

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Национална фармакологична инспекция на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2210219/222
Разрешение № 27884-5, 10-12-2014
Съсирател №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПРОМЕРОЛ 50 mg филмирани таблетки
PROMEROL 50 mg film-coated tablets
ПРОМЕРОЛ 100 mg филмирани таблетки
PROMEROL 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество метопрололов тартарат (*metoprolol tartrate*) 50 mg или 100 mg.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Филмирани таблетки 50 mg

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта и кремаворозов цвят.

Филмирани таблетки 100 mg

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки с бял цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на артериална хипертония (като монотерапия или в съчетание с други антихипертензивни средства).
- Лечение на ангина пекторис.
- Контрол на камерната честота при надкамерни аритмии.
- Продължително лечение след сърдечен инфаркт (профилактика на рецидивите).
- Тиреотоксикоза – като допълнително средство в комплексната терапия.
- Профилактика на мигрена.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Прилага се перорално, като таблетките се приемат несдъвкани, с достатъчно количество вода. Необходимо е дозата да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента, като се започва с ниска доза, която постепенно се повишава до постигане на ефективна бета-блокада (сърдечна честота в покой под 60 удара/минута).

Възрастни

Артериална хипертония

Началната доза е 50 mg еднократно дневно. При недостатъчен отговор дозата може да бъде повишена до 100 mg. При повечето пациенти дневна доза от 100-200 mg, разделена на 2 приема, е достатъчна за достигане на терапевтичен ефект. При необходимост Промерол може да се прилага в комбинация с диуретици или други средства, понижаващи кръвното налягане.

Ангина пекторис

Началната доза е 50 mg дневно. При необходимост дозата може постепенно да се повиши до 100-200 mg дневно, разделено на 2 приема.



Сърдечни аритмии

Начална доза по 50 mg 2 пъти дневно. При необходимост дозата може да се повиши през седмични интервали до достигане на терапевтичен ефект.

Профилактика на рецидиви след миокарден инфаркт

Поддържаща доза 100 mg 2 пъти дневно в продължение на 3 месеца.

Тиреотоксикоза

При тахикардии обичайната доза е по 50 mg 4 пъти дневно. При достигане на еутиреоиден статус дозата се намалява постепенно.

Профилактика на мигрена

По 100-200 mg дневно, сутрин и вечер.

Пациенти над 65-годишна възраст

Както и при останалите пациенти, дозата на метопролол трябва да се определя индивидуално, с оглед възможна поява на брадикардия или значително понижаване на артериалното налягане. При пациенти с тежка чернодробна дисфункция може да е необходимо понижаване на дозата.

Педиатрична популация

Поради недостатъчните данни за ефективност и безопасност на метопролол не се препоръчва употребата му при деца.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Тежка бронхиална астма или заболявания, съпроводени с бронхоспазъм;
- AV-блок II – III степен;
- Неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- Изразена брадикардия – пулс под 50 удара/мин преди започване на лечението;
- Синдром на болния синусов възел;
- Тежки нарушения на периферното кръвообращение;
- Кардиогенен шок;
- Хипотония;
- Метаболитна ацидоза;
- Метопролол не се прилага при инфаркт на миокарда и сърдечна честота под 50 удара/мин, PQ интервал > 0,24 секунди или систолно артериално налягане < 100 mm Hg,
- Висока степен синоатриален блок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Назначаването на β -блокери при пациенти с нелекувана конгестивна сърдечна недостатъчност е нежелателно поради потенциален риск от понижаване на миокардния контрактилитет.
- Поради отрицателен дромотропен ефект β -блокерите, включително и метопролол, трябва да се назначават с внимание при AV-блок I степен.
- Метопролол трябва да се назначава изключително внимателно при пациенти със стенокардия на *Prinzmetal*. В тези случаи β -блокерите могат да повишат броя и времетраенето на ангинозните пристъпи.
- При поява на симптоматична брадикардия (пулс под 50-55 удара/мин) и периферни циркулаторни нарушения по време на лечение с метопролол е необходимо намаляване на дозата.
- β -блокери трябва да се прилагат с особено внимание при пациенти с обструктивни белодробни заболявания, въпреки по-слабо изразеният ефект върху белодробната функция, свързано с тяхната кардиоселективност. При необходимост от лечение на такива пациенти метопролол трябва да се предписват β_2 -адренергични агонисти. Лечението с метопролол трябва



да се провежда с възможно най-ниската доза – 200 mg, тъй като кардиоселективността се запазва при дневни дози, непревишаващи 200 mg.

- При пациенти със захарен диабет антидиабетното лечение трябва да се съобрази с лечението с метопролол – потенциален риск от хипогликемия поради потискане на симпатиковите функции.
- При пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо коригиране на дозата поради метаболизирането на метопролол в черния дроб.
- При пациенти с феохромоцитом метопролол трябва да се прилага само съвместно с алфа-адренергичен блокер.
- β -блокери могат да маскират някои клинични признаци на тиреотоксикоза, поради което метопролол трябва да се назначава с внимание при пациенти със съмнение за тиреотоксикоза, като е необходимо мониториране на тиреоидната и сърдечна функции при тях.
- По възможност трябва да се избягва назначаване на β -блокери при пациенти с повишен риск към развитие на анафилактични реакции, тъй като те протичат особено тежко при пациенти на лечение с β -блокери. При такива пациенти се наблюдава резистентност към нормални дози адреналин.
- При оперативни интервенции, провеждани на фона на лечение с β -блокери, включително и метопролол, е необходимо да се избере общ анестетик с най-нисък възможен отрицателен инотропен ефект (халотан/азотен оксид).
- При пациенти с данни за псориазис β -блокери трябва да се прилагат само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.
- По време на лечение с метопролол пациентите трябва да се наблюдават внимателно за потенциални нежелани очни реакции. При поява на сухота в очите с или без кожни обриви (окулумукокутанеозен синдром) е необходимо прекъсване на лечението.
- Рязко прекратяване на терапията с β -блокери трябва да се избягва, особено при пациенти с исхемична болест на сърцето. Лечението с метопролол се прекъсва постепенно за период над 10 дни, като през последните 6 дни се приема доза от 25 mg. По време на намаляване на дозата пациента трябва да бъде под наблюдение.
- По време на лечение с метопролол терапевтичният отговор към адреналин може да бъде намален в дози, които нормално се употребяват за лечение на алергични реакции. Макар и малко вероятно, прилагането на адреналин при пациенти на лечение с β -блокери е възможно да доведе до повишаване на артериалното налягане и брадикардия.
- Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- При едновременно приложение на метопролол с други антихипертензивни лекарствени продукти се наблюдава синергизъм по отношение на артериалното налягане. Комбинирано лечение от този тип често се прилага с оглед по-добър контрол на артериалното налягане, но е необходимо то да се провежда под контрол поради възможна поява на хипотония.
- Поради влиянието на метопролол върху периферното кръвообращение е необходимо с особено внимание да се прилага с лекарствени продукти, които могат да предизвикат периферен съдов спазъм (ерготамин).
- Пациенти на лечение с ганглиоблокери или други β -блокери (включително капки за очи) трябва да бъдат под наблюдение.
- Метопролол не трябва да се прилага едновременно с MAO-A инхибитори. При едновременно приложение с MAO-B инхибитори е необходимо особено внимание и проследяване на пациента.
- При едновременна употреба на метопролол и калциеви антагонисти, като верапамил и дилтиазем, се изисква внимателно наблюдение на пациентите поради риск от хипотония и брадикардия. Интравенозното приложение на калциеви антагонисти, като верапамил и



дилтиазем, е противопоказано при пациенти, които са на лечение с метопролол поради риск от сърдечен арест (освен при интензивни случаи).

- При едновременно приложение на метопролол с амиодарон, пропафенон и други антиаритмични лекарствени продукти клас I и инхалационни анестетици е необходимо мониториране поради риск от поява на симптоматична брадикардия.
- Метопролол антагонизира β_1 -ефекта на симпатикомиметичните лекарствени продукти, но влияе по-слабо на бронходилататорния ефект на β_2 -агонистите в обичайните терапевтични дози.
- При пациенти със захарен диабет на лечение с инсулин и перорални антидиабетни лекарства, прилагането на β -блокери може да доведе до засилване на хипогликемичния му ефект, при което симптомите на хипогликемия (особено тахикардия и тремор) могат да са маскирани.
- При едновременно приложение с индометацин и други лекарствени продукти, инхибитори на простагландиновата синтеза, антихипертензивния ефект на метопролол може да бъде намален.
- Едновременното прилагане на метопролол със сърдечни глюкозиди, резерпин, нитрати, клонидин повишава риска от развитие на артериална хипотония, брадикардия, AV-блок. Възможно е усилване на отрицателния инотропен ефект в тези случаи.
- При пациенти на лечение с клонидин и метопролол е възможно ексцесивно повишаване на артериалното налягане при внезапно прекратяване на приема на клонидин. Лечението с клонидин трябва да се преустанови, само ако приложението на метопролол е прекратено няколко дни по-рано.
- Ензимни индуктори, като рифампицин, може да понижат плазмената концентрация на метопролол.
- Лекарства, инхибитори на CYP2D6 като: флуоксетин, пароксетин или бупропион, тиоридазин, хинидин, ритонавир, дифенхидрамин, хидроксихлороквин, хинин, тербинафин, циметидин, перорални контрацептиви може да повишат плазмената концентрация на метопролол при едновременно приложение.
- При едновременната употреба на алкохол и метопролол концентрацията на алкохол в кръвта може да достигне по-високи нива и може да се понижи по-бавно.
- Метопролол може да наруши излъчването на лидокаин при едновременната им употреба.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

При бременност (особено в I триместър) метопролол се назначава само при строги показания, когато очаквания терапевтичен ефект надвишава потенциалния риск.

Вета-блокери намаляват плацентарната перфузия и могат да причинят смърт на плода и преждевременно раждане. Вътрематочно забавяне на растежа е наблюдавано след продължително лечение на бременна жена с лека до умерена хипертония. Има съобщения за бета-блокери, че могат да причинят продължително раждане, фетална тахикардия и тахикардия на новороденото. Има и съобщения за хипогликемия, хипотензия и повишена билирубинемия при новородените.

Ако е необходимо провеждане на лечение с метопролол, то трябва да бъде прекратено 48-72 часа преди планираното раждане. Ако това не е възможно, новородените трябва внимателно да бъдат проследявани първите 48-72 часа след раждането.

Кърмене

Метопролол се излъчва с кърмата. Употребата на метопролол не се препоръчва в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Промерол може да предизвика замаяност, умора, нарушения в зрението, сънливост, особено в началото на лечението и при повишаване на дозата, което изисква внимателното му прилагане при шофьори и оператори на машини при точна оценка на полза/риск.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Метопролол обикновено се понася добре. Нежеланите лекарствени реакции, като правило, могат да се наблюдават в началото на курса на лечение или при прилагане на продукта във високи дози.

Възможните нежелани реакции при приложение на метопролол са следните:

Изследвания: много редки – повишаване на телесното тегло, промяна в серумните трансминази.

Сърдечни нарушения: чести – симптоматична брадикардия; нечести – нарушение на атрио-вентрикуларната проводимост; редки – аритмии, палпитации, обостряне на сърдечна недостатъчност; много редки – прекордиални болки.

Нарушения на кръвта и лимфната система: много редки – тромбоцитопения.

Нарушения на нервната система: чести – замаяност, главоболие; редки – парестезии, нарушение на концентрацията, сомнолентност или безсъние.

Нарушения на очите: много редки – нарушения в зрението, намалено слъзоотделяне (това трябва да се има предвид, ако се носят контактни лещи) и/или конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта: много редки – шум в ушите; при дози, превишаващи препоръчаните – нарушения в слуха.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: чести – задух при усилие; редки – бронхоспазм (който може да се наблюдава при пациенти без предхождащи обструктивни заболявания на белите дробове); много редки – ринити.

Стомашно-чревни нарушения: чести – гадене, повръщане, коремна болка; редки – диария или констипация; много редки – сухота в устата; с неизвестна честота – ретроперитонеална фиброза (връзката с употребата на метопролол не е доказана със сигурност).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: редки – кожни обриви (уртикария, псориазоподобни и дистрофични кожни лезии); много редки – фоточувствителност, повишено потоотделяне, алоpecia, обостряне на псориазис.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: редки – мускулни крампи; много редки – артрити.

Съдови нарушения: чести – ортостатична хипотония (понякога и синкоп); редки – отоци, обостряне на оплакванията при пациенти с периферни разстройства на кръвообращението (включително със синдром на *Raynaud*); много редки – гангрена при пациенти с предхождащи тежки периферни циркулаторни нарушения.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: чести – умора.

Хепатобилиарни нарушения: с неизвестна честота – хепатити.

Нарушения на репродуктивната система: много редки – нарушения на либидото и потентността; с неизвестна честота - *Peyronie's disease* (връзката с употребата на метопролол не е доказана със сигурност).

Психични нарушения: редки – депресия, кошмари; много редки – личностни нарушения (променливо настроение, преходна амнезия), халюцинации.

Постмаркетингов период

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани за метопролол след одобрение за употреба: състояние на обърканост, повишаване на триглицеридите, понижаване на липопротеините с ниска плътност (HDL). Тъй като тези съобщения са от популация с неустановен брой и са обект на различни съпътстващи фактори, не е възможно достоверно определяне на честотата.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. Дамян Груев № 8, 1303 София, тел: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Началните симптоми на предозиране се появяват от 20 минути до 2 часа след приемане на метопролол.

Основните симптоми са от страна на сърдечно-съдовата и ЦНС система: хипотония, брадикардия, стигаща до сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. Възможни са затруднения в дишането, бронхоспазъм, нарушения в съзнанието, понякога генерализирани гърчове.

Лечение

Симптоматично лечение. Необходимо е мониториране на жизнените показатели и при необходимост се коригират в условията на интензивни отделения. При брадикардия и нарушения в проводимостта е показано интравенозно болусно въвеждане на атропин в доза 0,5-2 mg и/или поставяне на временен пейсмейкър. При резистентна хипотония и сърдечна недостатъчност се прилага глюкагон интравенозно в начална доза 1-10 mg, последвана от доза 2-2,5 mg/h под форма на продължителна капелна инфузия. При генерализирани гърчове се препоръчва бавно интравенозно прилагане на диазепам.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кардиоселективни β -блокери, АТС код: C07AB02

Метопролол е кардиоселективен β -блокери без вътрешна симпатикомиметична активност и със слабо изразено мембраностабилизиращо действие. Оказва антихипертензивно, антиангинално и антиаритмично действие. Понижава съкратимостта и възбудимостта на миокарда, понижава минутния сърдечен обем и намалява потребностите на миокарда от кислород. Понижава честотата и контрактилитета на сърцето, скоростта на AV-проводимостта. При прилагане в средни терапевтични дози оказва по-слабо изразено влияние върху гладката мускулатура на бронхите и периферните артерии в сравнение с неселективните β -блокери. Притежава антимигренозна активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Метопролол бързо и почти пълно (около 95%) се резорбира в стомашно-чревния тракт. Максимална плазмена концентрация се достига след 1,5 - 2 h. Вследствие на интензивен чернодробен *first-past* метаболизъм бионаличността е около 50%. Бионаличността се повишава, ако метопролол се приема с храна.

Разпределение

С плазмените протеини се свързва до 10%. Обемът на разпределение е 5,5 l/kg.

Биотрансформация

Метопролол почти напълно се метаболизира в черния дроб, предимно чрез цитохром P450 изоензим 2D6 (CYP 2D6). Два от трите основни метаболита показват слаби бета-блокажни свойства, които не са от клинично значение.



Елиминиране

Метопролол и неговите метаболити се елиминират основно чрез бъбреците (до 95%). Време на полуживот – 3,5 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при продължителен прием

Изследванията на хронична токсичност върху различни видове животни не показват данни за токсични ефекти, предизвикани от метопролол.

Репродуктивна токсичност

Токсикологични проучвания при мишки, плъхове и зайци не показват данни за тератогенност. Няма данни за влошаване на фертилитета при плъхове в орални дози над 500 mg/kg. Липсват данни за карциногенен ефект в опити при мишки и плъхове, третирани с метопролол 21-24 месеца с дози 800 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

лактоза монохидрат
целулоза, микрокристална (тип 101)
магнезиев стеарат
повидон K25
кроскармелоза натрий
силициев диоксид, колоиден безводен
талк

Филмово покритие:

поливинилов алкохол - частично хидролизиран
макрогол 3350
талк
титанов диоксид (E171)
железен оксид червен (E172), само за 50 mg
железен оксид жълт (E172), само за 50 mg
железен оксид черен (E172), само за 50 mg

6.2 Несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина място, при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

10 филмирани таблетки от 50 mg в блистер от PVC/алуминиево фолио. По 3 или 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.
10 филмирани таблетки от 100 mg в блистер от PVC/алуминиево фолио. По 2 или 3 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ПРОМЕРОЛ 50 mg филмирани таблетки: 20100219
ПРОМЕРОЛ 100 mg филмирани таблетки: 20100220

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

31.3.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2014

