno dejstvo na embrion i/ili fetus, što bi moglo da utiče na bezbjednosni profil lijeka.

Ako se majka liječi dozama koje su u okviru terapijskih, mogući beta-blokirajući efekat metoprolola unijetog kroz majčino mlijeko je neznatan.

Ukoliko se Presolol primjenjuje u periodu trudnoće i dojenja, treba obratiti pažnju na pojavu eventualnih neželjenih dejstava kao posljedica beta-blokade (kao npr. bradikardija, hipoglikemija) kod fetusa, novorođenčeta i odojčeta. Potrebno je koristiti najmanju moguću dozu, a liječenje treba prekinuti najmanje 2-3 dana pred porođaj kako bi se izbegla povećana kontraktilnost uterusa i smanjili efekti beta blokade na novorođenče.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama

Kao i kod drugih beta-blokatora, PRESOLOL utiče na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. U skladu s tim treba i upozoriti pacijenta.

4.8. Neželjena dejstva

Korišćene su sljedeće definicije učestalosti: Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100, < 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000, < 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), veoma rijetko ($< 1/10,000$). Podaci obuhvataju i prijavljene izolovane slučajeve.

| Sistem organa | Veoma često ($> 1/10$) | Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) | Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) | Veoma rijetko ($< 1/10000$) | Nepoznata učestalost |
|-------------------------------------|-----------------------------|--|--|--|--|-------------------------|
| Poremećaji krvnog i limfnog sistema | | | | | Trombocitopenija | |
| Psihijatrijski poremećaji | | | | Depresija, noćne more | Poremećaj ličnosti, halucinacije | |
| Poremećaji | | Vrtoglavica, | | Smanjenje | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|---|
| nervnog sistema | | glavobolja | | pažnje, somnolencija ili insomnija, parestezije | | |
| Poremećaji oka | | | | | Poremećaji vida (nejasan vid), suve i/ili iritirane oči | |
| Poremećaji uha i lavirinta | | | | | Tinitus, i u dozama koje premašuju preporučene, poremećaji sluha (hipoakuzija ili gluvoča) | |
| Poremećaji srca | | Bradikardija | | Srčana insuficijencija, srčane aritmije, palpitacije | Poremećaj sprovodnog sistema srca, prekordijalni bol | |
| Vaskularni poremećaji | | Ortostatska hipotenzija (povremeno sa sinkopom) | | Edem, Raynaud fenomen | Gangrena kod pacijenata sa već postojećim ozbiljnim poremećajem periferne cirkulacije | |
| Respiratori, torakalni i mediastinalni poremećaji | | Dispneja pri vježbanju | | Bronhospazmi (koji se može javiti i kod pacijenata bez opstruktivnih plućnih bolesti) | Rinitis | |
| Gastrointestinalni poremećaji | | Mučnina i povraćanje, bol u abdomenu | | Proliv, zatvor | Suva usta | Retroperitonealna fibroza (uzročno- posledična veza sa Presololom nije definitivno ustanovljena) |
| Hepatobilijarni poremećaji | | | | | | Hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | | Osip (urtikarija, psorijatične ili distrofične lezije kože) | Fotosenzitivnost, hiperhidroza, alopecija, pogoršanje psorijaze | |
| Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog tkiva | | | | Mišićni grčevi | Artritis | |
| Poremećaji reprodukтивnog sistema i dojke | | | | | Poremećaji libida i potencije | Peyonie-va bolest (uzročno- posledična veza sa Presololom nije definitivno ustanovljena) |
| Opšti poremećaji i | | Umor | | | | |

| | | | | | | |
|----------------------------------|--|--|--|--|---|--|
| stanja na mjestu primjene | | | | | | |
| Ispitivanja | | | | | Povećanje tjelesne mase, neuobičajene vrijednosti funkcionalnih testova jetre | |

Postmarketinško iskustvo

Tokom primjene metoprolola nakon uvođenja na tržište prijavljena su slijedeća neželjena dejstva: stanje konfuzije, povećanje triglicerida u krvi i sniženje lipoproteina visoke gustine (HDL). Pošto su ovi slučajevi iz populacije neodređene veličine i podliježu različitim faktorima, njihovu frekvenciju nije moguće pouzdano procjeniti.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

U težim slučajevima predoziranja, simptomi predoziranja mogu da budu teška hipotenzija, sinusna bradikardija, atrioventrikularni blok, srčana insuficijencijska, kardiogeni šok, srčani zastoj, bronhospazam, poremećaj svijesti, koma, konvulzije, mučnina, povraćanje, cijanoza, hipoglikemija i povremeno hiperkalemija.

Prvi znaci trovanja se pojavljuju poslije 20 minuta do 2 sata po ingestiji Presolola. Efekti masovnog predoziranja mogu perzistirati nekoliko dana, i pored smanjenja koncentracije u plazmi.

Mjere liječenja predoziranja

Pacijente treba hospitalizovati i generalno liječiti u odjeljenju intenzivne njage sa stalnim praćenjem srčane funkcije, gasova u krvi i biohemiskih nalaza. Suportivne mjere kao što su veštačka ventilacija ili podrška srčanom radu treba primjeniti ukoliko su neophodne. Čak i pacijente u prividno dobrom stanju kod kojih je prisutno malo predoziranje lijekom, treba pažljivo pratiti zbog znakova trovanja najmanje 4 sata.

U slučaju po život ugrožavajućeg oralnog predoziranja, indukovati povraćanje ili gastričnu lavažu (u toku 4 sata od predoziranja) i/ili aktivni ugalj kako bi se lijek uklonio iz gastrointestinalnog trakta. Metoprolol se ne može efikasno ukloniti hemodializom.

Atropin se može dati intravenski zbog kontrole bradikardije. Intravenski beta agonisti kao što su prenalterol ili izoprenalin treba primjeniti u cilju terapije bradikardije i hipotenzije; nekad su potrebne vrlo visoke doze kako bi se neutralisala beta blokada. Dopamin, dobutamin ili noradrenalin se mogu primjeniti u cilju održavanja krvnog pritiska. Glukagon ima pozitivni inotropni i hronotropni efekat na

srce koji ne zavisi od beta receptora i koji je efikasan u terapiji rezistente hipotenzije i srčane insuficijencije udružene sa predoziranjem beta-blokatorima.

Diazepam je lijek izbora za kontrolu epileptičnih napada. Beta 2-agonist ili aminofilin se mogu primjeniti u cilju prevencije bronhospazma; pacijenti treba da su pod nadzorom zbog moguće pojave aritmija tokom i poslije primjene bronhodilatatora.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Beta blokatori, selektivni

ATC kod: C07AB02

PRESOLOL je kardioselektivni β -adrenergički blokator.

Mehanizam dejstva

PRESOLOL (metoprolol) ima relativno jače blokirajuće dejstvo na β_1 -receptore (koji učestvuju u adrenergičkoj stimulaciji srčanog ritma, kontraktilnosti i oslobađanju slobodnih masnih kiselina iz masnih depoa) u odnosu na β_2 -receptore koji učestvuju u bronho- i vazodilataciji. Ne ispoljava stabilijuće dejstvo na membrane kao ni parcijalno agonističko (unutrašnje simpatomimetičko) dejstvo. Stimulišuće dejstvo kateholamina na srce se smanjuje ili inhibira metoprololom, što dovodi do smanjenja broja otkucaja srca, kontraktilnosti srca i izbacivanja iz srca.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Metoprolol se dobro resorbuje poslije oralne primjene, a najveće koncentracije u plazmi postižu se 1.5-2 sata nakon doziranja. Bioraspoloživost jedne doze je oko 50%, što se povećava na oko 70% poslije ponovljene primjene. Bioraspoloživost se takođe povećava ako se metoprolol uzima sa hranom.

Distribucija i biotransformacija

Oko 10% metoprolola u plazmi se veže za proteine. Metoprolol prolazi placenu i može se otkriti u mlijeku dojilja (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").

Metoprolol se snažno metaboliše enzimima iz sistema citohroma P450 u jetri. Oksidativni metabolizam metoprolola je pod genetskom kontrolom u kome najveći doprinos ima polimorfni oblik CYP2D6. Postoje značajne etničke razlike u prevalenciji fenotipa slabih metabolizatora. Oko 7% ljudi bijele rase i oko 1% orijentalaca predstavljaju slabe metabolizatore.

Slabi metabolizatori CYP2D6 pokazuju nekoliko puta veće koncentracije metoprolola u plazmi u odnosi na jake metabolizatore sa normalnom aktivnošću CYP2D6. Nijedan od metabolita metoprolola ne doprinosi značajno β -blokirajućem dejstvu.

Eliminacija

Eliminacija se uglavnom vrši preko metabolizma u jetri i prosječno poluvrijeme eliminacije je 3.5 sati (raspon od 1 do 9 sati). Brzina metabolizma varira među pojedincima pri čemu slabi metabolizatori (oko 10%) pokazuju veće koncentracije u plazmi i sporiju eliminaciju u odnosu na jake metabolizatore. Među pojedincima su koncentracije u plazmi stabilne i reproducibilne.

Karakteristike kod pacijenata

Zbog razlika u brzini metabolizma dozu metoprolola treba uvijek prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Obzirom da su terapijski efekat, neželjena dejstva i relativna kardioselektivnost povezani sa koncentracijom metoprolola u plazmi, kod slabih metabolizatora mogu biti potrebne manje doze od normalnih. Prilagođavanje doze nije rutinski neophodno kod starijih ili pacijenata koji imaju bubrežnu

insuficijenciju, ali može biti neophodno kod pacijenata koji imaju značajnu insuficijenciju jetre kada eliminacija metoprolola može da bude oslabljena.

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nema dodatnih podataka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Jezgro

- Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni
- Celuloza, mikrokristalna
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Magnezijum-stearat

Film

- Hipromeloza
- Polisorbat 80
- Talk
- Boja (Cochenillerot (E124))
- Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati van domaćaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Blister (PVC/Al folija) sa 14 film tableta.

Pakovanje sadrži 2 blistera, odnosno, 28 film tableta po 50 mg.

Pakovanje sadrži 4 blistera, odnosno, 56 film tableta po 50 mg.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVODAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Film tableta, 28 x 50 mg: 04-07.3-2-4478/20 od 13.01.2021.

Film tableta, 56 x 50 mg: 04-07.3-2-4489/20 od 13.01.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2021. godine