

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

**METOCOR**  
tableta 50 mg  
tableta 100 mg  
*metoprolol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

METOCOR tablete 50 mg  
Svaka tableta sadrži 50 mg metoprolola u obliku metoprolol tartarata.  
METOCOR tablete 100 mg  
Svaka tableta sadrži 100 mg metoprolola u obliku metoprolol tartarata .

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- arterijska hipertenzija
- koronarna bolest srca
- hiperkinetski srčani sindrom (funkcionalni problemi sa srcem)
- tahikardijska aritmija
- akutno liječenje infarkta miokarda i profilaksa reinfarkcije
- profilaksa migrene.

Metocor je indiciran kod odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doza se treba odrediti individualno - uglavnom prema uspjehu terapije. Sljedeće smjernice se primjenjuju kod određivanja doze:

##### **Visok krvni pritisak (arterijska hipertenzija):**

Metocor 50 mg tableta 1-2 puta dnevno ili Metocor 50 mg ili 100 mg tablete jednom dnevno (što odgovara količini od 50-100 mg metoprolol tartarata dnevno).

Po potrebi, doza se može povećati na 2 Metocor 100 mg tablete jednom dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata dnevno).

##### **Bolest koronarnih arterija (koronarna srčana bolest):**

Metocor 50 mg tableta 1-2 puta dnevno ili Metocor 50 mg ili 100 mg tablete jednom dnevno (što odgovara količini od 50-100 mg metoprolol tartarata dnevno).

Po potrebi, doza se može povećati na Metocor 100 mg tabletu dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata dnevno) uz provjeru krvnog pritiska.

##### **Funkcionalni problemi sa srcem (hiperkinetski srčani sindrom):**

Metocor 50 mg tableta 1-2 puta dnevno ili Metocor 50mg ili 100 mg tablete jednom dnevno (što odgovara količini od 50-100 mg metoprolol tartarata dnevno).

Po potrebi, doza se može povećati na 1 Metocor 100 mg tabletu dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata dnevno) uz provjeru krvnog pritiska.

**Poremećaj srčanog ritma sa povećanim brojem otkucaja (tahikardijska aritmija):**

1 Metocor 100 mg tableta 1-2 puta dnevno (što odgovara količini od 100-200 mg metoprolol tartarata dnevno).

**Akutno liječenje srčanog udara i dugotrajna prevencija nakon srčanog udara (profilaksa reinfarkcije):**

Metocor 100mg treba koristiti samo kod hemodinamički stabilnih pacijenata (sistolčki krvni pritisak  $\geq 100$  mmHg; puls  $\geq 60$  otkucaja/min; nema simptoma zatajenja srca) kod kojih nema kontraindikacija za terapiju blokatorima beta-receptora.

*a) Početno liječenje*

Kod akutnog srčanog udara, liječenje će biti započeto što je prije moguće po prijemu u bolnicu, uz konstantnu provjeru EKG-a i krvnog pritiska. Terapija se započinje sa 5 mg metoprolol tartarata ubrizgavanjem u venu. Ovisno o tome da li dobro podnosite terapiju, liječenje se može nastaviti sa pojedinačnim dozama od 5 mg metoprolol tartarata ubrizgavanjem u venu svake 2 minute, do ukupne maksimalne doze od 15 mg metoprolol tartarata.

Ako pacijent dobro podnosi punu dozu od 15 mg metoprolol tartarata, onda će primiti Metocor 50 mg tablete (što odgovara količini od 50 mg metoprolol tartarata) 15 minuta nakon posljednje injekcije. U narednih 48 sati, dobivat će 1 tabletu Metocor 50 mg svakih 6 sati.

Ako pacijent ne podnosi punu dozu injekcija od 15 mg ubrizgano u venu, oralna terapija se treba započeti sa oprezom sa 25 mg metoprolol tartarata. Metocor 100 mg nije prikladan za ovu dozu.

*b) Doza održavanja*

Nakon početne terapije, ljekar će Vam reći da uzimate 1 Metocor 100mg tabletu dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata).

Ako smanjenje srčane frekvencije i/ili pad krvnog pritiska ili druge komplikacije zahtijevaju liječenje, treba odmah prestati sa davanjem Metocora 50 mg;100 mg.

**Stariji pacijenti**

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih pacijenata. Međutim, s obzirom na povećanu učestalost nuspojava, Metocor 50 mg;100 mg se trebaju davati sa oprezom pacijentima starijima od 65 godina.

**Pedijatrijska populacija**

Nema podataka o sigurnosti i efikasnosti za primjenu kod djece.

**Profilaksa migrene:**

Dvije Metocor 50 mg tablete 1-2 puta dnevno ili 1 Metocor 100 mg tableta 1 - 2 puta dnevno (što odgovara količini od 100-200 mg metoprolol tartarata).

**Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega:**

Nije potrebna prilagodba doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

**Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:**

Eliminacija metoprolol tartarata se smanjuje u slučaju teškog oštećenja funkcije jetre, što znači da je potencijalno potrebno smanjiti dozu.

**Metoda primjene**

Tablete se trebaju progutati cijele sa dovoljno tekućine u jednakim vremenskim intervalima uz obroke. Terapija se može uzimati prije, za vrijeme ili nakon obroka, ali uvijek u isto vrijeme za vrijeme trajanja terapije (vidjeti dio 5.2). U slučaju da se uzima jedna doza dnevno, tablete se trebaju uzeti ujutro, a u slučaju dvije dnevne doze, tablete se uzimaju ujutro i navečer.

Terapija nije vremenski ograničena.

U slučaju da se treba prekinuti terapija Metocorom 50 mg;100 mg nakon duže upotrebe, to se treba raditi postepeno i polako, jer nagli prekid terapije može dovesti do srčane ishemije sa egzacerbacijom angine pektorisa ili infarkta miokarda ili egzacerbacije hipertenzije (vidjeti dio 4.4).

### 4.3. Kontraindikacije

Metocor 50 mg;100 mg se ne smije koristiti u slučaju:

- poznate preosjetljivosti na aktivnu supstancu, druge blokatore beta receptora (može se javiti unakrsna preosjetljivost na blokatore beta-receptora) ili na bilo koji pomoćni sastojak naveden u dijelu 6.1
- dekompenziranog ili manifestiranog zatajenja srca
- kardiogenog šoka
- AV bloka drugog ili trećeg stepena
- sindroma bolesnog sinusa
- sinoatrijalnog bloka
- bradikardije (puls u mirnom stanju manji od 50 otkucaja u minuti prije početka terapije)
- hipotenzije (sistolini pritisak manji do 90 mmHg)
- acidoze
- bronhijalne hiperreaktivnosti (npr. bronho-astme)
- teških poremećaja periferne cirkulacije
- neliječenog feohromocitoma
- teške bronhalne astme ili istorije javljanja bronhospazma
- istovremene upotrebe MAO inhibitora (izuzev MAO-B inhibitora).

Upotreba Metocora 50 mg;100 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa infarktom miokarda kod kojih je puls <45 do 50 otkucaja/min, PR interval >0,24 s, sistolini krvni pritisak <100 mm Hg i/ili kod teškog zatajenja srca.

Kontraindikovana je intravenozna primjena verapamil- i diltiazem-vrste kalcijum antagonista ili drugih antiaritmika (kao što je dizopiramid) kod pacijenata koji primaju Metocor 50 mg;100 mg (osim kod intenzivne medicine).

### 4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Potrebno je posebno pomno pratiti pacijenta u slučaju:

- Dijabetičara sa promjenjivim nivoom glukoze u krvi (zbog mogućih stanja teške hipoglikemije)
- Produženog i teškog fizičkog napora, striktnog posta (zbog mogućih stanja teške hipoglikemije)
- pacijenata sa feohromocitomom (dajte Metocor 50 mg;100 mg samo nakon prethodne alfa blokade)
- pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Metoprolol je podložan snažnom metabolizmu prvog prolaska i metabolizira se uglavnom u jetri (vidjeti dio 5.2). Ciroza jetre stoga može povećati sistemsku raspoloživost metoprolola, smanjiti njegovo izlučivanje i povećati plazmatske koncentracije metoprolola.

Općenito, blokatori beta-receptora, uključujući Metocor 50 mg;100 mg ne smiju se koristiti kod pacijenata sa bronhospastičkim poremećajima (vidjeti dio 4.3). Zbog relativne kardioselektivnosti Metocora 50 mg;100 mg, on se može primjenjivati oralnim putem kod pacijenata sa blagim do umjerenim bronhospazmom, ako druge odgovarajuće terapije ne daju rezultate ili se ne podnose dobro. U tom slučaju Metocor 50 mg;100 mg treba primjenjivati u najmanjoj mogućoj dozi. Istovremeno bi se trebali primjenjivati beta 2 agonisti, zbog toga što beta 1 selektivnost Metocora 50 mg;100 mg nije potpuna.

Metocor 50 mg;100 mg se treba primjenjivati sa oprezom kod dijabetičara, posebno ukoliko su na terapiji insulinom ili oralnim antidijabeticima. Dijabetičare treba informisati da blokatori beta receptora, uključujući Metocor 50 mg;100 mg, mogu prikriti simptome hipoglikemije (tahikardija i tremor). Ostali simptomi hipoglikemije kao što su vrtoglavica i znojenje nisu prikriiveni u tolikoj mjeri. Znojenje može biti pojačano.

Kod pacijenata sa Av blokom prvog stepena blokatori beta receptora, uključujući Metocor 50 mg;100 mg se trebaju davati sa oprezom zbog njihovog negativnog učinka na atrioventrikularnu kondukciju. Ukoliko puls padne ispod 50 - 55 otkucaja u minuti, dozu treba postepeno smanjiti ili prilagoditi terapiju Metocorom 50 mg;100 mg (vidjeti dio 4.3).

Kod pacijenata sa poremećajima periferne arterijske cirkulacije (npr. Raynaudov fenomen, intermitentna klaudikacija) Metocor 50 mg;100 mg se treba primjenjivati sa oprezom, zbog toga što blokatori beta receptora mogu pogoršati ove poremećaje (vidjeti dio 4.3).

Terapija Metocorom 50 mg;100 mg se ne smije naglo prekinuti, posebno kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca kako bi se izbjeglo pogoršanje angine pectoris, dozu je potrebno polako smanjivati tokom 1 - 3 sedmice. Ukoliko je potrebno, istovremeno treba započeti alternativnu terapiju.

U slučaju značajnog smanjenja krvnog pritiska kod pacijenata sa infarktom miokarda, potrebno je prekinuti terapiju Metocorom, pažljivo odrediti hemodinamički status i opseg srčane ishemije, te poduzeti odgovarajuće mjere. Ako je sniženje krvnog pritiska poračeno bradikardijom ili AV blokom, potrebno je uvesti odgovarajuće protumjere.

Blokatori beta receptora mogu povećati i broj i produžiti trajanje napada angine kod pacijenata sa Prinzmetal anginom. Kod vakvih pacijenata mogu se koristiti relativno selektivni blokatori beta receptora kao što je Metocor, ali uz najveći oprez.

Blokatori beta-receptora mogu povećati osjetljivost na alergene i pojačati intenzitet anafilaktičkih reakcija. Stoga je potrebna izričita indikacija kod pacijenata sa istorijom teških reakcija preosjetljivosti i kod pacijenata podvrgnutih terapiji desenzibilizacije (potrebno je biti upoznat sa mogućnošću prekomjernih anafilaktičkih reakcija). Anafilaktičke reakcije uzrokovane drugim supstancama mogu biti posebno ozbiljne i otporne na uobičajene doze epinefrina. Kada god je to moguće potrebno je izbjegavati upotrebu blokatora beta receptora, uključujući Metocor, kod pacijenata sa povećanim rizikom od javljanja anafilaktičkih reakcija.

Blokatori beta receptora mogu prikriti neke kliničke simptome tirotoksikozе. Ako se Metocor 50 mg;100 mg primjenjuje kod pacijenata sa tirotoksikozom ili kod kojih se sumnja na tirotoksikozu, potrebno je pažljivo nadzirati i funkciju srca i štitne žlijezde.

Okulomukokutani sindrom, koji je opisan kod praktolola, nije primjećen prilikom terapije Metocorom 50 mg;100 mg. Međutim, zabilježeni su pojedini simptomi karakteristični za ovaj sindrom (suhe oči , a ponekad u kombinaciji i sa kožnim osipom). U većini slučajeva simptomi se povuku nakon prestanka terapije sa Metocorom 50mg;100mg. Pacijente treba pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave oftalmoloških simptoma. U slučaju pojave takvih simptoma, treba razmotriti prekid terapije. Ukoliko pacijent nosi kontaktne leće, treba imati u vidu mogućnost smanjene lakrimacije.

Beta blokatori se smiju propisati pacijentima sa psorijazom u ličnoj ili porodičnoj anamnezi samo nakon pažljive procjene rizika/koristi. Blokatori beta receptora mogu precipitirati psorijazu, pojačati simptome ovog poremećaja i uzrokovati psorijaziformni egzantem.

Beta blokatori se smiju propisati pacijentima sa psorijazom u ličnoj ili porodičnoj anamnezi samo nakon pažljive procjene rizika/koristi. Blokatori beta receptora mogu precipitirati psorijazu, pojačati simptome ovog poremećaja i uzrokovati psorijaziformni egzantem.

Iskusni ljekar kardiolog treba odrediti indikaciju za prekid hronične terapije beta blokatorima prije hirurških zahvata, ovisno o postojećim poremećajima. Oslabljena sposobnost srca da reagira na adrenergičku stimulaciju može povećati rizik od anestezije ili hirurških zahvata. Za svaki slučaj treba individualno odrediti korist od prekida terapije blokatorima beta receptora u odnosu na rizik od prestanka terapije. Prije davanja anestezije, anesteziologa treba obavijestiti o terapiji Metocorol 50 mg;100 mg. Potrebno je izabrati opštu anesteziju sa najmanjim mogućim kardiodepresivnim učinkom. Ukoliko se smatra neophodnim prekinuti terapiju blokatorima beta receptora (uključujući Metocor 50 mg;100 mg) prije hirurških zahvata, to je potrebno učiniti postepeno i završiti otprilike 48 sati prije opšte anestezije.

#### **Pedijatrijska populacija**

Terapija Metocorom 50 mg;100 mg se ne preporučuje kod djece, jer nisu uspostavljeni sigurnosni profil i efikasnost.

#### **Starije osobe**

Potreban je oprez kod starijih pacijenata. Postoji opasnost od neadekvatne opskrbe krvlju vitalnih organa zbog previše niskog krvnog pritiska ili previše smanjenog broja otkucaja srca u minuti.

## **Ostala upozorenja**

Upotreba Metocora 50 mg;100 mg može dati pozitivne rezultate na doping testu.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije na galaktozu, nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

Primijećene su sljedeće interakcije između ovog lijeka i drugih lijekova:

### **Uticao drugih lijekova na metoprolol**

Uticao Metocora 50 mg;100 mg i drugih antihipertenziva na krvni pritisak je obično aditivan. Potrebno je pažljivo nadzirati pacijente koji istovremeno primaju druge blokatore beta receptora (također u vidu kapi za oči), inhibitore monoamino oksidaze (MAO) (vidjeti dio 4.3), lijekove koji inhibiraju simpatički nervni sistem, ili lijekove za snižavanje nivo kateholamina.

### **Slijedeći lijekovi mogu pojačati učinak Metocora 50 mg;100 mg ili povisiti plazmatske koncentracije metoprolola:**

Ukoliko se Metocor 50 mg;100 mg primjenjuje istovremeno sa nifedipin vrstom kalcijevih antagonista, može doći do pojačanog snižavanja krvnog pritiska i u izolovanim slučajevima do razvoja zatajenja srca.

Antagonisti kalcija kao što su verapamil i diltiazem mogu potaknuti depresorni učinak blokatora beta receptora na krvni pritisak, otkucaje srca, srčanu kontraktilnost i atrioventrikularno provođenje. Stoga je potreban pažljiv nadzor pacijenata ukoliko se Metocor 50 mg;100 mg primjenjuje istovremeno sa verapamil- ili diltiazem- tipom kalcijevih antagonista ili drugim antiaritmikima (kao što je disopiramid), jer može doći do hipotenzije, bradikardije ili drugih tipova aritmije.

### **Napomene**

Kontraindikovana je intravenozna primjena verapamil- i diltiazem- tipa kalcijevih antagonista ili drugih antiaritmika (kao što je disopiramid) kod pacijenata koji istovremeno primaju Metocor 50 mg;100 mg (izuzev intenzivne medicine). Pacijente koji oralnim putem primaju verapamil-tip kalcijevih antagonista treba pomno nadzirati.

Beta blokatori mogu potaknuti negativno inotropno djelovanje anti aritmika i njihovo djelovanje na atrioventrikularno provođenje. Kao rezultat toga, amiodaron može dovesti do aditivnog elektrofiziološkog djelovanja, kao što su bradikardija, sinusni zastoj i AV blok, posebno kod pacijenata sa postojećom disfunkcijom sinusnog čvora. Antiaritmici kao što su amiodaron, propafenon, kinidin i disopiramid mogu potaknuti kardiodepresivno djelovanje na otkucaje srca i atrioventrikularno provođenje, blokatora beta receptora.

Pri istovremenoj primjeni Metocora 50 mg;100 mg i tricikličkih antidepresiva, barbiturata, fenotiazina, glicerol trinitrata, diuretika ili vazodilatatora, može doći do pojačanog pada krvnog pritiska.

Istovremena primjena Metocora 50 mg;100 mg i opštih ili inhalacionih anestetika može dovesti do pojačanog pada krvnog pritiska. Spomenuto negativno inotropno djelovanje može biti aditivno. Određeni inhalacioni anestetici mogu potaknuti kardiodepresivno djelovanje blokatora beta receptora.

U slučaju da nije moguće prekinuti terapiju Metocorom 50 mg;100 mg prije opšte anestezije ili prije korištenja perifernih mišićnih relaksanasa, anesteziolog mora biti informisan o terapiji Metocorom 50 mg;100 mg.

### **Inhibitori izoenzima 2D6 citohroma P450**

Istovremena primjena metoprolola i snažnih inhibitora izoenzima 2D6 citohroma P450 može dovesti do povećanja plazmatskih koncentracija metoprolola. Snažna inhibicija CYP2D6 usporava metabolizam. u suštini, to je jednako promjeni fenotipa u „spore metabolizatore“ (vidjeti dio 5.2).

Stoga se snažni inhibitori CYP2D6 smiju davati zajedno sa metoprololom samo uz oprez.

Poznati, klinički relevantni inhibitori CYP2D6 su:

- antidepressivi kao što su fluoksetin, paroksetin ili bupropion
- antipsihotici kao što je tioridazin
- antiaritmiци kao što su kinidin ili propafenon
- antiviralni lijekovi kao što je ritonavir
- antihistaminici kao što je difenhidramin
- antimalarijski lijekovi kao što je hidroksihlorokin ili kinin
- antimikotici kao što je terbinafin
- antagonist H<sub>2</sub>- receptora kao što je cimetidin.

#### **Sljedeći lijekovi mogu oslabiti učinak Metocora 50 mg;100 mg ili smanjiti plazmatske koncentracije metoprolola:**

Nesteroidni protuupalni lijekovi kao što je indometacin mogu umanjiti učinak snižavanja krvnog pritiska Metocor 50 mg;100 mg.

Induktori CYP2D6 mogu imati uticaj na plazmatske koncentracije Metocora 50 mg;100mg. Rifampicin i deksametazon npr. snižavaju plazmatske koncentracije Metocora 50mg;100mg.

#### **Učinak metoprolola na druge lijekove**

Kod pacijenata koji već primaju blokatore beta receptora, nakon prve doze prazosina, može doći do pojačanja akutne ortostatske hipotenzije. Stoga je potreban poseban opreza kada se blokatori beta receptora i prazosin istovremeno primjenjuju prvi put.

Kod istovremene primjene Metocor 50 mg;100 mg i glikozida digitalisa, rezerpina, alfa metildope, gvanfacina ili klonidina, može doći do snažnog pada srčanog ritma ili do odgođenog provođenja impulsa. Kod glikozida digitalisa preporučuje se praćenje srčanog ritma i PR intervala.

Nakon naglog prekida terapije klonidinom, ako se primjenjuje istovremeno sa Metocorom 50 mg;100 mg, može doći do snažnog porasta krvnog pritiska. Stoga se terapija klonidinom mora prekinuti par dana nakon prethodnog prestanka primjene Metocora 50 mg;100 mg. nakon toka klonidin se može postepeno ukinuti (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za klonidin).

Neuromuskularna blokada nastala zbog perifernih mišićnih relaksanasa (npr. suksametonijum, tubokurarin) se može pojačati zbog inhibicije beta receptora putem Metocora 50mg;100mg. Kod istovremene upotrebe Metocora 50mg;100mg i norepinefrina, epinefrina ili drugih simpatomimetičkih supstanci (npr. sadžanih u sirupima protiv kašlja, kapima za nos i oči), moguće je značajno povećanje krvnog pritiska.

U slučaju terapije Metocorom 50 mg;100 mg, može doći do smanjenog odgovora na doze epinefrina koje se inače daju za liječenje alergijskih reakcija.

Zbog mogućnosti pojave teške hipertenzije, ne smiju se istovremeno uzimati inhibitori monoamino oksidaze (MAO) sa Metocorom 50 mg;100 mg (vidjeti dio 4.3).

Beta blokatori mogu uticati na hemodinamičke reakcije na hipoglikemiju i dovesti do porasta krvnog pritiska sa snažnom bradikardijom. Kod istovremene upotrebe Metocora 50 mg;100 mg sa inzulinom ili oralnim antidijabeticima, njihovo djelovanje se može produžiti ili pojačati. Kod dijabetičara liječenih inzulinom, terapija blokatorima beta receptora može biti povezana sa pojačanom i produženom hipoglikemijom. Upozoravajući znaci hipoglikemije - posebno tahikardija i tremor, budu maskirani ili smanjeni. Receptori beta blokatora također mogu djelovati antagonistički na hipoglikemijske učinke derivata sulfoniluree. U usporedbi sa ne selektivnim blokatorima beta receptora, rizik oba učinka je smanjen primjenom beta 1 selektivnih lijekova kao što je Metocor 50mg;100mg. Stoga je potrebno raditi redovne kontrole šećera u krvi.

Istovremena primjena beta blokatorsa sa ergot alkaloidima može potaknuti njihova vazokonstriktorna svojstva.

Općenito, beta blokatore treba uzimati prije dipiridamol testa samo uz poseban oprez i uz pažljiv nadzor srčanog ritma.

Metocor 50 mg;100 mg može umanjiti ekskreciju drugih lijekova (npr. lidokain) te na taj način pojačati njihovo djelovanje kada se metoprolol i alkohol istovremeno uzimaju, može biti izmjenjen učinak alkohola.

#### 4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

##### **Trudnoća**

Metoprolol se smije koristiti u trudnoći (posebno za vrijeme prvog trimestra) samo uz jasnu indikaciju i nakon rigorozne procjene koristi/rizika.

Ograničen broj studija na životinjama nije pokazao direktan ili indirektan učinak na reproduktivnu toksičnost (vidjeti također dio 5.3). Rizik za fetus i majku nije poznat.

Postoje dokazi da metoprolol smanjuje placentnu perfuziju što može dovesti do poremećaja fetalnog rasta. Nakon primjene blokatora beta receptora zabilježeni su spontani pobačaji, preuranjeni porođaji i intrauterina smrt fetusa.

U periodu nakon poroda povećan je rizik od kardioloških i pulmonalnih komplikacija kod novorođenčadi prenatalno izložene metoprololu.

Zbog mogućnosti javljanja bradikardije, hipotenzije i hipoglikemije kod novorođenčeta, metoprolol se treba prestati davati 48-72 sata prije procijenjenog datuma poroda. Ako to nije moguće, novorođenčad se mora pažljivo pratiti radi znakova beta blokade tokom prvih 48-72 sata nakon rođenja.

##### **Dojenje**

Metoprolol se izlučuje koncentriran u majčino mlijeko. Dojenčad se trebaju pratiti zbog znakova beta blokade. Količina metoprolola unešena majčinim mlijekom može se smanjiti tako da se dijete doji tek 3 -4 sata nakon uzimanja lijeka. Kod novorođenčadi koja sporije metaboliziraju metoprolol, mogu se javiti 10 - 100 puta veće plazmatske koncentracije u odnosu na novorođenčad sa normalnim metabolizmom.

##### **Plodnost**

Nema istraživanja uticaja Metocora 50 mg;100 mg na plodnost kod ljudi. Iako je dokazan učinak metoprolol tartarata na spermatogenezu kod štakora, nije bilo učinka na začeće u studijama plodnosti kod životinja pri višim dozama (vidjeti dio 5.3). Međutim, metoprolol u rijetkim slučajevima kod muškaraca izaziva Peyronievu bolest.

#### 4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Liječenje ovim lijekom zahtijeva stalne ljekarske kontrole. Zbog različitih individualnih reakcija (npr. smetenost, umor ili pogoršanje vida), vrijeme reakcije se može promijeniti do te mjere da negativno utiče na sposobnost aktivnog učešća u saobraćaju, upravljanja strojevima ili radu bez sigurnog oslonca. Ovo posebno važi u početku terapije, ako se doza poveća, ili se pripravak promijeni kao i ako se uzima sa alkoholom.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Neželjeni efekti su klasificirani po sljedećoj učestalosti:

Veoma često  $\geq 1/10$

Često  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Manje često  $\geq 1/1\ 000$  do  $<1/100$

Rijetko  $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1\ 000$

Veoma rijetko  $<1/10\ 000$

Nije poznato: ne može se procijeniti iz postojećih podataka

	VEOMA ČESTO	ČESTO	MANJE ČESTO	RIJETKO	VEOMA RIJETKO	NIJE POZNATO
<b>Srčani poremećaji</b>		bradikardija		Palpitacije, aritmija, poremećaj provođenja srčanih impulsa (npr. poremećaj atrioventrikularnog provođenja), pogoršano zatajenje srca sa perifernim edemom i/ili dispnejom	bol u prsima, angina pectoris, kardiogeni šok	
<b>Poremećaji krvotoka i limfnog sistema</b>					Trombocitopenija, leukopenija	
<b>Endokrinološki poremećaji</b>				dijabetes mellitus, hipoglikemija. Mogu biti maskirani upozoravajući znaci za hipoglikemiju (posebno tahikardija i tremor)		
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		umor, pospanost, vrtoglavica, glavobolja, iscrpljenost	parestezija, vrtoglavica, poremećaji sna	smanjen nivo svijesti		
<b>Poremećaji oka</b>				Konjuktivitis, smanjena lakramacija (tu treba obratiti pažnju u slučaju nošenja kontaktnih leća)	Poremećaj vida (npr. zamagljen vid), suhe oči/upala očiju/iritacija očiju	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>					tinitus i pri dozama višim od preporučene doze, pogoršan sluh (npr. hipoakuzija ili	



					gluhoća)	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji</b>		dispneja nakon fizičkog napora		bronhospazam i respiratorni distres (također i kod pacijenata bez prethodnih poremećaja opstrukcije dišnih puteva)	rinitis	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		mučnina, povraćanje, bol u trbuhu	zatvor, dijareja	Suha usta	retroperitonealna fibroza	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			Znojenje, kožne alergijske reakcije (eritem, pruritis, osip, fotosenzitivne reakcije)	osip (u vidu urtikarije, distrofija kože, dermatitis nalik na psorijazu)	Psorijaza, alopecija	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</b>				Slabost mišića, grčevi u mišićima	artropatija (Monoartritis i poliartritis)	
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>					Pogoršano zatajenje bubrega	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		ortostatska hipotenzija, povremeno sa sinkopom		edem, osjećaj hladnoće, Raynaudov fenomen, slaba periferna cirkulacija (uključujući pacijente sa Raynaudovim fenomenom ili intermitentnom klaudikacijom)	gangrena (kod pacijenata sa postojećim teškim problemima periferne cirkulacije)	
<b>Opći poremećaji i promjene na mjestu aplikacije</b>		Umor				
<b>Laboratorijske pretrage</b>					Povećana težina, poremećeni	

					testovi funkcije jetre (npr. povišene transaminaze)	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>					Hepatitis	
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i prsa</b>					Poremećen libido, erektilna disfunkcija, Peyronieva bolest	
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			Depresija, konfuzno stanje, noćne more ili prekomjerno snovi, halucinacije		Promjena osobnosti (npr. promjene raspoloženja, kratkotrajni gubitak pamćenja)	

#### *Posebne napomene*

Može doći do poremećaja metabolizma lipida za vrijeme terapije Metocorom 50 mg;100 mg. Ukupni holesterol je obično normalan, HDL holesterol snižen a trigliceridi u plazmi povišeni.

Metocor 50 mg;100 mg može prikriti simptome tirotoksikozе.

#### Prijavlјivanje sumnje na neželјena dejstva lijeka

Prijavlјivanje sumnje na neželјena dejstava lijekova, a nakon stavlјanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželјena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželјeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

□ putem softverske aplikacije za prijavu neželјenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

□ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželјena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

##### a) Simptomi predoziranja

Zavisno od ozbilјnosti intoksikacije, kliničku sliku uglavnom karakterišu kardiovaskularni simptomi i simptomi centralnog nervnog sistema.

Predoziranje može dovesti do teške hipotenzije, sinusne bradikardije, atrioventrikularnog bloka, infarkta miokarda, zatajenja srca, kardiogenog šoka, srčanog zastoja, poteškoće sa disanjem, bronhospazma, poremećaja svijesti sve do kome, mučnine, povraćanja i cijanoze, smrti, a povremeno također do generalizovane konvulzije.

Istovremeno uzimanje alkohola, antihipertenziva, kinidina ili barbiturata pojačava simptome. Prvi znakovi predoziranja mogu se javiti 20 minuta do 4 sata nakon uzimanja lijeka. Učinak jakog predoziranja može potrajati nekoliko dana, usprkos smanjenim plazmatskim koncentracijama.

##### b) Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja ili kritičnog pada srčane frekvencije i/ili krvnog pritiska, terapija Metocorom 50 mg;100 mg se mora prekinuti. pacijente treba primiti u bolnicu i uz opšte mjere intenzivne njege pratiti funkciju srca, plinove u krvi i laboratorijske nalaze. Mogu biti potrebne hitne mjere kao što je

upotreba srčanog pacemakera. Čak i pacijente koji nisu klinički značajni, kod kojih je došlo samo do malog predoziranja, treba nadzirati najmanje 4 sata zbog moguće pojave simptoma predoziranja.

Kod potencijalno po život opasnog predoziranja, potrebno je ukloniti lijek iz gastrointestinalnog trakta izazivanjem povraćanja ili ispiranjem želuca (unutar 4 sata od uzimanja Metocora 50 mg; 100 mg). i/ili pacijentu dati aktivni ugalj. Hemodijaliza neće značajno doprinjeti eliminaciji metoprolola. Kao antidot se može dati sljedeće:

Atropin: 0,5 - 2 mg intravazozno kao bolus

Glukagon (glukagon je pokazao učinkovitost u terapiji refraktorne hipotenzije i zatajenja srca izazvanih beta blokatorima, zbog pozitivnog inotropnog i hronotropnog učinka na srce, koji je neovisan o beta adrenergičkim receptorima): Inicijalno 1-10 mg intravazozno, nakon toga 2-2,5 mg po satu kao kontinuirana infuzija.

Intravazozni beta agonisti (za terapiju bradikardije i hipotenzije): isoprenalin, prenalterol (mogu biti potrebne veoma visoke doze kako bi se nadjačala beta blokada).

Simpatomimetici ovisno o tjelesnoj težini i učinku (za održavanje krvnog pritiska): dopamin, dobutamin, isoprenalin, orciprenalin ili norepinefrin.

Kod refraktorne bradikardije treba se primijeniti terapija sa privremenim pejsmejkerom.

Kod bronhospazma,  $\beta_2$  simpatomimetici se mogu dati u obliku aerosola (i intravazozno ako je efekat neadekvatan) ili aminofilin intravazozno. Za vrijeme i nakon upotrebe bronhodilatatora, pacijente treba nadzirati zbog mogućnosti javljanja aritmije.

Kod generalizovanih konvulzija, preporučuje se spora IV primjena diazepama.

Nakon predoziranja mogu se javiti simptomi odvikavanja od beta blokatora.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: beta blokatori, selektivni

ATC kod: C07AB02

Metoprolol je slabo lipofilan beta blokator sa relativnom  $\beta_1$  selektivnošću (kardioselektivnost) bez intrizičke simpatomimetičke aktivnosti (ISA) i slabo izraženim efektom stabiliziranja membrane.

Zavisno od jačine simpatičkog tonusa, supstanca snižava frekvenciju i kontraktilnost srca, AV kondukciju i aktivnost plazma-renina. Zahvaljujući inhibiranju  $\beta_2$  receptora, metoprolol može izazvati povećanje tonusa glatkih mišića.

### 5.2. Farmakokinetičke osobine

Izgleda da uzimanje hrane dovodi do povećane apsorpcije metoprolola i zbog toga do blago povišenih vršnih plazmatskih koncentracija. Međutim, ovo nema učinak na eliminaciju i  $T_{max}$ .

Zbog toga se preporučuje da se Metocor 50mg; 100 mg uzima uvijek u isto vrijeme, uz obrok, preporučljivo ujutro.

#### Absorpcija

Nakon oralne primjene, metoprolol se skoro u potpunosti (oko 95%) apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Pošto metoprolol ima izražen metabolizam prvog prolaza, sistemska raspoloživost iznosi samo oko 50%. Vršne koncentracije u plazmi se dostižu nakon 1,5-2 sata.

#### Distribucija

Vežanje za proteine u plazmi iznosi oko 12%; relativni volumen distribucije iznosi 5,6 l/kg.

#### Biotransformacija

Metoprolol se skoro u potpunosti metabolizira oksidacijom u jetri putem sistema enzima citohroma P450 (uglavnom putem izoenzima CYP2D6). Dva od tri glavna metabolita pokazuju slabe karakteristike beta blokade, koje nemaju klinički značaj.

Značajne etničke razlike postoje u prevalenci sporih metabolizatora. Prevalenca sporih metabolizatora iznosi oko 7% kod bijelaca, ali samo <1% kod populacije sa Orijenta.

Kod pacijenata sa sporim metabolizmom putem CYP2D6, koncentracije metoprolola u plazmi mogu biti nekoliko puta više u odnosu na pacijente sa normalnim metabolizmom putem CYP2D6. Međutim, CYP2D6-zavisni metabolizam metoprolola izgleda nema, ili ima jako mali, uticaj na sigurnost i podnošenje aktivne supstance. Kod ciroze jetre, očekuju se povećani nivoi u plazmi nepromijenjenog metoprolola zbog smanjene brzine metabolizma.

#### **Eliminacija**

Metoprolol i njegovi metaboliti se 95% eliminišu putem bubrega, a 10% od toga je nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije metoprolola iznosi 3-5 sati.

#### **Posebne skupine pacijenata**

Stariji pacijenti: plazmatske koncentracije mogu biti blago povišene zbog usporenog metabolizma i smanjene perfuzije jetre. To nije niti klinički značajno niti terapijski relevantno.

Oštećena funkcija bubrega: Oštećena funkcija bubrega nema uticaj na farmakokinetiku metoprolola. Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećena funkcija jetre: ovisno o težini oštećenja, poluživot može biti povećan do 7,2 h.  
Portokavalna anastomoza: sistemska eliminacija i.v. doze je približno 0,3 l/min kod pacijenata sa portokavalnom anastomozom. Vrijednosti AUC su bile do 6 puta više u odnosu na one kod zdravih dobrovoljaca.

### **5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka**

#### *Akutna toksičnost*

Vidi odjeljak 4.9 *Predoziranje*.

#### *Hronična toksičnost*

Ispitivanja hronične toksičnosti na raznim vrstama životinja nisu pokazali toksične efekte vezane za supstancu.

#### *Mutageni i karcinogeni potencijal*

Rezultati karcinogenih studija na pacovima i miševima nisu pokazali karcinogeni potencijal. Metoprolol nije prošao opširne mutagene testove. Ispitivanja urađena do danas nisu pokazala mutageni potencijal.

#### *Reproduktivna toksičnost*

Istraživanje provedeno na dvije životinjske vrste (štakori i zečevi) nisu pokazala teratogena svojstva metoprolola. Nije bilo moguće dokazati embriotoksičnost i/ili fetotoksičnost pri dozama od 50 mg/kg kod štakora i 25 mg/kg kod zečeva. U studijama na životinjama, bilo je moguće povezati visoke doze sa toksičnošću kod majki i smanjenom porođajnom težinom. Kod ljudi ne postoje adekvatni podaci o sigurnosti primjene u prvom i drugom trimestru trudnoće. Nisu pronađeni izvještaji o deformitetima uzrokovanim metoprololom.

Studije na ljudima dokazale su oslabljenu placentarnu perfuziju izazvanu metoprololom. Pri rođenju, serumske koncentracije majke i djeteta su uporedive. U majčinom mlijeku koncentracije metoprolola dostižu tri puta više vrijednosti u odnosu na one izmjerene u serumu majke. Pri dnevnoj dozi od 200 mg metoprolola, izlučuje se približno 225 µg po litru mlijeka.

Studije na štakorima pokazale su reverzibilan uticaj na spermatogenezu pri dozama 3,5 mg/kg. Međutim ostale studije na mužijacima štakora nisu pokazale uticaj na reproduktivne sposobnosti mužijaka štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Laktoza monohidrat
- Mikrokristalna celuloza
- Natrijev škrobni glikolat

- Povidon
- Koloidni silicij dioksid
- Magnezij stearat
- Purificirana voda.

## **6.2. Inkopatibilnosti**

Nema poznatih inkopatibilnosti.

## **Rok upotrebe**

4 godine.

## **6.3. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

METOCOR tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.  
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

## **6.4. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Kutija sa 30 (3x10) tableta ( okruglog oblika, bijele boje) od 50 mg metoprolola u blister pakovanju.  
Kutija sa 30 (3x10) tableta ( okruglog oblika, bijele boje) od 100 mg metoprolola u blister pakovanju.

## **6.5. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

## **6.6. Način i mjesto izdavanja**

- Lijek se izdaje uz ljebarski recept u apoteci

## **7. IME I ADRESA PROIZVOĐAČA**

**ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.**

## **8. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, 75300 Lukavac, Bosna i Hercegovina.**

## **9. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET**

METOCOR, tableta, 30 x 50 mg: 04-07.3-2-5194/15 od 07.11.2016.  
METOCOR, tableta, 30 x 100 mg: 04-07.3-2-5195/15 od 07.11.2016.

## **10. Datum posljednje revizije teksta**

Novembar, 2016..