

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Metoprolol XL Sandoz[®], 47,5 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem
Metoprolol XL Sandoz[®], 95 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem

INN: metoprolol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 47,5 mg metoprolol-sukcinata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; glukoza, tečna; saharoza.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 7,56 mg laktoza, monohidrata.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži najviše 1,02 mg glukoze, tečne.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 16,28-18,63 mg saharoze.

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 95 mg metoprolol-sukcinata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; glukoza, tečna; saharoza.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 7,48 mg laktoza, monohidrata.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži najviše 2,03 mg glukoze, tečne.

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 32,57-37,25 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem:

Ovalne tablete, bele boje, sa podeonom linijom sa obe strane.

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem:

Ovalne tablete, svetložute boje, sa podeonom linijom sa obe strane.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Metoprolol XL Sandoz se primenjuje u terapiji sledećih stanja:

- Hipertenzija.
- Angina pectoris.

- Stabilna simptomatska srčana insuficijencija NHYA klase II i III (engl. *North Hampton Youth Association*, NHYA) kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom leve komore u sistoli (ejekciona frakcija ≤ 40), koji primaju standardnu terapiju (ACE inhibitori, diuretici i digitalis).
- Prevencija srčane smrti i ponovnog infarkta posle akutne faze infarkta miokarda.
- Srčane aritmije posebno uključujući supraventrikularnu tahikardiju, smanjenje ventrikularne brzine kod atrijalne fibrilacije i kod ventrikularnih ekstrasistola.
- Funkcionalni srčani poremećaji sa palpitacijama (hiperkinetički sindrom).
- Profilaksa migrene.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Metoprolol XL Sandoz primenjuje se jednom dnevno, po mogućstvu ujutru. Tablete se ne smeju žvakati, niti mrviti. Tabletu treba popiti sa najmanje pola čaše tečnosti. Istovremeno uzimanje hrane ne utiče na biološku raspoloživost.

Doziranje treba individualno prilagoditi da se izbegne bradikardija.

Preporuke za doziranje:

Hipertenzija

47,5 mg – 95 mg jednom dnevno. Kod pacijenata koji ne reaguju na dozu od 95 mg, metoprolol treba kombinovati sa drugim antihipertenzivnim lekovima, po mogućstvu diureticima i blokatorima kalcijumskih kanala tipa dihidropiridina, ili povećati dozu leka Metoprolol XL Sandoz.

Angina pectoris

95 mg – 190 mg jednom dnevno. Po potrebi, ova doza se može kombinovati sa nitratima, ili povećati.

Dopunska terapija uz ACE inhibitore, diuretike, i eventualno digitalis kod stabilne simptomatske srčane insuficijencije

Lek Metoprolol XL Sandoz je namenjen pacijentima sa stabilnom srčanom insuficijencijom, koji su bez akutne insuficijencije najmanje 6 nedelja, i primaju suštinski neizmenjenu osnovnu terapiju najmanje 2 nedelje.

Terapija srčane insuficijencije beta blokatorima može ponekad da dovede do privremenog pogoršanja kliničke slike. U nekim slučajevima, moguće je da se terapija nastavi ili doza smanji, ili u drugim slučajevima može biti neophodno da se prekine terapija. Terapiju lekom Metoprolol XL Sandoz kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV, engl. *New York Heart Association*) može započeti samo lekar sa iskustvom i stručan za ovu oblast (videti odeljak 4.4).

Doziranje kod pacijenata sa stabilnom srčanom insuficijencijom, funkcionalna klasa II

U prve dve nedelje preporučuje se inicijalna doza od 23,75 mg jednom dnevno. Posle dve nedelje, doza se može povećati na 47,5 mg jednom dnevno, a posle se može udvostručavati svake druge nedelje. Ciljna doza za dugoročnu terapiju je 190 mg jednom dnevno.

Doziranje kod pacijenata sa stabilnom srčanom insuficijencijom, funkcionalne klase III

Preporučena inicijalna doza je 11,88 mg jednom dnevno. Ova doza se može individualno povećavati, a pacijente treba pažljivo pratiti tokom ovog povećanja doze jer kod nekih pacijenata može doći do pogoršanja simptoma srčane insuficijencije. Posle 1-2 nedelje, doza se može povećati na 23,75 mg jednom dnevno. A onda, posle još dve nedelje, doza se može povećati na 47,5 mg jednom dnevno. Kod pacijenata koji podnose veće doze, doza se može udvostručiti svake druge nedelje, do maksimalne doze od 190 mg na dan.

U slučaju hipertenzije i/ili bradikardije, može biti neophodno smanjenje paralelne terapije ili smanjenje doze leka Metoprolol XL Sandoz. Inicijalna hipertenzija ne mora nužno da znači i da doza leka Metoprolol XL Sandoz nije podnošljiva za hroničnu terapiju, ali se doza ne sme povećavati dok se stanje ne stabilizuje, a može između ostalog biti potrebno i da se pojača kontrola bubrežne funkcije.

Srčane aritmije

95 – 190 mg jednom dnevno. Po potrebi, doza se može povećati.

Profilaktička terapija nakon infarkta miokarda

Kao doza održavanja 190 mg se daje jednom dnevno.

Funkcionalni srčani poremećaji sa palpitacijama

95 mg jednom dnevno. Po potrebi, doza se može povećati na 190 mg jednom dnevno.

Profilaksa migrene

95 – 190 mg jednom dnevno.

***Napomena:** Pošto se doze metoprolol-sukcinata manje od 47,5 mg ne mogu postići primenom leka Metoprolol XL Sandoz, za postizanje ovih doza neophodno je primeniti lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

Oštećenje funkcija bubrega

Funkcija bubrega ne utiče na brzinu eliminacije metoprolola, stoga nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcija jetre

Obično se lek Metoprolol XL Sandoz daje u istoj dozi pacijentima koji pate od ciroze jetre i pacijentima sa očuvanom funkcijom jetre. Smanjenje doze treba uzeti u obzir ukoliko postoje znaci veoma teškog oštećenja funkcije jetre (npr. pacijenti kojima je operisan šant).

Stariji pacijenti

Nema potrebe za prilagođavanjem doze.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo sa primenom leka Metoprolol XL Sandoz kod dece je ograničeno.

Lek je namenjen odraslima.

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 47,5 mg metoprolol-sukcinata što odgovara 50 mg metoprolol-tartarata.

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tableta sa modifikovanim oslobađanjem

Jedna film tableta sa modifikovanim oslobađanjem sadrži 95 mg metoprolol-sukcinata što odgovara 100 mg metoprolol-tartarata.

4.3. Kontraindikacije

- Kardiogeni šok;
- Sindrom sinusnog čvora;
- AV-blok drugog i trećeg stepena;
- Pacijenti sa nestabilnom, nekompensovanom srčanom insuficijencijom (plućni edem, hipoperfuzija ili hipotenzija);
- pacijenti sa kontinuiranom ili intermitentnom inotropnom terapijom koja deluje preko antagonizma beta receptora;
- Simptomatska bradikardija ili hipotenzija;
- Metoprolol se ne sme davati pacijentima kod kojih se sumnja na akutni infarkt miokarda sve dok je puls < 45 otkucaja/min, P-Q interval > 0,24 sekundi ili sistolni pritisak < 100 mm Hg. U slučajevima indikacija za srčanu insuficijenciju, pacijente kod kojih je ponovljeni krvni pritisak u ležećem položaju ispod 100 mmHg treba ponovo pregledati pre nego što se terapija započne;

- Teška periferna arterijska bolest sa pratećom gangrenom;
- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge beta blokatore ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijentima koji se leče beta blokatorima ne sme se davati intravenski verapamil.

Metoprolol može da pogorša simptome perifernih arterijskih cirkulatornih poremećaja, npr. intermitentnu klaudikaciju. Potreban je oprez prilikom primene metoprolola kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega, teškim akutnim stanjem sa metaboličkom acidozom kao i prilikom kombinovane primene sa digitalisom.

Kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom, učestalost i obim anginoznih napada može da se poveća zbog kontrakcije koronarnih sudova posredovane alfa receptorima. Iz tog razloga neselektivni beta blokatori se kod ovih pacijenata ne smeju koristiti. Treba oprezno koristiti selektivne blokatore beta-1receptora.

Kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili drugom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća istovremeno se mora primenjivati i odgovarajuća bronhodilatatorna terapija. Može biti potrebno povećati dozu beta-2 stimulanata.

Tokom terapije metoprololom, rizik od uticaja na metabolizam ugljenih hidrata ili maskiranje hipoglikemije je manji nego sa neselektivnim beta blokatorima.

Veoma retko, već postojeći poremećaj AV provodljivosti umerenog stepena može da se pogorša (i eventualno dovede do AV bloka).

Terapija beta blokatorima može da pogorša terapiju anafilaktičke reakcije. Primena adrenalina u uobičajenoj dozi ne daje uvek očekivano terapijsko dejstvo. Ako se metoprolol daje pacijentu sa feohromocitomom, treba razmisliti o terapiji alfa blokatorima.

Podaci o efikasnosti/bezbednosti iz kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod teške stabilne srčane insuficijencije (NYHA klasa IV) su ograničeni. Terapiju srčane insuficijencije kod ovih pacijenata stoga treba da uvodi samo lekar specijalista sa iskustvom u ovoj oblasti (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa simptomatskom srčanom insuficijencijom povezanom sa akutnim infarktom miokarda i nestabilnom anginom pectoris bili su isključeni iz studije u kojoj je utvrđena indikacija srčane insuficijencije.

Efikasnost/bezbednost za terapiju akutnog infarkta miokarda uz ova stanja stoga nije dokumentovana. Primena kod nestabilne nekompensovane srčane insuficijencije je, stoga, kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Naglo obustavljanje primene beta blokatora je opasno, posebno kod visoko rizičnih pacijenata, i može da pogorša hroničnu srčanu insuficijenciju, i pojača rizik od infarkta miokarda i iznenadne smrti. Prema tome, ako je moguće, primenu metoprolola treba obustaviti postepeno, tokom najmanje dve nedelje kada se doza smanjuje za pola, sve do doze od 25 mg, koja se takođe smanjuje za pola na konačnu dozu. Pre potpune obustave, konačnu dozu treba davati najmanje četiri dana. Ako se pojave simptomi, preporučuje se još sporije obustavljanje primene.

Anesteziolog treba da bude upoznat sa podatkom da je pacijent na terapiji metoprololom pre primene opšte anestezije. Nije preporučen prekid terapije metoprololom kod pacijenata koji će biti podvrgnuti hirurškom zahvatu. Metoprolol u velikoj dozi ne treba davati pacijentima koji idu na neku nekardiološku operaciju, jer se može javiti bradikardija, hipotenzija i moždani udar sa fatalnim ishodom, kod pacijenata sa kardiovaskularnim rizikom.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži saharozu, glukozu, tečnu i laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ili galaktozu, nedostatkom laktaze, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Metoprolol je supstrat CYP2D6. Lekovi koji inhibiraju CYP2D6 mogu da utiču na koncentracije metoprolola u plazmi. Sledeći lekovi, između ostalih, mogu da inhibiraju CYP2D6: hinidin, terbinafin, paroksetin, fluoksetin, sertralin, celekoksib, propafenon i difenhidramin. Kada se započinje terapija tim lekovima, možda će morati da se smanji doza metoprolola kod pacijenata koji već primaju metoprolol.

Sledeće kombinacije treba izbegavati sa metoprololom:

Derivati barbiturne kiseline: Barbiturati (ispitivani za pentobarbital) indukuju metabolizam metoprolola enzimskom indukcijom.

Propafenon: Nakon primene propafenona kod četiri pacijenta koji su bili na terapiji metoprololom, koncentracije metoprolola su se povećale 2 do 5 puta, a dva pacijenta su imala neželjena dejstva tipična za metoprolol. Ova interakcija je potvrđena kod osam zdravih dobrovoljaca. Ova interakcija se verovatno tumači time što propafenon, kao i hinidin, inhibira metabolizam metoprolola preko citohroma P450 2D6. Ovom kombinacijom je verovatno teško upravljati, jer propafenon ima i svojstva blokatora beta receptora.

Verapamil: U kombinaciji sa beta blokatorima (opisano za atenolol, propranolol i pindolol), verapamil može da izazove bradikardiju i pad krvnog pritiska. Verapamil i beta blokatori imaju dopunsko inhibitorno dejstvo na AV-provodljivost i funkciju sinusnog čvora.

Sledeće kombinacije sa metoprololom mogu da iziskuju prilagođavanje doze:

Amjodaron: Jedan prikaz slučaja govori da pacijenti lečeni amjodaronom mogu da razviju izraženu sinusnu bradikardiju kada se istovremeno leče metoprololom. Amjodaron ima izuzetno dugo poluvreme eliminacije (oko 50 dana), što govori da do ove interakcije može da dođe čak i dosta dugo po obustavi ovog leka.

Antiaritmici klase I: Antiaritmici klase I i blokatori beta receptora imaju dopunsko negativno inotropno dejstvo koje može da dovede do teških hemodinamskih neželjenih dejstava kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom leve komore. Ovu kombinaciju treba izbegavati i kod pacijenata sa "sindromom bolesnog sinusa" i patološkim AV provođenjem,. Interakcija se najbolje dokumentuje za dizopiramid.

Nesteroidni antiinflamatorni/antireumatski lekovi: Pokazano je da se NSAID-antiflogistici suprotstavljaju antihipertenzivnom dejstvu blokatora beta receptora. Pre svih je ispitan indometacin. Ova interakcija se verovatno ne dešava sa sulindakom. Sa diklofenakom je sprovedena jedna negativna studija interakcije.

Glikozidi digitalisa: Glikozidi digitalisa u kombinaciji sa beta blokatorima mogu da povećaju atrioventrikularno vreme provođenja i mogu da dovedu do bradikardije.

Difenhidramin: Difenhidramin smanjuje (2,5 puta) klirens metoprolola u alfa-hidroksimetoprolol preko CYP 2D6 kod osoba kod kojih se oksidacija obavlja brzo. Dejstva metoprolola su pojačana. Difenhidramin možda može da inhibira metabolizam i drugih supstrata CYP 2D6.

Diltiazem: Diltiazem i blokatori beta receptora imaju dodatno inhibitorno dejstvo na AV-provodljivost i funkciju sinusnog čvora. Zabeležena je izražena bradikardija (prikazi slučajeva) tokom kombinovane terapije sa diltiazemom.

Epinefrin: Objavljeno je desetak izveštaja o pacijentima koji su lečeni neselektivnim blokatorima beta receptora (uključujući pindolol i propranolol) koji su razvili izraženu hipertenziju i bradikardiju posle davanja epinefrina (adrenalina). Ova klinička opažanja su potvrđena u studijama kod zdravih dobrovoljaca.

Sugerisano je i da epinefrin u lokalnim anestheticima može da provocira ove reakcije po intravazalnom davanju. Ovaj rizik je verovatno manji sa kardioselektivnim blokatorima beta receptora.

Fenilpropanolamin: Fenilpropanolamin (norefedrin) u pojedinačnim dozama od 50 mg može da poveća dijastolni krvni pritisak do patoloških vrednosti kod zdravih dobrovoljaca. Propranolol se po pravilu suprotstavlja povećanju krvnog pritiska koji indukuje fenilpropanolamin. Međutim, blokatori beta receptora mogu da provociraju paradoksalnu hipertenzivnu reakciju kod pacijenata koji uzimaju velike doze fenilpropranolamina. U par slučajeva opisane su hipertenzivne krize tokom terapije samo fenilpropanolaminom.

Hinidin: Hinidin inhibira metabolizam metoprolola kod osoba sa brzom oksidacijom (u Švedskoj preko 90%) sa izrazito povećanim koncentracijama u plazmi i posledičnom, povećanom beta blokadom. Do odgovarajuće interakcije može da dođe i sa drugim beta blokatorima koji se metabolizuju istim enzimom (citohrom P450 2D6).

Klonidin: Hipertenzivna reakcija kada se klonidin naglo obustavi može da bude pojačana beta blokatorima. Ako će istovremena terapija klonidinom da bude obustavljena, nekoliko dana pre obustave klonidina treba obustaviti beta blokatore.

Rifampicin: Rifampicin može da indukuje metabolizam metoprolola, što dovodi do smanjenja koncentracija u plazmi.

Pacijenti koji primaju istovremenu terapiju drugim beta blokatorima (npr. kapi za oči) ili MAO-inhibitore treba da budu pažljivo kontrolisani. Kod onih koji primaju terapiju blokatorima beta receptora, inhalacioni anestetici pojačavaju kardiodepresivno dejstvo. Kod pacijenata koji primaju beta blokatore, doza oralnih antidijabetika možda mora da se prilagodi. Koncentracije metoprolola u plazmi mogu da se povećaju kada se istovremeno daju cimetidin ili hidralazin.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Metoprolol ne treba davati u trudnoći i u periodu dojenja osim ako se njegova primena ne smatra neophodnom.

Blokatori beta receptora mogu da izazovu bradikardiju kod fetusa i kod novorođenčeta. Ovo treba imati u vidu ako se ovi lekovi propisuju u poslednjem trimestru i pre porođaja. Metoprolol treba postepeno obustaviti 48-72 sata pre planiranog porođaja. Ako to nije moguće, novorođenče treba opservirati 48-72 sata po rođenju da se uoče eventualni znaci i simptomi beta blokade (npr. komplikacije na srcu i plućima).

Dojenje

Koncentracija metoprolola u majčinom mleku odgovara otprilike trostrukoj vrednosti koncentracije u plazmi majke. Rizik od štetnih reakcija u vezi sa dojenjem deteta je izgleda nizak kada se ovaj lek primenjuje u terapijskim dozama. Odojče ipak treba opservirati da se uoče znaci beta blokade.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Budući da tokom terapije metoprololom može da dođe do pojave vrtoglavice i umora, ovo treba imati na umu kada je potreban visok nivo pažnje, npr. u vožnji ili tokom rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije se javljaju kod otprilike 10% pacijenata i obično su dozno-zavisne. Učestalost se definiše 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).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Retko: trombocitopenija

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeno: depresija, noćne more, poremećaj spavanja

Retko: slabljenje pamćenja, konfuzija, halucinacije, nervoza, anksioznost

Nepoznato: oslabljena sposobnost koncentracije

Poremećaji nervnog sistema:

Veoma često: umor

Često: vrtoglavica, glavobolja

Povremeno: parestezije

Retko: poremećaj čula ukusa

Nepoznato: grčevi u mišićima

Poremećaji oka:

Retko: poremećaji vida, suve i/ili nadražene oči

Nepoznato: simptomi slični konjunktivitisu

Poremećaji uha i labirinta:

Retko: tinitus

Kardiološki poremećaji:

Često: hladnoća u perifernim delovima ekstremiteta, bradikardija, palpitacije

Povremeno: prolazno pogoršanje srčane insuficijencije, kardiogeni šok kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda

Retko: produženo vreme AV-provodljivosti, srčane aritmije

Nepoznato: gangrena kod pacijenata sa vaskularnim poremećajima

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Često: plitko disanje (kratak dah) tokom fizičke aktivnosti

Povremeno: brohospazam kod pacijenata sa bronhijalnom astmom ili astmatičnim problemima

Nepoznato: rinitis

Gastrointestinalni poremećaji:

Često: bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijareja i zatvor

Nepoznato: suvoća usta

Hepatobilijarni poremećaji:

Retko: povećane vrednosti transaminaza

Nepoznato: hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: reakcije preosetljivosti na koži

Retko: pogoršanje psorijaze, reakcije fotosenzitivnosti, hiperhidroza, gubitak kose

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nepoznato: artralgija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:

Retko: reverzibilna disfunkcija libida

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: bol u grudima, edem, povećanje telesne mase

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

Toksičnost: 7,5 g dato odrasloj osobi izazvalo je fatalnu intoksikaciju. 100 mg koje je uzeo jedan petogodišnjak prošlo je bez ikakvih simptoma po ispiranju želuca. Doza od 450 mg koju je uzelo 12-godišnje dete i 1,4 g koje je uzela odrasla osoba doveli su do umerene intoksikacije; 2,5 g koje je uzela odrasla osoba doveli su do teške intoksikacije, a 7,5 g kod jedne odrasle osobe dovelo je do veoma teške intoksikacije.

Simptomi: Kardiovaskularni simptomi su najvažniji, ali u nekim slučajevima, posebno kod dece i mladih, mogu da dominiraju simptomi CNS i respiratorne depresije. Bradikardija, AV-blok I-III, produžetak QT (izuzetni slučajevi), asistolija, pad krvnog pritiska, loša periferna perfuzija, srčana insuficijencija, kardiogeni šok. Respiratorna depresija, apneja. Ostalo: Zamor, konfuzija, gubitak svesti, fini tremor, grčevi, znojenje, parestezije, bronhospazam, mučnina, povraćanje, mogući ezofagealni spazam, hipoglikemija (posebno kod dece) ili hiperglikemija, hiperkalemija. Dejstvo na bubrege. Prolazni mijastenični sindrom. Istovremeno konzumiranje alkohola, antihipertenziva, hinidina ili barbiturata može da pogorša stanje pacijenta. Prvi znaci predoziranja mogu se videti 20 minuta do 2 sata po unošenju leka.

Zbrinjavanje pacijenta: Ako je opravdano, ispiranje želuca, aktivni ugalj. Važno: Atropin (0,25-0,5 mg intravenski kod odraslih, 10-20 mikrograma/kg kod dece) treba dati *pre* ispiranja želuca (zbog rizika od vagalne stimulacije).

Indikacije treba da budu veoma široke za intubaciju i primenu respiratora. Odgovarajuća nadoknada tečnosti. Infuzija glukoze. EKG monitoring, primena atropina 1,0-2,0 mg intravenski, što se može ponoviti (prvenstveno protiv vagalnih simptoma). Kod miokardijalne depresije: Infuzija dobutamina ili dopamina i kalcijum glukonata 9 mg/mL, 10-20 mL. Glukagon 50-150 mikrograma/kg intravenski tokom 1 minuta, posle čega se može uvesti infuzija, kao i amrinon. U nekim slučajevima bilo je efikasno dodavanje epinefrina (adrenalina). Infuzija natrijuma (hlorida ili bikarbonata) kod proširenog QRS kompleksa i aritmija. Može se koristiti i pejsmejker. Kod zastoja cirkulacije, može biti potrebno da se mere reanimacije preduzimaju tokom nekoliko sati. Kod bronhospazma, može da se primeni terbutalin (injekcije ili inhalacija). Simptomatska terapija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Blokatori beta adrenergičkih receptora, selektivni

ATC šifra: C07AB02

Metoprolol je selektivni blokator beta-1 receptora, tj. metoprolol utiče na beta-1 receptore u srcu u manjim dozama od onih koje su potrebne za blokadu beta-2 receptora.

Metoprolol ima neznatne efekte na stabilizaciju membrane, i nema agonistički efekat.

Metoprolol smanjuje ili blokira stimulativni efekat kateholamina (koji se pojačano oslobađaju u stanjima fizičkog i mentalnog stresa) na srce. Metoprolol smanjuje tahikardiju, pojačava minutni volumen srca i pojačava kontraktilnost srca koji su obično uzrokovani iznenadnim porastom kateholamina, kao i sniženjem krvnog pritiska.

Nakon primene metoprolola u obliku tableta sa modifikovanim oslobađanjem, ujednačenost koncentracije u plazmi i efikasnosti (beta-1 blokada) za period od 24 sata, bila je veća nego kada se primene uobičajeni farmaceutski oblici tableta selektivnih beta-1 blokatora.

S obzirom da su koncentracije u plazmi stabilne, klinička beta-1 selektivnost je bolja nego ona koja se postiže primenom uobičajenih farmaceutskih oblika tableta selektivnih beta-1 blokatora. Pored toga, rizik od neželjenih reakcija povezan sa maksimalnim koncentracijama (npr. bradikardija i slabost ekstremiteta) je minimalan.

Ako je potrebno, metoprolol se može primeniti zajedno sa beta-2 agonistom kod pacijenata sa simptomima opstruktivne bolesti pluća.

Dejstvo na srčanu insuficijenciju

MERIT-HF studija (3991 pacijent NYHA II-IV, e젝ciona frakcija $\leq 40\%$), u kojoj je metoprolol kombinovan sa standardnom terapijom za srčanu insuficijenciju (tj. diureticima, ACE inhibitorima, ili hidralazinom u slučaju nepodnošljivosti ACE inhibitora, dugo-delujućim nitratima ili antagonistima receptora angiotenzina II i, ako je potrebno, kardiotioničnim glikozidima), pokazala je, između ostalih rezultata, da je ukupni mortalitet bio smanjen za 34% ($p=0,0062$ (prilagođeno); $p=0,00009$ (nominalno)). Smrtnost zbog bilo kog uzroka bila je 145 u grupi koja je dobijala metoprolol (7,2% po pacijent-godina praćenju) prema 217 (11,0%) u placebo grupi, relativni rizik 0,66 [95% CI 0,53-0,81].

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Metoprolol se u potpunosti resorbuje nakon oralne primene. Zbog izraženog metabolizma prvog prolaza kroz jeru, bioraspoloživost jedne oralne doze metoprolola je u proseku 50%. Bioraspoloživost tableta sa modifikovanim oslobađanjem je u proseku 20-30% manja nego kada se primenjuju standardne tablete što, međutim, nema značajan klinički efekat s obzirom da PIK vrednosti (puls) ostaju iste kao kada se koriste standardne tablete. Samo mali procenat metoprolola, u proseku 5-10%, se vezuje za proteine plazme.

Svaka tableta sa modifikovanim oslobađanjem metoprolol-sukcinata sadrži veliki broj peleta metoprolol-sukcinata sa kontrolisanim oslobađanjem. Svaka peleta je obložena sa polimernom membranom koja kontroliše brzinu oslobađanja metoprolola.

Tablete sa modifikovanim oslobađanjem se brzo rastvaraju i granule sa modifikovanim oslobađanjem se disperguju u gastrointestinalnom traktu, oslobađajući metoprolol kontinuirano tokom perioda od 20 sati. Prosečno poluvreme eliminacije metoprolola je 3,5 sata (videti "Metabolizam i eliminacija"). Nakon primene leka jednom dnevno maksimalne koncentracije metoprolola u plazmi će dostići otprilike dva puta veće vrednosti u odnosu na minimalne vrednosti.

Biotransformacija i eliminacija

Metoprolol se metaboliše oksidacijom u jetri. Nije pokazano da tri poznata glavna metabolita poseduju klinički značajni efekat blokade beta receptora.

Glavni, ali ne i jedini, metabolički put metoprolola je putem enzima jetre citohroma (CYP)2D6. Usled polimorfizma CYP 2D6 gena, brzina metabolizma se razlikuje od osobe do osobe, pri čemu spori

metabolizeri (u proseku 6-7%) imaju veće koncentracije u plazmi i sporiju eliminaciju nego brzi metabolizeri. Međutim, individualne koncentracije u plazmi su stabilne i reproducibilne.

Preko 95% oralne doze se izlučuje preko urina. U proseku 5% doze se izlučuje u neizmenjenom obliku, u izolovanim slučajevima do 30%. Prosečno poluvreme eliminacije metoprolola iz plazme je 3,5 sata (opseg 1-9 sati). Ukupni klirens je u proseku 1 L/min.

Farmakokinetika metoprolola kod starijih osoba se ne razlikuje značajno od one zabeležene kod mlađe populacije. Sistemska bioraspoloživost i eliminacija metoprolola su normalni kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Međutim, eliminacija metabolita je sporija od normalne. Značajna kumulacija metabolita uočena je kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) <5 mL/min. Međutim, kumulacija metabolita ne pojačava efekte beta blokade metoprolola.

Kod pacijenata sa cirozom jetre, bioraspoloživost metoprolola se može povećati, a ukupni klirens smanjiti. Međutim, porast izloženosti leku se smatra klinički značajnim samo kod pacijenata sa značajnim oštećenjem jetre ili portokavalnim šantom. Ukupni klirens kod pacijenata sa portokavalnim šantom je u proseku 0,3 L/min, a PIK vrednosti su u proseku šest puta veće u odnosu na one kod zdravih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija genotoksičnosti i karcinogenog potencijala, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Krospovidon;

Talk;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Poliakrilat disperzija, 30%;

Šećerne sfere, sastav: saharoza; skrob, kukuruzni; glukoza, tečna.

Obloga film tablete:

Opadry® II OY-L-28900, sastav: Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza;

Titan-dioksid (E171);

Makrogol 4000.

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Krospovidon;

Talk;

Magnezijum-stearat;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Poliakrilat disperzija, 30%;

Šećerne sfere, sastav: saharoza; skrob, kukuruzni; glukoza, tečna.

Obloga film tablete:

(Opadry® II OY-L-28900): Laktoza, monohidrat;
Hipromeloza;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 4000.

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PP/Al blister, koji sadrži 10 film tableta sa modifikovanim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta sa modifikovanim oslobađanjem (ukupno 30 film tableta sa modifikovanim oslobađanjem) 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

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:
515-01-01996-18-001

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:
515-01-01999-18-001

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

Metoprolol XL Sandoz, 47,5 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:
Datum prve dozvole: 05.05.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 16.03.2019.

Metoprolol XL Sandoz, 95 mg, film tablete sa modifikovanim oslobađanjem:

Datum prve dozvole: 05.05.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.