

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Presolol, 5 mg/5 mL, rastvor za injekciju

INN: metoprolol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Presolol, 5 mg/5 mL, rastvor za injekciju:

Jedna ampula (5 mL) sadrži:  
metoprolol-tartarat                      5 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor, bez mirisa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kontrola tahiaritmija, posebno supraventrikularnih tahiaritmija. Tokom terapije je potrebno redovno pratiti rezultate na elektrokardiogramu (EKG-u).

Primena leka Presolol rastvor za injekciju, u ranoj fazi akutnog infarkta miokarda smanjuje veličinu infarkta i incidencu ventrikularnih fibrilacija. Olakšanje bola može takođe smanjiti potrebu za opioidnim analgeticima.

Primena leka Presolol rastvor za injekciju, smanjuje mortalitet kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Doza leka se mora uvek prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Dole navedene preporuke za doziranje, treba uzeti kao smernice:

**Aritmije:** Početna doza je 5 mg metoprolola, koji se daje sporo intravenski (1-2 mg/min). Ista doza se može ponoviti u intervalima od 5 minuta dok se ne postigne zadovoljavajući odgovor. U većini slučajeva je dovoljna ukupna doza od 10-15 mg.

Zbog rizika od mogućeg izraženog pada krvnog pritiska, metoprolol se kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom nižim od 100 mmHg mora primenjivati sa posebnim oprezom.

**Primena tokom anestezije:** Primena doze od 2-4 mg sporom intravenskom injekcijom je obično dovoljna da prevenira razvoj aritmija tokom uvođenja u anesteziju. Ista doza se takođe može primenjivati za kontrolu razvoja aritmija tokom anestezije. Po potrebi se može nastaviti sa primenom injekcija u dozi od 2 mg do maksimalne ukupne doze od 10 mg.

**Infarkt miokarda:** Rana intervencija: da bi se postigla optimalna terapijska korist od intravenske primene metoprolola, terapiju treba započeti u toku 12 sati od nastanka anginoznog bola.

Intravensku primenu leka Presolol rastvor za injekciju, treba inicirati u koronarnoj jedinici, nakon hemodinamske stabilizacije pacijenta.

Terapiju je potrebno započeti primenom doze od 5 mg intravenskim putem na svaka 2 minuta, do ukupno maksimalnih 15 mg, u zavisnosti od visine krvnog pritiska i srčane frekvencije pacijenta. Drugu ili treću dozu ne treba primenjivati ukoliko je sistolni krvni pritisak < 90 mmHg, srčana frekvencija < 40 otkucaja/min i P-Q interval > 0,26 sekundi ili ukoliko dođe do pogoršanja dispnee ili pojave hladnog znoja.

Oralnu terapiju treba započeti 15 minuta nakon primene poslednje doze primenjene intravenskim putem. Uobičajena je primena doze 50 mg na 6 sati u toku 48 sati. Pacijentima koji nisu postigli odgovarajuću toleranciju nakon primene čitave intravenske terapije treba propisati polovinu predložene oralne doze.

**Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega:** Nije potrebno prilagođavanje doze.

**Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:** Obično nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa cirozom jetre, jer se metoprolol u malom procentu vezuje za proteine plazme (5-10 %). Ipak, može biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa teškom disfunkcijom jetre.

**Stariji pacijenti:** Nekoliko studija je pokazalo da fiziološke promene povezane sa starošću pacijenata imaju zanemarljiv uticaj na farmakokinetiku metoprolola. Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata, ali je ipak važna pažljiva titracija doze kod svih pacijenata.

**Pedijatrijska populacija:** Nema dovoljno podataka o primeni metoprolola kod dece.

#### 4.3. Kontraindikacije

Lek Presolol rastvor za injekciju, kao i druge beta-blokatore, ne treba uzimati u sledećim slučajevima:

- Poznata preosetljivost na metoprolol ili na neki drugi beta-blokator ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Hipotenzija;
- AV blok II ili III stepena;
- Dekompenzovana srčana insuficijencija (plućni edem, hipoperfuzija ili hipotenzija);
- Kontinuirana ili povremena terapija agonistima beta-receptora sa inotropnim efektom;
- Bradikardija (< 45 otkucaja/minuti);
- Sick-sinus sindrom (osim ako postoji ugrađen pejsmejker);
- Kardiogeni šok;
- Teška periferna arterijska cirkulatorna bolest;
- Nelečeni feohromocitom;
- Metabolička acidoza;
- Suspekti infarkt miokarda sa komplikacijama kao što su značajna bradikardija (<45 otkucaja/minuti), AV blok I stepena (P-Q interval > 0,24 sekunde) ili sistolni pritisak <100 mmHg i/ili teži oblik srčane insuficijencije.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prilikom lečenja pacijenata sa suspektnim ili potvrđenim infarktom miokarda potrebno je pažljivo pratiti hemodinamski status pacijenta nakon svake od tri doze od 5 mg intravenski primenjenog leka. Drugu ili treću dozu ne treba primenjivati ukoliko je srčana frekvencija < 40 otkucaja/min, sistolni krvni pritisak < 90 mmHg i P-Q interval > 0,26 sekundi ili ukoliko dođe do pogoršanja dispnee ili pojave hladnog znoja.

Kod upotrebe leka Presolol, kao i kod upotrebe drugih beta-blokatora, važi:

- Terapiju lekom Presolol prilikom oralne upotrebe ne treba naglo prekinuti. Kad god je to moguće terapiju postepeno prekinuti tokom perioda od 10-14 dana, smanjujući dozu na 25 mg dnevno poslednjih 6 dana. U toku obustave terapije, pacijenti bi trebalo da budu pod strogim nadzorom lekara, posebno oni sa poznatom ishemijskom bolešću srca. Rizik od koronarnih događaja, uključujući i iznenadnu smrt, može biti povećan tokom perioda prekida terapije beta-blokatorom.

- Tokom primene opšte anestezije, lekar anesteziolog mora da zna da je pacijent na terapiji lekom metoprolol. Generalno ne preporučuje se prekid terapije metoprololom kod pacijenata koji će biti podvrgnuti hirurškom zahvatu. Ukoliko je poželjno da se prekine terapija metoprololom to treba učiniti najmanje 48 sati pre uvođenja u opštu anesteziju. Metoprolol u velikoj dozi ne treba primenjivati kod pacijenata koji treba da se podvrgnu nekoj nekardiološkoj hirurškoj intervenciji, s obzirom na to da se može javiti bradikardija, hipotenzija, moždani udar i povećani mortalitet kod pacijenata sa kardiovaskularnim rizikom. Međutim, kod pojedinih pacijenata može biti potrebno u premedikaciji propisati neki beta-blokator. Ukoliko se terapija beta-blokatorima nastavi, potrebno je obratiti pažnju pri izboru anestetika tj. primeniti onaj anestetik sa najmanjim negativnim inotropnim efektom, kako bi se minimalizovao rizik od depresije miokarda.

- Lek Presolol je kontraindikovao kod teške periferne arterijske bolesti (*videti odeljak 4.3 Kontraindikacije*), a može pogoršati i manje teške poremećaje cirkulacije perifernih arterija.

- Lek Presolol se može primenjivati u kontrolisanoj srčanoj insuficijenciji. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom u anamnezi ili kod pacijenata sa malom srčanom rezervom treba razmotriti digitalizaciju i/ili primenu diuretske terapije. Lek Presolol s oprezom treba primenjivati kod pacijenata sa slabom srčanom rezervom.

- Lek Presolol može značajno povećati bradikardiju, pa je u tim slučajevima potrebno smanjiti dozu ili postepeno ukinuti primenu leka.

- Zbog negativnog dejstva metoprolola na srčanu provodljivost, potrebno ga je sa posebnim oprezom primenjivati kod pacijenata sa srčanim blokom prvog stepena.

- Lek Presolol može povećati incidencu i trajanje anginoznih napada kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom usled vazokonstrikcije koronarnih krvnih sudova koja je izazvana poremećenom stimulacijom alfa receptora. Međutim, s obzirom na to da je metoprolol selektivni beta-blokator (deluje na beta<sub>1</sub>-receptore) može se razmotriti njegova primena kod ovih pacijenata, ali sa najvećim stepenom opreza.

- Metoprolol može maskirati rane znake akutne hipoglikemije (naročito tahikardiju). Ipak, rizik od uticaja na metabolizam ugljenih hidrata ili maskiranja simptoma hipoglikemije je manji pri primeni metoprolol injekcija nego pri primeni neselektivnih beta-blokatora.

- Lek Presolol može maskirati simptome tireotoksikoze.

- Može pojačati osetljivost na alergene ili težinu anafilaktičke reakcije. Iako, kardioselektivni beta-blokatori imaju manje izraženi efekat na funkciju pluća 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. Ukoliko je neophodna primena beta-blokatora kod ovih pacijenata potrebno je dodatno praćenje pacijenta. U pojedinim slučajevima savetuje se upotreba beta<sub>2</sub>-agonista (npr. terbutalin). Može biti potrebno povećanje doze beta<sub>2</sub>-agonista kada se započne terapija lekom Presolol rastvor za injekciju.

Na pakovanju će biti navedeno „Upotreba leka Presolol, rastvor za injekciju, mora biti sa oprezom kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju zviždanje u grudima, astmu ili bilo koje druge poteškoće sa disanjem”.

Kao i kod upotrebe svih beta-blokatora, potreban je oprez kod pacijenata sa psorijazom.

Kod pacijenata sa feohromocitomom, ukoliko je propisan metoprolol, takođe treba primeniti i alfa-blokator.

Kod nestabilnog i insulin-zavisnog dijabetesa, može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.

Kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima, ne treba intravenski primenjivati blokatore kalcijumskih kanala tipa verapamila.

Inicijalna terapija teške maligne hipertenzije treba da bude tako koncipirana da se izbegne naglo smanjenje dijastolnog krvnog pritiska sa poremećajem autoregulatornih mehanizama.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Metoprolol je metabolički supstrat za izoenzim CYP2D6 citohroma P450. Lekovi koji su induktori ili inhibitori ovih enzima mogu imati uticaj na koncentraciju metoprolola u plazmi. Koncentracija metoprolola u plazmi se može smanjiti prilikom uzimanja lekova koji su induktori enzima (kao npr. rifampicin), dok koncentracija metoprolola raste prilikom upotrebe inhibitora enzima (npr. cimetidin, alkohol i hidralazin). Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa lekovima koji blokiraju aktivnost simpatičkog gangliona, drugim beta-blokatorima (odnosi se na oftalmološke preparate) ili sa MAO inhibitorima.

Ukoliko se istovremena terapija klonidinom mora prekinuti, primenu leka Presolol rastvor za injekciju treba obustaviti nekoliko dana pre terapije klonidinom.

Prilikom istovremene primene sa lekovima koji pripadaju grupi lekova kalcijumskih antagonista (tipa verapamila ili diltiazema), može doći do povećanog negativnog inotropnog i hronotropnog efekta. Pacijentima koji su na terapiji beta-blokatorima, ne treba istovremeno primenjivati intravenske kalcijumske antagoniste (verapamilskog tipa).

Beta-blokatori mogu pojačati negativni inotropni i negativni dromotropni efekat antiaritmika (hinidinskog tipa i amjodaron).

Istovremena primena metoprolola sa glikozidima digitalisa može dovesti do teške bradikardije i/ili produženog atrioventrikularnog sprovođenja.

Kod pacijenata na terapiji beta-blokatorima, inhalacioni anestetici pojačavaju kardiodepresivni efekat.

Istovremena primena indometacina ili drugih inhibitora sintetaze prostaglandina može smanjiti antihipertenzivni efekat beta-blokatora.

Primena adrenalina (epinefrina) kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima može dovesti do povećanja krvnog pritiska i bradikardije, mada je verovatnoća da se to dogodi manja sa selektivnim beta<sub>1</sub>-blokatorima.

Metoprolol antagonizuje beta<sub>1</sub> – efekte simpatomimetika ali ima mali uticaj na bronhodilatatorne efekte beta<sub>2</sub>-agonista pri uobičajenim terapijskim dozama.

Metoprolol može smanjiti eliminaciju lidokaina.

Kao i kod drugih beta-blokatora, istovremena terapija sa dihidropiridinima npr. nifedipinom može dovesti do povećanog rizika od hipotenzije i pogoršanja stanja pacijenata sa latentnom srčanom insuficijencijom.

Kod pacijenata koji su na terapiji beta-blokatorima može biti potrebno smanjenje doze oralnih antidijabetika i insulina.

Kako beta-blokatori utiču na perifernu cirkulaciju, potreban je naročit oprez prilikom istovremene upotrebe drugih lekova sa sličnom aktivnošću (npr. ergotamin).

Uticaj leka Presolol rastvora za injekciju i drugih antihipertenziva na krvni pritisak je obično aditivni, pa je potreban oprez prilikom istovremene primene sa drugim antihipertenzivima ili drugim lekovima koji mogu dovesti do smanjenja krvnog pritiska, kao što su triciklični antidepresivi, barbiturati i fenotiazini. Ipak, kombinacija antihipertenzivnih lekova se može koristiti za poboljšanje kontrole hipertenzije.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Preporuke su da se metoprolol ne primenjuje tokom perioda trudnoće ili dojenja, osim ukoliko korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus/novorođenče. Beta-blokatori redukuju placentalnu perfuziju, koja može da dovede do intrauterine fetalne smrti ploda i prevremenog porođaja. Zbog toga se savetuje odgovarajuće maternofetalno praćenje kod trudnica koje su na terapiji lekom Presolol rastvor za injekciju.

Kao i prilikom upotrebe svih beta-blokatora, lek Presolol rastvor za injekciju može dovesti do bradikardije i hipoglikemije kod fetusa, novorođenčadi ili dojenih beba.

Postoji povećan rizik od srčanih i plućnih komplikacija kod neonatusa.

Metoprolol u obliku injekcija je pod strogim nadzorom, bio primenjivan kod trudnica sa hipertenzijom, nakon 20 nedelja gestacije. Iako lek prolazi placentalnu barijeru i prisutan je u krvi pupčane vrpce, nije bilo slučajeva fetalnih abnormalnosti.

### Dojenje

U toku primene leka ne preporučuje se dojenje. Prilikom upotrebe metoprolola u terapijskim dozama ne bi trebalo očekivati značajne efekte beta-blokade kod odojčeta.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kao i ostali beta-blokatori i metoprolol može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente bi trebalo upozoriti na moguće dejstvo leka u vidu povremene pojave vrtoglavica i zamora.

## 4.8. Neželjena dejstva

Metoprolol se dobro podnosi a neželjena dejstva su generalno blaga i prolazna.

Prijavljena su sledeća neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog praćenja po sistemima i učestalosti:

Veoma često  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ )

Često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ )

Povremeno  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$ )

Retko  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ )

Veoma retko  $< 1/10\ 000$  ( $< 0,01\%$ )

Podaci takođe uključuju izveštaje o izolovanim slučajevima.

| Klasifikacija sistema organa      | Učestalost  | Neželjeni efekti                                                                  |
|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije           | Veoma retko | Gangrena kod pacijenata sa već postojećim teškim oštećenjem periferne cirkulacije |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma retko | Trombocitopenija                                                                  |
| Psihijatrijski poremećaji         | Povremeno   | Depresivno raspoloženje, insomnija, noćne more                                    |
|                                   | Retko       | Nervoza, anksioznost                                                              |
|                                   | Veoma retko | Stanje konfuzije, halucinacije                                                    |
| Poremećaji nervnog sistema        | Često       | Vrtoglavica, glavobolja                                                           |
|                                   | Povremeno   | Poremećaj koncentracije, somnolencija, parestezije                                |

|                                                             |             |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                             | Veoma retko | Amnezija/oštećenje memorije, poremećaj čula ukusa                                                                                   |
| <i>Poremećaji oka</i>                                       | Retko       | Poremećaj vida (npr. zamućen vid), suvoća očiju i/ili iritacija očiju, konjunktivitis                                               |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>                           | Veoma retko | Tinitus                                                                                                                             |
| <i>Kardiološki poremećaji</i>                               | Često       | Bradikardija, palpitacije                                                                                                           |
|                                                             | Povremeno   | Pogoršanje simptoma srčane insuficijencije, kardiogeni šok kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda*, srčani blok prvog stepena |
|                                                             | Retko       | Poremećaj sprovodnog sistema srca, aritmije, pogoršanje postojećeg AV bloka                                                         |
| <i>Vaskularni poremećaji</i>                                | Često       | Posturalni poremećaji (veoma retko sa sinkopom)                                                                                     |
|                                                             | Retko       | Raynaud-ov fenomen                                                                                                                  |
|                                                             | Veoma retko | Pogoršanje već postojeće intermitentne klaudikacije                                                                                 |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>  | Često       | Dispnea pri naporu                                                                                                                  |
|                                                             | Povremeno   | Bronhospazam                                                                                                                        |
|                                                             | Retko       | Rinitis                                                                                                                             |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                        | Često       | Mučnina, abdominalni bol, dijareja, konstipacija                                                                                    |
|                                                             | Povremeno   | Povraćanje                                                                                                                          |
|                                                             | Retko       | Suva usta                                                                                                                           |
| <i>Hepatobilijarni poremećaji</i>                           | Veoma retko | Hepatitis                                                                                                                           |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    | Povremeno   | Osip na koži (u formi psorijaziformne urtikarije i distrofičnih promena po koži), pojačano znojenje                                 |
|                                                             | Retko       | Gubitak kose                                                                                                                        |
|                                                             | Veoma retko | Fotosenzitivne reakcije, pogoršanje psorijaze                                                                                       |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> | Veoma retko | Artralgija                                                                                                                          |

|                                                     |             |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Povremeno   | Mišićni grčevi                                                                                 |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>    | Retko       | Impotencija/seksualna disfunkcija                                                              |
| <i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i> | Veoma često | Zamor                                                                                          |
|                                                     | Često       | Hladna stopala i ruke                                                                          |
|                                                     | Povremeno   | Bol u grudima, edem                                                                            |
| <i>Ispitivanja</i>                                  | Povremeno   | Povećanje telesne mase                                                                         |
|                                                     | Retko       | Poremećaj testova funkcije jetre, pozitivna antinuklearna antitela (koja nisu udružena sa SLE) |

\*više od 0,4% u poređenju sa placebo, u studiji sprovedenoj na 46 000 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, gde je učestalost kardiogenog šoka bila 2,3 % u grupi sa metoprololom i 1,9% u placebo grupi u podgrupi pacijenata koji imaju mali indeks rizika od šoka. Indeks rizika se bazira na apsolutnom riziku pacijenta od šoka u zavisnosti od godina, pola, vremena kašnjenja, odgovarajućeg viška frekvencije kod pacijenata u Killip klasi je bio 0,7% (metoprolol 3,5% i placebo 2,8%) krvnog pritiska, srčane frekvencije, poremećaja vrednosti elektrokardiograma EKG-a i ranije istorije hipertenzije. Pacijenti sa malim indeksom rizika od šoka odgovaraju grupi pacijenata kojima je metoprolol indikovao u akutnom infarktu miokarda.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### *Simptomi predoziranja*

Predoziranje metoprololom može dovesti do hipotenzije, srčane insuficijencije, bradikardije i bradiaritmije, poremećaja sprovođenja srčanih impulsa i bronhospazma.

##### *Terapija*

Pacijente treba hospitalizovati u ustanovama koje omogućavaju odgovarajuće suportivne mere, praćenje stanja pacijenata i kontrolu zdravstvenog stanja.

Terapija bradikardije i poremećaja sprovođenja srčanih impulsa uključuje primenu atropina, adrenostimulirajućih agenasa i ugradnju pejsmejke.

Hipotenziju, akutnu srčanu insuficijenciju i šok treba lečiti odgovarajućom nadoknadom volumena tečnosti, primenom injekcije glukagona (ukoliko je neophodno, praćenu infuzijom glukagona), intravenskom primenom adrenostimulirajućih lekova kao što su dobutamin, uz primenu alfa<sub>1</sub> agonista u slučaju vazodilatacije. Razmotriti i intravensku primenu kalcijuma.

Ukoliko dođe do pojave bronhospazma u cilju reverzije treba primeniti bronhodilatatore.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Blokatori beta adrenergičkih receptora, selektivni

**ATC šifra:** C07AB02

#### Mehanizam dejstva

Metoprolol je kompetitivni antagonist beta-adrenergičkih receptora. On prvenstveno blokira beta-adrenergičke receptore (uz kardioselektivnost), nema tzv. intrinzičku aktivnost (ima aktivnost parcijalnog agoniste) i poseduje aktivnost blokade beta-adrenergičkih receptora po jačini sličnu propranololu.

#### Farmakodinamski efekti

Rezultat primene metoprolola je negativni hronotropni efekat na srce. Metoprolol na taj način, odmah posle primene brzo smanjuje minutni volumen i dovodi do pada sistolnog pritiska.

#### Klinička efikasnost i bezbednost primene

U kliničkoj studiji COMMIT (*intention-to-treat* studija) je učestvovalo 45 852 pacijenta, koji su primljeni u bolnicu u roku od 24 sata od pojave simptoma suspektog infarkta miokarda sa promenama na EKG-u (tj. ST elevacija, depresija ST segmenta ili blokom leve grane). Pacijenti su randomizacijom raspoređeni u grupu koja je dobijala metoprolol (do 15 mg i.v., zatim 200 mg oralno) ili placebo i lečeni su do otpuštanja iz bolnice ili u trajanju od 4 nedelje. Zabeležena su dva primarna ishoda: 1) složeni koji se sastojao od: smrtnog ishoda, ponovnog infarkta ili srčanog zastoja i 2) smrt iz bilo kog razloga u toku perioda lečenja. Nijedan od pomenutih ishoda nije bio značajno redukovao u grupi koja je primala metoprolol. Ipak, terapija metoprololom je dovela do ređe pojave ponovnog infarkta i ventrikularne fibrilacije, ali i do povećane učestalosti kardiogenog šoka u prvom danu nakon primene terapije. Postoji značajna opasnost pojave ovih simptoma kod hemodinamski nestabilnih pacijenata. Primećena je umerena korist kod stabilnih pacijenata, posebno nakon nultog i prvog dana.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### Resorpcija

Resorpcija je kompletna posle intravenske primene.

#### Distribucija

Vezivanje metoprolola za proteine plazme je u malom procentu, oko 5 – 10%. Metoprolol prolazi krvno-moždanu barijeru i u placentu, tako da je koncentracija leka u krvi majke i fetusa jednaka.

#### Biotransformacija

Metoprolol u najvećoj meri podleže oksidativnom metabolizmu u jetri uglavnom preko CYP2D6 izoenzima.

#### Eliminacija

Metoprolol se uglavnom eliminiše metabolizmom u jetri, i prosečno poluvreme eliminacije je 3,5 sata (u opsegu od 1-9 sati). Brzina metabolizma varira interindividualno. Kod slabih metabolizera (približno 10%) zabeležene su veće koncentracije leka u plazmi i sporija eliminacija leka, nego kod snažnih metabolizera. Međutim, pojedinačno, koncentracije leka u plazmi su stabilne i ujednačene.



Po pravilu, više od 95% doze uzete oralnim putem se može naći u urinu. Oko 5% doze uzete oralno i 10% doze primenjene intravenski se izlučuje putem urina u nepromenjenom obliku, dok kod pojedinačnih slučajeva ovaj procenat ide i do 30%.

#### Linearnost/nelinearnost

Koncentracije leka u plazmi se linearno povećavaju u odnosu na primenjenu dozu.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Kako je bezbednosni profil metoprolola potvrđen tokom niza godina kliničke primene, nema relevantnih pretkliničkih podataka koji bi se dodali informacijama koje se nalaze u drugim delovima ovog Sažetka karakteristika leka (*videti odeljak 4*).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Natrijum-hlorid
- Voda za injekcije.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate inkompatibilije.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja leka: 5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla hidrolitičke grupe tip I, sa zelenim prstenom i tačkom za prelom. Ampula je zapremine 5 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastični (PVC) uložak sa pet ampula (ukupno 5 ampula) i aluminijumskom folijom 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. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-04137-22-001

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

Datum prve dozvole: 15.01.1991.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.07.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2023.