

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Presolol[®], 50 mg, film tablete
Presolol[®], 100 mg, film tablete

INN: metoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Presolol, 50 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži:

metoprolol-tartarat 50 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom Azo boja Cochenillerot lack E124

Presolol, 100 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži:

metoprolol-tartarat 100 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Presolol, 50 mg, film tablete

Bikonveksne, okrugle film tablete, ružičaste boje, na prelomu bele boje sa podeonom linijom sa jedne strane.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Presolol, 100 mg, film tablete

Okrugle bikonveksne, film tablete, bele do skoro bež boje, sa podeonom linijom sa jedne strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Presolol je namenjen lečenju sledećih stanja:

- Hipertenzija,
- Angina pectoris,
- Srčane aritmije (naročito supraventrikularna tahikardija),
- Adjuvantna terapija tireotoksikoze,
- Rana intervencija lekom kod akutnog infarkta miokarda može redukovati infarktom zahvaćene površine i incidencu ventrikularne fibrilacije; uticaj na smanjenje bola može smanjiti potrebu za opijatnim analgeticima,

- Dugoročna profilaksa nakon preležanog akutnog infarkta miokarda,
- Profilaksa migrene.

Pokazalo se da metoprolol smanjuje smrtnost kada se daje pacijentima sa akutnim infarktom miokarda.

Lek Presolol je indikovao za upotrebu kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Sledeći režimi doziranja su namenjeni samo kao smernica i uvek ih treba prilagoditi individualnim zahtevima pacijenta, s tim da dnevna doza ne treba da bude veća od 400 mg.

Odrasli

Hipertenzija:

Terapija se započinje dozom od 100 mg dnevno. Zavisno od terapijskog odgovora, doza se može postepeno povećavati do dnevne doze od 200 mg, koja se može uzeti jednokratno ili podeljeno u više doza. Dalje sniženje krvnog pritiska se može postići uvođenjem u terapiju diuretika ili drugog antihipertenzivnog leka.

Lek Presolol se može primeniti i kod pacijenata koji nisu ranije primali antihipertenzivnu terapiju, ali i kod onih kod kojih se prethodna terapija pokazala kao neadekvatna. Lek se može dodati prethodnoj antihipertenzivnoj terapiji uz prilagođavanje doznog režima ukoliko je neophodno.

Angina pectoris:

Uobičajena doza od 50-100 mg, dva ili tri puta dnevno. U većini slučajeva, značajno poboljšanje tolerancije na fizičku aktivnost i smanjenje pojave novih anginoznih napada se postiže dozama od 50 do 100 mg, dva puta dnevno.

Poremećaj srčanog ritma:

Uobičajeno doziranje iznosi 50 mg, dva ili tri puta dnevno. Ako je neophodno, doza se može povećati i do 300 mg dnevno, u podeljenim dozama.

Nakon lečenja akutne aritmije injekcijom metoprolol-tartarata, nastavak terapije metoprolol tabletama treba započeti 4-6 sati kasnije. Početna oralna doza ne bi trebalo da prelazi 50 mg dva puta dnevno.

Infarkt miokarda:

Rana terapija: Oralnu terapiju treba započeti 15 minuta nakon primene poslednje intravenske injekcije dozom od 50 mg leka na svakih 6 sati tokom 48 sati, a poželjno u toku 12 sati od pojave bola u grudima. Pacijentima koji ne tolerišu punu intravensku dozu treba primeniti polovinu predložene oralne doze.

Terapija održavanja: Uobičajena doza održavanja je 200 mg (u podeljenim dozama) metoprolola dnevno u vremenskom intervalu od najmanje 3 meseca.

Tireotoksikoza:

Uobičajeno doziranje je 50 mg četiri puta na dan. Dozu treba postepeno smanjivati kako pacijent ulazi u eutireoidno stanje.

Prevenција migrene:

Doza od 100 do 200 mg dnevno, u podeljenim dozama (ujutro i uveče).

Stariji pacijenti

Optimalnu dozu odrediti individualno u skladu sa kliničkim odgovorom pacijenta.

Nema dokaza koji ukazuju na to da su zahtevi za doziranje drugačiji kod inače zdravih starijih pacijenata. Međutim, oprez se preporučuje kod starijih pacijenata jer prekomerno smanjenje krvnog pritiska ili pulsa može dovesti do poremećaja u snabdevanju krvlju vitalnih organa. Kod pacijenata sa značajnim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se primena manjih doza metoprolola.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost metoprolola kod dece nije utvrđena.

Primena leka Presolol se ne preporučuje kod dece.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa značajnom disfunkcijom jetre savetuje se smanjenje doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije opravdano kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Način administracije

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu metoprolol, neki drugi beta blokator ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- AV blok II ili III stepena,
- Pacijenti sa nekontrolisanom srčanom insuficijencijom,
- Klinički značajna sinusna bradikardija (<45-50 otkucaja/minut),
- Sindrom bolesnog sinusa (*sick-sinus* sindrom), osim ako je ugrađen pejsmejker,
- *Prinzmetal*-ova angina,
- Preležani infarkt miokarda sa komplikacijama kao što su: izražena bradikardija, AV blok I stepena, sistolna hipotenzija (< 100 mm Hg) i/ili teška srčana insuficijencija i kardiogeni šok,
- Teška periferna arterijska bolest,
- Astma ili bronhospazam u anamnezi,
- Nelečeni feohromocitom,
- Metabolička acidoza,
- Istovremena intravenska primena blokatora kalcijumskih kanala tipa verapamila ili diltiazema ili drugih antiaritmika (kao što je dizopiramid) je kontraindikovana (izuzetak: jedinica intenzivne nege),
- Hipotenzija,
- Dijabetes ako je povezan sa čestim epizodama hipoglikemije,
- Hronična opstruktivna bolest pluća.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Nagli prekid terapije beta blokatorima treba izbegavati, naročito kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca. Kada je to moguće, prekid lečenja treba da bude postepen u toku 10 dana smanjivanjem doze do 25 mg, koja se treba primenjivati poslednjih 6 dana. Ukoliko je neophodno, treba primeniti supstitucionu terapiju, kako bi se sprečilo pogoršanje angine pectoris. Tokom ovog postepenog prekida terapije može doći do razvoja hipertenzije i aritmije. U slučaju donošenja odluke da se prekine terapija beta blokatorima prilikom pripreme za hiruršku intervenciju, terapiju treba prekinuti najmanje 24 sata pre zahvata. 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. U zaštiti od pojave vagalnih reakcija pacijentu se može intravenski primeniti atropin. Tokom ovog postepenog prekida terapije, pacijent treba da bude pod strogim nadzorom.

Iako kardioselektivni beta-blokatori, uključujući i metoprolol, mogu imati manje izraženi efekat na plućnu funkciju u odnosu na neselektivne beta blokatore, lekove iz ove grupe treba izbegavati kod pacijenata sa reverzibilnom opstruktivnom bolešću pluća, osim ukoliko ne postoje značajni klinički razlozi za njegovu primenu.

Iako se metoprolol pokazao bezbednim kod velikog broja pacijenata koji boluju od astme, preporučen je oprez u lečenju pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. U nekim slučajevima može biti potrebno prilagođavanje doze leka ili primena beta-2 agonista. Zbog toga, neselektivne beta blokatore ne bi trebalo koristiti kod ovih pacijenata, a beta-1 selektivne blokatore samo pod strogim nadzorom.

Treba razmotriti obustavu terapije ovim lekom ako se takva reakcija ne može drugačije objasniti. Obustava terapije beta blokatorima treba da bude postepena.

Beta blokatore ne treba primenjivati kod pacijenata sa nelečenom, kongestivnom srčanom insuficijencijom. Stanje prvo treba stabilizovati. Ako se istovremeno sprovodi terapija digoksinom, mora se imati na umu da oba leka usporavaju sprovođenje kroz AV čvor i da zbog toga postoji rizik od AV disocijacije. Pored toga, mogu se javiti blage kardiovaskularne komplikacije koje se manifestuju u vidu vrtoglavice, bradikardije i sklonosti kolapsu.

Kada se uzima beta blokator, može doći do ozbiljnog, ponekad i životno ugrožavajućeg pogoršanja srčane funkcije, posebno kod pacijenata kod kojih rad srca zavisi od prisustva podrške simpatičkog sistema. Ovo je manje zbog preteranog efekta beta blokatora, a više zbog činjenice da pacijenti sa oštećenom srčanom funkcijom slabo tolerišu smanjenje aktivnosti simpatičkog nervnog sistema, čak i kada je ovo smanjenje neznatno. Ovo dovodi do slabljenja kontraktilnosti i smanjenja broja otkucaja srca kao i usporavanja AV provodljivosti. Posledica ovoga može biti plućni edem, AV blok i šok. Povremeno, postojeći poremećaj AV provodljivosti može da se pogorša, što može dovesti do AV bloka.

Ukoliko je metoprolol propisan pacijentu sa feohromocitomom, potrebno je takođe primeniti i alfa blokator.

Pre nego što se pacijent podvrgne nekoj proceduri za koju je predviđena primena anestezije u svrhu sprovođenja hirurške intervencije, anesteziolog mora biti obavešten da pacijent uzima metoprolol. Treba izbegavati akutno uvođenje velikih doza metoprolola kod pacijenata koji su podvrgnuti nekardiološkim hirurškim intervencijama, jer je povezan sa bradikardijom, hipotenzijom i moždanim udarom, uključujući smrtni ishod kod pacijenata sa kardiovaskularnim faktorima rizika.

Beta-blokatori maskiraju neke od kliničkih znakova tireotoksikoze. Zato je neophodan oprez kod primene leka pacijentima koji imaju ili se sumnja da im se razvija tireotoksikoza u tim slučajevima neophodno je pratiti funkciju i štitaste žlezde i srca.

Istovremena primena adrenalina (epinefrina), noradrenalina (norepinefrina) i beta blokatora može dovesti do povećanja vrednosti krvnog pritiska i bradikardije.

Metoprolol može indukovati i pogoršati bradikardiju, simptome perifernih arterijskih cirkulatornih poremećaja i anafilaktički šok. Ukoliko pacijent razvije pojačanu bradikardiju (srčana frekvencija manja od 50 do 55 otkucaja u minuti u toku odmora) i simptome povezane sa bradikardijom potrebno je smanjiti dozu leka.

Metoprolol se može primeniti kod kontrolisane srčane insuficijencije. Primenu digitalisa i/ili diuretičke terapije takođe treba razmotriti kod pacijenata sa istorijom srčane insuficijencije ili kod pacijenata za koje se zna da imaju slabu srčanu rezervu.

Metoprolol može smanjiti efekat lečenja dijabetesa i maskirati simptome hipoglikemije. Rizik od poremećaja metabolizma ugljenih hidrata ili maskiranja simptoma hipoglikemije manji je kada se

uzimaju tablete sa produženim oslobađanjem nego kada se uzimaju obične tablete za selektivne beta-1 blokatore i značajno manji nego kada se koriste neselektivni beta blokatori.

U slučaju nestabilnog ili insulin-zavisnog dijabetes melitusa, možda će biti neophodno prilagođavanje doze antidijabetika (zbog verovatnoće nastanka teških hipoglikemijskih epizoda).

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

Pacijentima sa poremećajem funkcije jetre ili bubrega može biti potrebna manja doza, a metoprolol je kontraindikovano kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega (videti odeljak 4.3). Starije osobe treba lečiti sa oprezom, počevši od manje doze, ali je tolerancija obično dobra kod starijih osoba. Možda će biti neophodno koristiti formulaciju manje jačine kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega i treba propisati alternativni preparat.

Pacijenti sa psorijazom u anamnezi treba da uzimaju beta-blokatore samo posle pažljivog razmatranja jer ovaj lek može da dovede do pogoršanja psorijaze.

Beta blokatori mogu povećati i osetljivost na alergene i ozbiljnost anafilaktičkih reakcija. Lečenje adrenalinom ne daje uvek željeni terapijski efekat kod osoba koje primaju beta blokatore (videti takođe odeljak 4.5).

Beta blokatori mogu razotkriti mijasteniju gravis.

Kod pacijenata sa cirozom jetre bioraspoloživost metoprolola može biti povećana pa je potrebno prilagoditi dozu.

Sušenje očiju sa ili bez pojave osipa na koži su registrovani pri primeni ovog leka. Kod većine slučajeva, simptomi se povlače nakon prekida terapije metoprololom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata i prekid terapije ukoliko se jave simptomi okulomukokutanog sindroma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Presolol, 50 mg, film tablete sadrži Azo boju Cochenillerot lack E124.

Azo boje mogu da izazovu alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po film tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

- Anestetici mogu smanjiti refleksnu tahikardiju i povećati rizik od hipotenzije. Pre primene opšte anestezije potrebno je obavestiti anesteziologa o primeni metoprolola. Ako je moguće, potrebno je primenu metoprolola prekinuti najmanje 48 sati pre primene opšte anestezije. Međutim, kod pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj hirurškoj intervenciji, može biti poželjno koristiti beta blokator kao premedikaciju. Štiteći srce od uticaja stresa, metoprolol može sprečiti prekomernu simpatičku stimulaciju koja može da izazove takve srčane smetnje kao što su aritmija ili akutna koronarna insuficijencija prilikom uvođenja u anesteziju i intubacije. Anestetike koji izazivaju depresiju miokarda, kao što su ciklopropan i trihloretilen, najbolje je izbegavati. Kod pacijenata koji su na terapiji beta blokatorima treba izabrati anestetik sa što manjom negativnom inotropnom aktivnošću (halotan/azot oksid).
- Možda će biti neophodno prilagoditi dozu hipoglikemijske terapije kod nestabilnog ili insulin-zavisnog dijabetesa. Beta-adrenergička blokada može sprečiti pojavu znakova hipoglikemije (tahikardije).

- Kao i sve beta-blokatore, metoprolol ne treba primenjivati u kombinaciji sa blokatorima kalcijumovih kanala, tj. verapamilom i u manjoj meri diltiazemom, jer to može izazvati bradikardiju, hipotenziju, srčanu insuficijenciju i asistoliju i može povećati vreme atrioventrikularne provodljivosti. Međutim, kombinacije antihipertenzivnih lekova se često koriste za poboljšanje kontrole hipertenzije. Blokatore kalcijumovih kanala tipa verapamil ne treba primenjivati intravenozno pacijentima koji primaju beta blokatore (videti odeljak 4.3).
- Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima koji blokiraju aktivnost simpatičkog gangliona, drugim beta blokatorima, ili sa MAO inhibitorima. Istovremena primena tricikličnih antidepresiva, barbiturata i fenotiazina, kao i drugih antihipertenzivnih agenasa, može imati aditivni efekat na vrednost krvnog pritiska.
- Blokatori kalcijumskih kanala (kao što su derivati dihidropiridina, npr. nifedipin) ne bi trebalo da se kombinuju sa metoprololom zbog povećanog rizika od hipotenzije i srčane insuficijencije. Kod pacijenata sa latentnom srčanom insuficijencijom, lečenje beta blokatorima može dovesti do ispoljavanja simptoma srčane insuficijencije. Hipertenzija koja se može javiti nakon prekida terapije klonidinom može biti izražena kod pacijenata koji istovremeno uzimaju beta blokatore. Kada se prekida kombinovana terapija metoprolola i klonidina, terapija metoprololom se mora obustaviti nekoliko dana pre obustave klonidina.
- Efekti metoprolola i drugih antihipertenziva na vrednosti krvnog pritiska su obično aditivni, zbog toga se preporučuje oprez kako bi se izbegla pojava hipotenzije.
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (posebno indometacin) mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo beta blokatora verovatno tako što inhibiraju sintezu prostaglandina u bubrezima i/ili uzrokuju zadržavanje natrijuma i tečnosti.
- Treba razmotriti primenu glikozida digitalisa i/ili diuretika kod pacijenata koji su tokom istorije bolesti imali srčanu insuficijenciju ili kod pacijenata za koje se zna da imaju slabu srčanu rezervu. Glikozidi digitalisa u kombinaciji sa beta blokatorima mogu povećati vreme atrio-ventrikularne provodljivosti.
- Primena adrenalina ili noradrenalina pacijentima koji već uzimaju beta blokatore može dovesti do povećanja krvnog pritiska i bradikardije, iako je to manje verovatno kod primene beta-1 selektivnih lekova. S obzirom na to da beta blokatori mogu da utiču na perifernu cirkulaciju, potreban je oprez kada se istovremeno primenjuju lekovi koji imaju slično dejstvo, npr. ergotamin. Istovremena upotreba moksilisila može dovesti do moguće teške posturalne hipotenzije.
- Efekat adrenalina (epinefrina) u tretmanu anafilaktičke reakcije može biti smanjen kod pacijenata koji uzimaju beta blokatore (videti odeljak 4.4).
- Metoprolol će antagonizovati beta-1 efekte simpatomimetika, ali će imati mali uticaj na bronhodilatatorne efekte beta-2 agoniste u normalnim terapijskim dozama.
- Enzim indukujući agensi (npr. rifampicin) mogu smanjiti koncentracije metoprolola u plazmi, dok inhibitori enzima (npr. cimetidin, hidralazin i alkohol), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) kao što su paroksetin, fluoksetin i sertralin, difenhidramin, hidroksihlorokin, celekoksib, terbinafin mogu povećati koncentracije beta blokatora koji se metabolišu u jetri.
- Kao i kod svih beta blokatora, potreban je poseban oprez kada se metoprolol primenjuje zajedno sa prazosinom po prvi put, jer istovremena primena metoprolola i prazosina može izazvati hipotenzivni efekat prve doze.

- Antiaritmici I grupe, npr. dizopiramid, kinidin i amiodaron mogu imati potencirajući efekat na vreme atrijalne provodljivosti i izazvati negativan inotropni efekat. Istovremena upotreba propafenona može dovesti do značajnog povećanja poluživota i koncentracije metoprolola u plazmi. Koncentracije propafenona u plazmi su nepromenjene. Možda će biti potrebno smanjiti dozu metoprolola.
- Tokom istovremenog uzimanja alkohola i metoprolola dolazi do povećanja koncentracije alkohola u krvi i njegovog sporijeg opadanja. Istovremena upotreba sa alkoholom može povećati hipotenzivno dejstvo.
- Metoprolol može smanjiti klirens lidokaina.
- Lekovi koji inhibiraju prostaglandin sintetazu mogu smanjiti hipotenzivni efekat beta blokatora.
- Istovremena upotreba estrogena može smanjiti antihipertenzivni efekat beta blokatora jer estrogen indukuje zadržavanje tečnosti što može dovesti do povećanja krvnog pritiska.
- Istovremena upotreba ksantina, posebno aminofilina ili teofilina, može dovesti do obostrane inhibicije terapijskih efekata.
- Klirens ksantina takođe može biti smanjen, posebno kod pacijenata sa povećanim klirensom teofilina izazvanim pušenjem.
- Istovremena upotreba zahteva pažljivo praćenje.
- Istovremena upotreba aldesleukina može dovesti do pojačanog hipotenzivnog efekta.
- Istovremena upotreba alprostadila može dovesti do pojačanog hipotenzivnog efekta.
- Postoji povećan rizik od bradikardije nakon istovremene upotrebe meflokina sa metoprololom.
- Istovremena upotreba sa anksioliticima i hipnoticima može dovesti do pojačanog hipotenzivnog efekta.
- Istovremena primena sa kortikosteroidima može dovesti do antagonizma hipotenzivnog efekta.
- Proizvođač tropisetrona savetuje oprez pri istovremenoj primeni zbog rizika od ventrikularnih aritmija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Preporučuje se da se metoprolol ne primenjuje tokom trudnoće ili dojenja osim u slučajevima kada eventualna korist prevazilazi rizik za fetus/odojče. Ukoliko se metoprolol ipak uzima, treba obratiti pažnju na pojavu eventualnih neželjenih dejstava kao posledice uzimanja beta blokatora (kao npr. bradikardija) kod fetusa, novorođenčeta i odojčeta.

Metoprolol je pod strogim medicinskim nadzorom primenjivan kod trudnica sa hipertenzijom, posle 20. nedelje gestacije, iako lek prolazi placentalnu barijeru i prisutan je u krvi pupčane vrpce nije primećeno prisustvo abnormalnosti fetusa. Međutim, postoji povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija kod novorođenčeta u postnatalnom periodu.

Beta blokatori smanjuju placentarnu perfuziju, koja može da dovede do intrauterine fetalne smrti, kao i prevremenog porođaja. Uočeno je intrauterino usporavanje rasta nakon dugotrajnog lečenja trudnica sa blagom do umerenom hipertenzijom. Zabeleženo je da beta blokatori izazivaju bradikardiju kod fetusa i novorođenčeta a takođe postoje izveštaji o hipoglikemiji i hipotenziji kod novorođenčeta.

Studije koje su rađene na životinjama nisu pokazale teratogeni potencijal niti bilo koje drugo neželjeno dejstvo na embrion i/ili fetus, što bi moglo da utiče na bezbednosni profil leka. Lečenje metoprololom je potrebno prekinuti najmanje 48-72 sata pred porođaj. Ukoliko to nije moguće, novorođenče treba pratiti 24-48 sati nakon porođaja zbog znakova i simptoma beta blokade (npr. srčanih i plućnih komplikacija).

Dojenje

Koncentracija metoprolola u mleku je približno tri puta veća od koncentracije u plazmi majke. Izgleda da je rizik od neželjenih efekata nakon primene terapijskih doza leka kod odojčadi mali (osim kod osoba sa slabim metaboličkim kapacitetom). Kada se uzimaju beta blokatori sa slabim afinitetom za proteine plazme, opisani su slučajevi hipoglikemije i bradikardije kod neonatusa.

Metoprolol se izlučuje u majčino mleko. Iako je koncentracija metoprolola u mleku veoma mala, dojenje treba prekinuti tokom primene terapije metoprolola. Ukoliko se tokom dojenja uzima terapija, novorođenčad treba pažljivo pratiti zbog mogućih simptoma beta blokade.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i ostali beta blokatori i metoprolol može uticati na sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Treba imati na umu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica i umor. Pacijente bi trebalo upozoriti na moguće dejstvo leka. Ukoliko dođe do ispoljavanja simptoma izazvanih uzimanjem metoprolola, pacijenti ne bi trebalo da upravljaju vozilima i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Učestalost je definisana na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasifikacija po sistemima organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Veoma retko ($< 1/10000$)	Nepoznata učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema					Trombocitopenija, agranulocitoza	
Psihijatrijski poremećaji				Depresija, košmarni snovi, nervoza, anksioznost, impotencija	Halucinacije, poremećaj ličnosti, amnezija/ poremećaj pamćenja	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica, glavobolja		Smanjenje pažnje, somnolencija ili insomnija, parestezije		
Poremećaji oka					Poremećaji vida (zamućen vid),	

					suvoća i/ili iritacija očiju	
Poremećaji uha i labirinta					Tinitus i, u dozama koje prevazilaze preporučene, poremećaji sluha (hipoakuzija ili gluvoća)	
Kardiološki poremećaji		Bradikardija		Srčana insuficijencija, aritmije, palpitacije	Poremećaj sprovodnog sistema srca, prekardijalni bol	Pogoršanje postojećih intermitentnih klaudikacija
Vaskularni poremećaji		Ortostatska hipotenzija (povremeno sa sinkopom)		Edem, <i>Raynaud</i> -ov sindrom	Gangrena kod pacijenata sa već postojećim teškim perifernim cirkulatornim poremećajem	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Dispneja pri naporu		Bronhospazam uključujući i kod pacijenata bez opstruktivnih plućnih poremećaja	Rinitis	
Gastrointestinalni poremećaji		Mučnina i povraćanje, abdominalni bol		Dijareja ili konstipacija	Suva usta	Retroperitonealna fibroza*
Hepatobilijarni poremećaji						Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				Osip na koži (u formi urtikarije, psorijatičnih ili distrofičnih lezija kože)	Fotosenzitivnost, hiperhidroza, alopecija, pogoršanje psorijaze	Pojava antinuklearnih antitela (nije povezano sa SLE)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				Grčevi mišića	Artritis	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki					Poremećaji libida i potencije	<i>Peyroni</i> -eva bolest *
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Umor			Disgeuzija (poremećaj osećaja čula ukusa)	
Ispitivanja					Povećanje telesne mase, neuobičajene vrednosti	

					funkcionalnih testova jetre	
--	--	--	--	--	--------------------------------	--

* uzročno-posledična veza sa metoprololom nije definitivno ustanovljena.

Beta blokatori mogu maskirati simptome tireotoksikoze i hipoglikemije.

Post-marketingško iskustvo

Sledeće neželjene reakcije su prijavljene tokom post-registracionog perioda primene metoprolola: stanje konfuzije, povećanje vrednosti triglicerida u krvi i smanjenje vrednosti HDL lipoproteina. Usled toga što ovi podaci potiču iz populacije neodređene veličine i podložni su tzv. „*confounding*“ faktorima, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U težim slučajevima predoziranje metoprololom može dovesti do teške hipotenzije, sinusne bradikardije, atrioventrikularnog bloka, srčane insuficijencije, kardiogenog šoka, srčanog zastoja, bronhospazma, poremećaja svesti, kome, mučnine, povraćanja, cijanoze, hipoglikemije i povremeno hiperkalemije. Prvi znaci trovanja se pojavljuju posle 20 minuta do 2 sata po ingestiji leka.

Nakon predoziranja ili u slučaju preosetljivosti, pacijenta treba držati pod strogim nadzorom i lečiti u jedinici intenzivne nege. Apsorpcija bilo kog leka koji je još prisutan u gastrointestinalnom traktu može se sprečiti indukovanjem povraćanja, gastričnom lavazom, primenom aktivnog uglja i laksativa. Možda će biti potrebna veštačka ventilacija.

Bradikardiju ili ekstenzivne vagalne reakcije lečiti primenom atropina ili metilatropina. Hipotenziju i šok treba lečiti primenom plazme/zamenama plazme i ako je potrebno, kateholaminima. Efekat beta blokade se može smanjiti sporom intravenskom primenom izoprenalin hidrohlorida, počevši sa dozom od približno 5 mikrograma/minuti, ili dobutamina, počevši sa dozom od 2,5 mikrograma/minuti, dok se ne postigne potreban efekat. U refraktornim slučajevima izoprenalin se može kombinovati sa dopaminom. Ukoliko ovo ne dovede do željenog efekta, može se razmotriti intravenska primena 8-10 mg glukagona. Ako je potrebno, injekciju treba ponoviti u roku od jednog sata, nakon čega sledi, po potrebi, intravenska infuzija glukagona brzinom primene od 1-3 mg/sat.

Takođe se može razmotriti primena jona kalcijuma ili upotreba srčanog pejsmejkera. Kod pacijenata intoksiciranih hidrofilnim beta blokatorima može se razmotriti hemodijaliza ili hemoperfuzija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: blokatori beta adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB02

Mehanizam dejstva

Metoprolol je kardioselektivni blokator beta adrenergičkih receptora. Ima relativno veći afinitet da blokira beta-1 receptore (receptori koji učestvuju u adrenergičnoj stimulaciji rada srca i kontraktilnosti kao i oslobađanju masnih kiselina iz depoa masti) nego beta-2 receptore koji su prvenstveno uključeni u bronho i vazodilataciju.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Metoprolol se lako i potpuno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, nakon oralne upotrebe. Koncentracije u plazmi rastu na linearni način u odnosu na dozu, kada se primenjuje unutar raspona terapijskih doza. Maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže se između 1,5-2 sata nakon primene leka. Iako profil u plazmi pokazuje široku interindividualnu varijabilnost, ovo se lako može dokazati pri ponovljenim testiranjima na individuama. Zbog ekstenzivnog efekta prvog prolaza, bioraspoloživost nakon jedne oralne doze iznosi približno 50%, a pri dužoj primeni se povećava i do 70%. Kada se metoprolol uzima sa hranom, biološka raspoloživost se povećava za približno 30–40%.

Distribucija

Maksimalne koncentracije u plazmi se javljaju oko 1,5 sati nakon jedne oralne doze. Maksimalne koncentracije metoprolola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže sa primenjenim uobičajenim dozama su 20-340 nanograma/mL. Metoprolol je široko rasprostranjen, prolazi krvno-moždanu barijeru, placentu. Neznatno se vezuje za proteine plazme (približno 5-10%).

Biotransformacija

Metoprolol se u najvećoj meri metaboliše oksidacijom u jetri, putem CYP2D6 izoenzima. Iako su identifikovana tri glavna metabolita, nijedan od metabolita metoprolola ne doprinosi značajno njegovom beta-blokirajućem efektu.

Generalno, 95% uzete oralne doze se ekskretuje u urin. Samo 5% doze se izlučuje nemodifikovano preko bubrega; u izolovanim slučajevima, ova cifra može dostići i do 30%. Poluvreme eliminacije metoprolola je u proseku 3,5 sata (sa ekstremima od 1 do 9 sati). Ukupni klirens je približno 1 litar/min. Uglavnom se metaboliše u jetri; O-dealkilacijom praćenom oksidacijom i alifatičnom hidroksilacijom. Brzina hidroksilacije do alfa-hidroksimetoprolola određena je genetskim polimorfizmom; gde je poluvreme eliminacije metoprolola kod dobrih metabolizera 3-4 sata, dok je kod slabih metabolizera oko 7 sati.

Eliminacija

Metaboliti se izlučuju urinom zajedno sa samo malim količinama nepromenjenog metoprolola. Metoprolol se izlučuje u majčino mleko.

Posebne populacije

Starija populacija:

U poređenju sa primenom kod mlađih pacijenata, farmakokinetika metoprolola ne pokazuje značajne razlike kada se primenjuje kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega:

Oštećenje funkcije bubrega neznatno utiče na bioraspoloživost metoprolola. Međutim, izlučivanje metabolita je smanjeno. Kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije manjom od 5 mL/min, primećena je značajna akumulacija metabolita. Ova akumulacija metabolita, međutim, ne dovodi do povećanja beta blokade.

Oštećenje funkcije jetre:

Smanjena funkcija jetre samo minimalno utiče na farmakokinetiku metoprolola. Međutim, kod pacijenata sa ozbiljnom cirozom jetre i portakavalnim šantom, bioraspoloživost metoprolola se može povećati, a ukupni klirens može biti smanjen. Pacijenti sa portakavalnom anastomozom imali su ukupan klirens od približno 0,3 litra u minuti i vrednosti PIK koje su bile 6 puta veće od onih nađenih kod zdravih osoba.

Teška angina pectoris

Intrizična simpatomimetička aktivnost (ISA) može biti nedostatak za pacijenta sa teškom anginom pectoris. Međutim, nema indicija da ova karakteristika utiče na efikasnost kod hipertoničara. U izuzetnim slučajevima, međutim, veoma velike doze mogu da dovedu do toga da ISA preovlada nad kapacitetom blokiranja beta adrenergičkih receptora, tako da je indikovano ograničenje maksimalne doze.

Oštećena funkcija pluća

Nije dokazano da beta-blokatori sa ISA imaju manji rizik za nastanak bronhospazma ili pojačanja već postojećih bronhospastičnih tegoba.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka koji bi se mogli dodati informacijama koje su date u drugim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Presolol, 50 mg, film tablete

Jezgro tablete

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

Film (obloga) tablete

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

Presolol, 100 mg, film tablete

Jezgro tablete

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

Film (obloga) tablete

- Hidroksipropilmetilceluloza 3 cp
- Polisorbat 80
- Talk
- Titan-dioksid E 171 C.I. 77891

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

Presolol, 50 mg, film tablete (28 x 50 mg)

Presolol, 50 mg, film tablete (56 x 50 mg)

Presolol, 100 mg, film tablete (30 x 100 mg)

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Presolol, 50 mg, film tablete

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

Presolol, 100 mg, film tablete

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Presolol, 50 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al folija) u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Al folija) u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Presolol, 100 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/Al u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Presolol, 50 mg, film tablete: (28 x 50 mg) 002642788 2024

Presolol, 50 mg, film tablete: (56 x 50 mg) 002642908 2024

Presolol, 100 mg, film tablete, (30 x 100 mg) 000457293 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Presolol, 50 mg, film tablete (28 x 50 mg)	24.05.2004.
Presolol, 50 mg, film tablete (56 x 50 mg)	24.05.2004.
Presolol, 100 mg, film tablete (30 x 100 mg)	04.07.2002.

Datum poslednje obnove dozvole:

Presolol, 50 mg, film tablete (28 x 50 mg)	13.05.2025.
Presolol, 50 mg, film tablete (56 x 50 mg)	13.05.2025.
Presolol, 100 mg, film tablete (30 x 100 mg)	12.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.05.2025.