

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Corvitol 50

50 mg

tablete

Corvitol 100

100 mg

tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Corvitol 50:

Svaka tableta sadrži 50 mg metoprolol tartarata.

Corvitol 100:

Svaka tableta sadrži 100 mg metoprolol tartarata.

Pomoćni sastojci sa poznatim učinkom:

Corvitol 50 mg: svaka tableta sadrži 110,5 mg laktoze monohidrat

Corvitol 100 mg: svaka tableta sadrži 221 mg laktoze monohidrat

Za punu listu pomoćnih sastojaka, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijele, okrugle, biplanarne tablete sa ukošenim ivicama i diobenom crtom na jednoj strani.

Tablete se mogu podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

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

Corvitol 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:

Arterijska hipertenzija

Jedna Corvitol 50 tableta 1 - 2 puta dnevno ili 1 do 2 Corvitol 50 tablete jednom dnevno ili ½ Corvitol 100 tablete 1 ili 2 puta dnevno ili ½ do 1 Corvitol 100 tableta jednom dnevno (što odgovara količini od 50-100 mg metoprolol tartarata).

Po potrebi, doza se može povećati na 2 Corvitol 50 tablete dva puta dnevno ili 1 Corvitol 100 tabletu dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata).

Koronarna bolest srca

Jedna Corvitol 50 tableta 1 - 2 puta dnevno ili 1 do 2 Corvitol 50 tablete jednom dnevno ili ½ Corvitol 100 tablete 1 - 2 puta dnevno ili ½ do 1 Corvitol 100 tableta jednom dnevno (što odgovara količini od 50 - 100 mg metoprolol tartarata).

Po potrebi, doza se može povećati na 2 Corvitol 50 tablete dva puta dnevno ili 1 Corvitol 50 tableta dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata) uz kontrolu krvnog pritiska.

Hiperkinetski srčani sindrom (tzv. funkcionalni problemi sa srcem)

Jedna Corvitol 50 tableta 1 - 2 puta dnevno ili 1 do 2 Corvitol 50 tablete jednom dnevno ili ½ Corvitol 100 tablete 1 - 2 puta dnevno ili ½ do 1 Corvitol 100 tableta jednom dnevno (što odgovara količini od 50 - 100 mg metoprolol tartarata).

Po potrebi, doza se može povećati na 2 Corvitol 50 tablete dva puta dnevno ili 1 Corvitol 100 tableta dva puta dnevno (što odgovara količini od 200 mg metoprolol tartarata) uz kontrolu krvnog pritiska.

Tahikardijska aritmija

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

Akutno liječenje infarkta miokarda i profilaksa reinfarkcije

Corvitol 50/100 treba se koristiti samo kod hemodinamički stabilnih pacijenata (sistolički krvni pritisak: ≥ 100 mmHg; puls ≥ 60 otkucaja/min; bez simptoma zatajenja srca) kod kojih nema kontraindikacije za terapiju blokatorima beta receptora (vidjeti dio 4.3)

a) Akutno liječenje

Kod akutnog infarkta miokarda, liječenje se započinje što prije nakon prijema u bolnicu sa stalnom provjerom EKG-a i krvnog pritiska. Liječenje započinje sa 5 mg metoprolol tartarata intravenozno. Zavisno od tolerancije, mogu se dati naredne pojedinačne doze od 5 mg metoprolol tartarata intravenozno u intervalima od dvije minute do maksimalne ukupne doze od 15 mg metoprolol tartarata.

Ako pacijent podnosi punu dozu od 15 mg metoprolol tartarata intravenozno, daje se 1 Corvitol 50 tableta ili ½ Corvitol 100 tablete (što odgovara količini od 50 mg metoprolol tartarata) 15 minuta nakon posljednje IV injekcije.

U sljedećih 48 sati, daje se 1 Corvitol 50 tableta ili ½ Corvitol 100 tablete (što odgovara količini od 50 mg metoprolol tartarata) svakih 6 sati. Kod pacijenata koji podnose manje od 15 mg metoprolol tartarata intravenozno, oralna terapija se treba započeti sa oprezom sa ½ Corvitol 50 tablete jedan put dnevno (što odgovara količini od 25 mg metoprolol tartarata).

b) Doza održavanja

Nakon akutne terapije, daju se 2 Corvitol 50 tablete dva puta dnevno ili 1 Corvitol 100 tableta 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 Corvitola 50/100.

Stariji pacijenti

Nije potrebna prilagodba doze kod starijih pacijenata. Međutim, s obzirom na povećanu učestalost nuspojava, Corvitol 50/100 se treba davati sa oprezom pacijentima starijima od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Nema podataka o sigurnosti i efikasnosti za primjenu kod djece.

Profilaksa migrene

Dvije Corvitol 50 tablete 1 - 2 puta dnevno ili 1 Corvitol 100 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.

Dijeljenje tablete:

Držite tabletu između palca i kažiprsta obje ruke, a neka diobena crta bude na gornjoj strani, pritisnite tabletu među prstima i podijelite je na dvije polovine duž diobene crte, pritiskom palaca.

Terapija nije vremenski ograničena.

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

4.3 Kontraindikacije

- 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 (sistolčki pritisak manji do 90 mmHg)
- acidoze
- bronhijalne hiperreaktivnosti (npr. bronhijalna astma)
- teških poremećaja periferne cirkulacije
- nelječenog feohromocitoma
- teške bronhijalne astme ili istorije javljanja bronhospazma
- istovremene upotrebe MAO inhibitora (izuzev MAO-B inhibitora)

Upotreba Corvitola 50/100 je kontraindicirana kod pacijenata sa infarktomiokarda kod kojih je puls < 45 do 50 otkucaja/min, PR interval > 0,24 s, sistolički krvni pritisak < 100 mmHg i/ili kod teškog zatajenja srca.

Kontraindicirana je intravenozna primjena verapamil i diltiazem vrste kalcijum antagonista ili drugih antiaritmika (kao što je dizopiramid) kod pacijenata koji primaju Corvitol 50/100 (osim kod intenzivne medicine).

4.4 Posebna 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, strogog posta (zbog mogućih stanja teške hipoglikemije)
- pacijenata sa feohromocitomom (tumor nadbubrežne žlijezde) (dajte Corvitol 50/100 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 Corvitol 50/100 ne smiju se koristiti kod pacijenata sa bronhospastičkim poremećajima (vidjeti dio 4.3). Zbog relativne kardioselektivnosti Corvitola 50/100, on se može primjenjivati oralnim putem kod pacijenata sa blagim do umjerenim bronho spazmom, ako druge odgovarajuće terapije ne daju rezultate ili se ne podnose dobro. U tom slučaju Corvitol 50/100 treba primjenjivati u najmanjoj mogućoj dozi. Istovremeno bi se trebali primjenjivati beta₂ agonisti, zbog toga što beta₁ selektivnost Corvitola 50/100 nije potpuna.

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

Kod pacijenata sa AV blokom prvog stepena blokatori beta receptora, uključujući Corvitol 50/100 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 Corvitolom 50/100 (vidjeti dio 4.3),

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

Terapija Corvitolom 50/100 se nje smije naglo prekinuti, posebno kod pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca, kako bi se izbjeglo pogoršanje angine pectoris, dozu je potrebno polako smanjivati tijekom 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 Corvitolom, pažljivo odrediti hemodinamički status i opseg srčane ishemije, te poduzeti odgovarajuće mjere. Ako je sniženje krvnog pritiska popraćeno bradikardijom ili AV blokom, potrebno je uvesti odgovarajuće protumjere.

Blokatori beta receptora mogu povećati broj i produžiti trajanje napada angine kod pacijenata sa Prinzmetal anginom. Kod ovakvih pacijenata mogu se koristiti relativno selektivni blokatori beta receptora kao što je Corvitol, 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 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 Corvitol, kod pacijenata sa povećanim rizikom od javljanja anafilaktičkih reakcija.

Blokatori beta receptora mogu prikriti neke kliničke simptome tireotoksikoze. Ako se Corvitol 50/100 primjenjuje kod pacijenata sa tirotoksikozom ili kod kojih se sumnja na tireotoksikozu, potrebno je pažljivo nadzirati funkciju srca i štitne žlijezde.

Okulomukokutani sindrom, koji je opisan kod praktolola, nije primjećen prilikom terapije Corvitolom 50/100. 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 Corvitolom 50/100. 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.

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 Corvitolom 50/100. Potrebno je izabrati opštu anesteziju sa najmanjim mogućim kardiodepresivnim učinkom. Ukoliko se smatra neophodnim prekinuti terapiju blokatorima beta receptora (uključujući Corvitol 50/100) prije hirurških zahvata, to je potrebno učiniti postepeno i završiti otprilike 48 sati prije opšte anestezije.

Pedijatrijska populacija

Terapija Corvitolom 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 Corvitola 50/100 može dati pozitivne rezultate na doping testu.

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

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primijećene su sljedeće interakcije između ovog lijeka i drugih lijekova:

Uticaj drugih lijekova na metoprolol

Uticaj Corvitola 50/100 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 nivoa kateholamina.

Slijedeći lijekovi mogu pojačati učinak Corvitola 50/100 ili povisiti plazmatske koncentracije metoprolola:

Ukoliko se Corvitol 50/100 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 Corvitol 50/100 primjenjuje istovremeno sa verapamil- ili diltiazem- tipom kalcijevih antagonista ili drugim antiaritmicima (kao što je disopiramid), jer može doći do hipotenzije, bradikardije ili drugih tipova aritmije.

Napomene

Kontraindicirana je intravenska primjena verapamil- i diltiazem- tipa kalcijevih antagonista ili drugih antiaritmika (kao što je disopiramid) kod pacijenata koji istovremeno primaju Corvitol 50/100 (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 Corvitola 50/100 i tricikličkih antidepresiva, barbiturata, fenotiazina, gliceroltrinitrata, diuretika ili vazodilatatora, može doći do pojačanog pada krvnog pritiska.

Istovremena primjena Corvitola 50/100 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 Corvitolom 50/100 prije opšte anestezije ili prije korištenja perifernih mišićnih relaksanasa, anesteziolog mora biti informisan o terapiji Corvitolom 50/100.

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 CYP 2D6 smiju davati zajedno sa metoprololom samo uz oprez.

Poznati, klinički relevantni inhibitori CYP2D6 su:

- antidepresivi kao što su fluoksetin, paroksetin ili bupropion
- antipsihotici kao što je tioridazin
- antiaritmici kao što su kinidin ili propafenon
- antiviralni lijekovi kao što je ritonavir
- antihistaminici kao što je difenhidramin
- antimarijski lijekovi kao što je hidroksihlorokin ili kinin
- antimikotici kao što je terbenafin
- antagonisti H₂ receptora kao što je cimetidin

Sljedeći lijekovi mogu oslabiti učinak Corvitola 50/100 ili smanjiti plazmatske koncentracije metoprolola:

Nesteroidni protuupalni lijekovi kao što je indometacin, mogu umanjiti učinak snižavanja krvnog pritiska Corvitola 50/100.

Induktori CYP2D6 mogu imati uticaj na plazmatske koncentracije Corvitola 50/100. Rifampicin i deksametazon npr. snižavaju plazmatske koncentracije Corvitola 50/100.

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 oprez kada se blokatori beta receptora i prazosin istovremeno primjenjuju prvi put.

Kod istovremene primjene Corvitola 50/100 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 Corvitolom 50/100, može doći do snažnog porasta krvnog pritiska. Stoga se terapija klonidinom mora prekinuti 5 dana nakon prethodnog prestanka primjene Corvitola 50/100. Nakon toga 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 Corvitola 50/100.

Kod istovremene upotrebe Corvitola 50/100 i norpeinefrina, epinefrina ili drugih simpatomimetičkih supstanci (npr. sadržanih u sirupima protiv kašlja, kapima za nos i oči), moguće je značajno povećanje krvnog pritiska.

U slučaju terapije Corvitolom 50/100, 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 Corvitolom 50/100 (vidjeti dio 4.3).

Beta blokatori mogu uticati na hemodinamičke reakcije na hipoglikemiju i dovesti do porasta krvnog pritiska sa snažnom bradikardijom. Kod istovremne upotrebe Corvitola 50/100 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 neselektivnim blokatorima beta receptora, rizik oba učinka je smanjen primjenom beta₁ selektivnih lijekova kao što je Corvitol 50/100. Stoga je potrebno raditi redovne kontrole šećera u krvi.

Istovremena primjena beta blokatora 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.

Corvitol 50/100 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 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Metoprolol se smije koristiti u trudnoći (posebno za vrijeme prvog trimestra) samo uz jasnu indikaciju i nakon stroge 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 porođaj 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 procjenjenog 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 treba 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 Corvitola 50/100 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 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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 rada bez sigurnog oslonca. Ovo posebno važi u početku terapije, ako se doza poveća, ili se promijeni pripravak kao i ako se uzima sa alkoholom.

4.8 Neželjeni efekti

Neželjeni efekti su klasificirani po sljedećoj učestalosti:

- Veoma često ≥ 1/10
- Često ≥ 1/100 do <1/10
- Manje često ≥ 1/1 000 do <1/100
- Rijetko ≥ 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
Poremećaji krvi i limfnog sistema					trombocitopenija, leukopenija	
Endokrinološki poremećaji				dijabetes mellitus, hipoglikemija. Mogu biti maskirani upozoravajući znaci za hipoglikemiju (posebno		

				tahikardija i tremor)		
Psihijatrijski poremećaji			depresija, konfuzno stanje, noćne more ili prekomjerni snovi, halucinacije		promjena osobnosti (npr. promjene raspoloženja, kratkotrajni gubitak pamćenja)	
Poremećaj nervnog sistema		umor, pospanost, vrtoglavica, glavobolja, iscrpljenost	parestezija, vrtoglavica, poremećaji sna	smanjen nivo svijesti		
Poremećaji očiju				konjuktivitis, smanjena lakracija (tu treba obratiti pažnju u slučaju nošenja kontaktnih leća)	poremećaj vida (npr. zamagljan vid), suhe oči/upala očiju/iritacija očiju	
Poremećaji uha i labirinta					tinitus i pri dozama višim od preporučene doze pogoršan sluh (npr. hipoakuzija ili gluhoća)	
Poremećaji srca		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	
Vaskularni poremećaji		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)	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni		dispneja nakon fizičkog		bronhospazam i respiratorni distress (također i kod	rinitis	

poremećaji		napora		pacijenata bez prethodnih poremećaja opstrukcije dišnih puteva)		
Gastrointestinalni poremećaji		mučnina, povraćanje, bol u trbuhu	zatvor, dijareja	Suha usta	retroperitonealna fibroza	
Hepatobilijarni poremećaji					hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			znojenje, kožne alergijske reakcije (eritem, pruritis, osip, fotosenzitivne reakcije)	osip (u vidu urtikarije, distrofije kože, dermatitis nalik na psorijazu)	psorijaza, alopecija	
Muskuloskeletalni poremećaji, poremećaji vezivnog tkiva i kostiju				slabost mišića, grčevi u mišićima	artropatija (monoartritis i poliartritis)	
Poremećaji bubrega i urinarni poremećaji					pogoršano zatajenje bubrega	
Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi					poremećen libido, erektilna disfunkcija, Peyronieva bolest	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor				
Laboratorijske pretrage					povećana težina, poremećeni testovi funkcije jetre (npr. povišene transaminaze)	

Posebne napomene

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

Corvitol 50/100 može prikriti simptome tireotoksikoze.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. 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: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

a) Simptomi predoziranja

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

Predoziiranje može dovesti do teške hipotenzije, sinusne bradikardije, atrioventrikularnog bloka, infarkta miokarda, zatajenja srca, kardiogenog šoka, zastoja srca, poteškoća 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 Corvitomom 50/100 se mora prekinuti. Pacijente treba primiti u bolnicu i uz opšte mjere intenzivne njege pratiti funkcije 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 Corvitola 50/100), i/ili pacijentu dati aktivni uglj. Hemodijaliza neće značajno doprinjeti eliminaciji metoprolola. Kao antidot se može dati sljedeće:

Atropin: 0,5 - 2 mg intravenski 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 intravenski, nakon toga 2 - 2,5 mg po satu kao kontinuirana infuzija.

Intravenski 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, izoprenalin, orciprenalin ili norepinefrin.

Kod refraktorne bradikardije treba se primijeniti terapija sa privremenim pacemakerom.

Kod bronhospazma, beta₂ simpatomimetici se mogu dati u obliku aerosola (i intravenski ako je efekat neadekvatan) ili aminofilin intravenski. Za vrijeme i nakon upotrebe bronhodilatatora, pacijente treba nadzirati zbog mogućnosti javljanja aritmije.

Kod generalizovanih konvulzija, preporučuje se spora IV primjena diazepam.

Nakon predoziranja mogu se javiti simptomi odvikavanja od beta blokatora.

5. FARAMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: beta blokatori, selektivni

ATC kod: C07AB02

Metoprolol je slabo lipofilan beta blokator sa relativnom beta₁ selektivnošću (kardioselektivnost) bez intrinzične 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 beta₂ receptora, metoprolol može izazvati povećanje tonusa glatkih mišića.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Zbog toga se preporučuje da se Corvitol 50/100 uzima uvijek u isto vrijeme, uz obrok, preporučljivo ujutro.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, metoprolol se skoro u potpunosti (oko 95%) apsorpira 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 terapeutski 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 dobrovoljaka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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 usporedive. 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 reverzibilni uticaj na spermatogenezu pri dozama 3,5 mg/kg. Međutim, ostale studije na mužijacima štakora nisu pokazale uticaj na reproduktivne sposobnosti mužijaka štakora.

6. FARMACEUTSKA SVOJSTVA

6.1. Lista pomoćnih sastojaka

Laktoza monohidrat, povidon K-30, kroskarmeloza natrij, magnezij stearat (Ph. Eur.) [biljni], talk, bezvodni koloidni silicij.

6.2. Nekompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Blisteri od providnog, čvrstog PVC filma, zatvoren aluminijskom folijom.

Originalno pakovanje sa 30 tableta.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)

Glienicker Weg 125

Berlin

Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Berlin-Chemie AG

Tempelhofer Weg 83

Berlin

Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie/Menarini BH d.o.o

Hasana Brkića 2/II

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Corvitol 50, tableta, 30 x 50 mg: : 04-07.3-2-5502/15 from 10.02.2016

Corvitol 100, tableta, 30 x 100 mg: 04-07.3-2-1671/15 od 05.08.2015.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

08/2016