КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20130700/01
Разрешение №
BG/MA/MP - 72600-1 / 05-08-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СУКЦИПРОЛ 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване
SUCCIPROL 47,5 mg prolonged-release tablets

СУКЦИПРОЛ 95 mg таблетки с удължено освобождаване
SUCCIPROL 95 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сукципрол 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 47,5 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), съответстващи на 50 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).
Помощни вещества с известно действие
Една таблетка с удължено освобождаване съдържа D-глюкоза и максимум 3,68 mg захароза.

Сукципрол 95 mg таблетки с удължено освобождаване
Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 95 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), съответстващи на 100 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).
Помощни вещества с известно действие
Една таблетка с удължено освобождаване съдържа D-глюкоза и максимум 7,36 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване
Сукципрол 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване
Бяла, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с делителна черта от двете страни, прибл. 12 x 6 mm (дължина и ширина).

Сукципрол 95 mg таблетки с удължено освобождаване
Бяла, продълговата, двойноизпъкнала таблетка с делителна черта от двете страни, прибл. 15 x 7 mm (дължина и ширина).

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Стабилна, хронична, лека до умерена сърдечна недостатъчност с увредена левокамерна функция (фракция на изтласкване ≤ 40 %) — в допълнение към обичайното стандартно лечение с АСЕ инхибитори и диуретици и ако е необходимо сърдечни гликозиди (за повече подробности вж. точка 5.1).
- Хипертония
- Стенокардия
- Тахикардни аритмии, особено надкамерна тахикардия
- Поддържащо лечение след инфаркт на миокарда
- Хиперкинетичен сърдечен синдром

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

– Профилактика на мигрена.

Деца и юноши 6-18 годишна възраст
Лечение на хипертония

4.2 Дозировка и начин на приложение

Сукципрол трябва да се приема един път дневно, за предпочитане със закуската. Таблетките трябва да се поглъщат цели или да бъдат разделени, но не трябва да се дъвчат и разтрошават. Таблетките трябва да се приемат с вода (най-малко ½ чаша).

Дозировката трябва да бъде коригирана при спазване на следните указания:

Стабилна, хронична, лека до умерена сърдечна недостатъчност с увредена левокамерна функция
Дозировката на метопрололов сукцинат трябва да се коригира индивидуално за пациенти със стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност, които получават друго лечение за сърдечната недостатъчност. Препоръчителната начална доза за пациенти със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA е 11,88 mg метопрололов сукцинат един път дневно през първата седмица. Дозата може да бъде увеличена до 23,75 mg метопрололов сукцинат дневно през втората седмица от лечението.

Препоръчителната начална доза за пациенти със сърдечна недостатъчност клас II по NYHA е 23,75 mg метопрололов сукцинат един път дневно през първите две седмици. Удвояване на дозата се препоръчва след първите две седмици. Дозата се удвоява през седмица до 190 mg метопрололов сукцинат дневно или до най-високата доза, която пациентът понася. При продължително лечение целта е да се достигне до доза от 190 mg метопрололов сукцинат или най-високата доза, която пациентът понася. Лекуващият лекар трябва да има опит в лечението на стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност. След всяко повишаване на дозата състоянието на пациента трябва да се наблюдава непрекъснато. В случай на спадане на кръвното налягане, може да е необходимо намаляване на дозите на съпровождащото лечение. Спадането на кръвното налягане не е задължително пречка за провеждане на продължително лечение с метопролол, но дозата трябва да бъде намалена докато състоянието на пациента е стабилно.

Хипертония
47,5 mg метопрололов сукцинат един път дневно при пациенти с лека до умерена хипертония. Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена до 95-190 mg дневно или към лечението да бъде прибавено друго антихипертензивно средство.

Стенокардия
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат един път дневно. Ако е необходимо, може да се приема и друг лекарствен продукт за лечение на коронарна сърдечна болест.

Тахикардна аритмия
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат един път дневно.

Поддържащо лечение при инфаркт на миокарда
95 до 190 mg метопрололов сукцинат един път дневно.

Хиперкинетичен сърдечен синдром
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат един път дневно.

Профилактика на мигрена
95 до 190 mg метопрололов сукцинат един път дневно. Като цяло, приложението на 95 mg метопрололов сукцинат един път дневно е достатъчно. В зависимост от индивидуалния отговор, дозата може да варира в споменатите по-горе граници.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бъбречно увреждане
Не се налага корекция на дозата.

Чернодробно увреждане
При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, напр. при лечение на пациенти с портокавален шънт трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 5.2).

Старческа възраст
Няма достатъчно данни за пациенти на възраст над 80 години. Поради това е необходимо специално внимание, когато дозата се увеличава при тези пациенти.

Педиатрична популация
Препоръчителната начална доза при пациенти ≥ 6 години с хипертония е 0,48 mg/kg метопрололол сукцинат веднъж дневно. Последната приета доза в милиграми трябва да бъде най-близо до изчислената доза в mg/kg. При пациенти, които не се повлияват от 0,48 mg/kg, дозата може да бъде увеличена до 0,95 mg/kg метопрололов сукцинат, не повече от 47,5 mg метопрололов сукцинат. При пациенти, които не се повлияват от 0,95 mg/kg, дозата може да бъде увеличена до максимална дневна доза от 1,9 mg/kg метопрололов сукцинат. Дози над 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно не са проучвани при деца и юноши.
Ефикасността и безопасността при деца <6 години не са проучени. Поради това, Сукципрол не се препоръчва при тази възрастова група.

Корекция на дозата или спиране на лечението
Всяко прекратяване на лечението или корекция на дозата трябва да става само по съвета на лекар. Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.
Ако лечението с метопролол трябва да бъде прекъснато или спряно (особено при пациенти със сърдечна недостатъчност, коронарна сърдечна болест или инфаркт на миокарда), това винаги трябва да се прави бавно и постепенно, за период от най-малко две седмици, като дозата се намалява наполовина, докато се достигне най-малката доза от половин таблетка 23,75 mg метопрололов сукцинат. Последната доза трябва да се взема най-малко четири дни преди продуктът да бъде спрян. Ако се развият симптоми, процесът трябва да бъде забавен. Всякакво внезапно спиране на лечението може да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност на пациента с повишен риск от внезапна сърдечна смърт или сърдечна исхемия с обостряне на стенокардията или инфаркта на миокарда или повторна поява на хипертонията.

4.3 Противопоказания

Метопролол е противопоказан при:
- Свръхчувствителност към активното вещество, други бета-рецепторни блокери или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- 2ра или 3та степен AV блок
- Високостепенен синоатриален блок
- Манифестна и клинично значима синусова брадикардия (сърдечна честота < 50 удара/min)
- Синдром на болния синус, с изключение на пациенти с постоянен пейсмейкър
- Кардиогенен шок
- Тежки периферни артериални циркулаторни нарушения
- Хипотония (систолично < 90 mmHg)
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Тежка форма на бронхиална астма или хронична обструктивна белодробна болест
- Съпровождаща употреба на МАО инхибитори (с изключение на МАО-В инхибиторите).

Освен това, метопролол сукцинат не трябва да се прилага при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност с:
- нестабилна, декомпенсирана сърдечна недостатъчност (белодробен оток, хипоперфузия или хипотония).

- продължително или временно лечение с положителни инотропни бета симпатикомиметици.
- сърдечна честота < 68 удара в минута при покой преди началото на терапията.
- многократни рецидиви на ниско кръвно налягане < 100 mmHg (преди началото на лечението се изисква повторен преглед).

Метопролол не трябва да се употребява при пациенти със суспектен остър миокарден инфаркт или сърдечна честота < 45 удара/min, PQ интервал > 0,24 секунди или систолично кръвно налягане < 100 mmHg.

Съпровождащото интравенозно приложение на калциеви антагонисти от верапамилов и дилтиаземов тип или други антиаритмични продукти (като дизопирамид) е противопоказано (изключение: лекарства за интензивно лечение).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бета-рецепторните блокери трябва да се използват внимателно при пациенти с астма. Ако астматик използва бета$_2$-агонист (под формата на таблетки или инхалация), когато започне лечение с метопролол дозата на бета$_2$-агониста трябва да се оцени отново и ако е необходимо – да се повиши. Тъй като плазмените концентрации са устойчиви, ефектът на Сукципрол таблетки с удължено освобождаване върху бета$_2$-рецепторите е по-слаб от този, постигнат с конвенционалните таблетни форми на селективните бета$_1$-рецепторни блокери.

Метопролол може да има ефект върху лечението на захарен диабет и може да замаскира симптомите на хипогликемия. Рискът от въздействие върху глюкозния метаболизъм или маскирането на хипогликемични симптоми е по-малък при Сукципрол таблетки с удължено освобождаване, отколкото при конвенционалните таблетни форми на бета$_1$-рецепторните блокери и значително по-нисък отколкото при неселективните рецепторни блокери. Бета-блокерите могат допълнително да увеличат риска от тежка хипогликемия, когато се използват едновременно със сулфонилурейни производни. Пациентите с диабет трябва да бъдат съветвани да следят внимателно нивата на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Нарушенията на AV проводимостта могат понякога да се влошат при лечение с метопролол (възможен е атриовентрикуларен блок).

Ако пациентите развиват засилваща се брадикардия, Сукципрол таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилагат в по-ниска доза или постепенно да се преустановят.

При пациенти със стенокардия на Принцметал бета$_1$-селективни продукти трябва да се използват внимателно.

Метопролол може да усили симптомите на периферно циркулаторно нарушение поради антихипертензивния си ефект.

Ако метопролол бъде изписан на пациент с феохромоцитом, трябва да се използва алфа-рецепторен блокер преди и по време на лечението с метопролол.

Лечението с метопролол може да замаскира симптомите на хипертиреоидизъм.

Преди операция анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът приема бета-рецепторен блокер. Спирането на бета-рецепторния блокер докато трае операцията не се препоръчва.

Пациенти, подложени на хирургична операция, която не засяга сърцето, не трябва да получават първоначално спешно лечение с високи дози метопролол, тъй като това е свързано с брадикардия, хипотония и инсулт (включително с фатален изход) при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори.

Лечението с бета-рецепторни блокери не трябва да се прекратява рязко. Ако лечението трябва да бъде прекъснато, препоръчително е това да се прави постепенно за период от най-малко две седмици, като дозата бива намаляване наполовина, докато се достигне най-малката доза от половин таблетка 23,75 mg метопрололов сукцинат. Последната доза трябва да се взема най-малко четири дни преди лечението да бъде напълно прекратено. Ако пациентът развие някакви симптоми, дозата трябва да се намалява по-бавно. Рязкото спиране на бета-рецепторните блокери може да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност и може повиши риска от инфаркт на миокарда и внезапна сърдечна смърт.

Метопролол може да повиши чувствителността към алергени и тежестта на алергичните реакции. Лечението с адреналин не винаги има желания терапевтичен ефект при отделни пациенти, лекувани с бета-рецепторни блокери (вж. също точка 4.5).

Бета-рецепторните блокери могат да влошат или причинят развитието на псориазис.

Засега няма подходящи препоръки относно употребата на метопрололов сукцинат при пациенти със сърдечна недостатъчност и някое от следните съпровождащи състояния:
- Нестабилна сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA)
- Остър инфаркт на миокарда или нестабилна стенокардия в последните 28 дни
- Увредена бъбречна функция
- Увредена чернодробна функция
- Пациенти на възраст над 80 години.
- Пациенти на възраст под 40 години.
- Хемодинамично значимо клапно сърдечно заболяване
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- След или по време на елективна сърдечна операция до 4 месеца преди започване на лечението с метопрололов сукцинат.

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукрозно-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

<u>Фармакодинамични взаимодействия</u>

Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем), антиаритмични лекарства
Пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за негативни инотропни и хронотропни ефекти, когато метопролол се използва едновременно с калциеви антагонисти от верапамилов или дилтиаземов тип или с антиаритмични продукти, тъй като може да се прояви хипотония, брадикардия или други сърдечни аритмии. Калциеви антагонисти от верапамилов тип не трябва да се дават интравенозно на пациенти, които получават бета-рецепторни блокери.

Клас I антиаритмични продукти: Антиаритмичните продукти от клас I и бета-рецепторните блокери имат допълнителен отрицателен инотропен ефект, който може да доведе до сериозни хемодинамични нежелани реакции при пациенти с намалена левокамерна функция. Комбинирането на тези съединения трябва да се избягва при пациенти със синдром на болния синус и 2ра и 3та степен AV нарушения на проводимостта. Наблюдавано е взаимодействие в частност с дизопирамид.

НСПВС
Съпровождащата употреба на индометацин или друг инхибитор на простагландиновата синтеза, може да отслаби понижаващия кръвното налягане ефект на бета-рецепторните блокери.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Адреналин
Ако при определени обстоятелства на пациенти, които приемат бета-рецепторни блокери, се приложи адреналин, кардиоселективните бета-рецепторни блокери имат значително по-ниско въздействие върху контрола на кръвното налягане, отколкото неселективните бета-рецепторни блокери.

При пациенти, които използват бета-рецепторни блокери ефектът от адреналина при лечение на анафилактични реакции може да бъде нарушен (вж. също точка 4.4).

Анестетици
Инхалационните анестетици повишават кардиодепресивните ефекти при пациенти на лечение с бета-рецепторни блокери.
Ако не може да бъде прекъснат метопролол преди операция под обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с метопролол.

Моноаминооксидазни инхибитори
МАО инхибитори (с изключение на МАО-В инхибитори) не трябва да се прилагат едновременно с метопролол (вж. точка 4.3). Ако пациент получава блокери на симпатикусовите ганглии в комбинация с други бета-рецепторни блокери (напр. очни капки) или МАО-В инхибитори, клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

Клонидин
Ако съпровождащо лечение с клонидин трябва да бъде спряно, бета-рецепторният блокер трябва да бъде спрян няколко дни преди клонидина.

Сърдечносъдови лекарства (антихипертензивни)
Метопролол може да усили ефекта на съпровождащо използвани съединения за понижаване на кръвното налягане.

Сърдечни гликозиди
Едновременното приложение на метопролол и сърдечни гликозиди може да доведе до значително намаление на сърдечната честота или до забавяне в сърдечната проводимост.

Симпатомиметични средства
Едновременното използване на метопролол и норадреналин, адреналин или други симпатикомиметици може да индуцира значително повишение на кръвното налягане.
Едновременното използване на метопролол и резерпин, алфа-метилдопа, клонидин и гуанфацин може да причини значително намаление на сърдечната честота и забавяне в сърдечната проводимост.

Други бета-рецепторни блокери
Необходимо е непрекъснато наблюдение на пациенти, които едновременно се лекуват и с други бета-рецепторни блокери (напр. очни капки, съдържащи тимолол).

Антидиабетно лечение
Лечението с метопрололов сукцинат може да отслаби симптомите на хипогликемия, по-специално тахикардия. Бета-рецепторните блокери могат да потиснат освобождаването на инсулин при пациенти с диабет тип 2. Нивата на кръвна захар трябва да бъдат контролирани редовно и лечението за намаляване на кръвната захар (инсулин или перорални антидиабетни продукти) съответно коригирано.
Съпътстващата употреба на бета-блокери със сулфонилурейни производни може да повиши риска от тежка хипогликемия (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Субстрати на CYP2D6
Метопролол е субстрат на CYP2D6, цитохром Р 450 изоензим.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Индуциращи и потискащи ензимите съединения могат да имат ефект върху плазмената концентрация на метопролол. Рифампицин намалява плазмената концентрация на метопролол. Циметидин, алкохол и хидралазин могат да повишат плазмената концентрация на метопролол. Метопролол се метаболизира основно, но не изключително, от чернодробния ензим цитохром CYP 2D6 (вж. също точка 5.2). Съединения, които имат потискащ ефект върху CYP 2D6, като напр. селективни инхибитори на обратното приемане на серотонина като пароксетин, флуоксетин и сертралин, както и дифенхидрамин, хидрохлорохин, целекоксиб, тербинафин, невролептици (напр. хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен), антихистамини и възможно пропафенон, могат да повишат плазмената концентрация на метопролол.

Инхибиторен ефект върху CYP 2D6 е бил отчетен и при амиодарон и хинидин (антиаритмични средства).

Метопролол може да намали елиминирането на други лекарствени продукти (напр. лидокаин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Тъй като липсват добре контролирани проучвания върху употребата на метопролол при бременни жени, метопролол може да се използва при бременност само ако ползата за майката надвишава риска за ембриона/плода.

Бета-блокерите причиняват редуциране на перфузията на плацентата и могат да причинят смърт на плода, аборт и преждевременно раждане. Забавяне на вътрематочния растеж е наблюдавано след продължително приложение при бременни жени с лека и умерена хипертония. Има съобщения, че бета-блокерите могат да причинят удължаване на раждането и брадикардия на плода, новороденото и кърмачето. Има също съобщения за хипогликемия, хипотония, повишена билирубинемия и затруднен отговор при аноксия при новороденото. Метопролол трябва да бъде спрян 48-72 часа преди очакваното раждане. Ако това не е възможно, новороденото трябва да бъде наблюдавано 48-72 часа след раждането за прояви и симптоми на бета-блок (напр. сърдечни и белодробни усложнения).

Бета-блокерите не показват тератогенен потенциал при животни, само намален умбиликален кръвоток, забавяне на растежа, редуцирана осификация и повишена честота на феталната и постнаталната смърт.

Кърмене
Метопролол не трябва да се използва по време на кърмене, освен ако не се счита за необходимо. Метопролол е концентриран в кърмата в количества, приблизително три пъти по-големи от откриваните в плазмата на майката. Макар че рискът от нежелани реакции за кърмачето при терапевтични дози на активното вещество е нисък (освен при бавно метаболизиращите), кърмачето трябва да бъде наблюдавано за прояви на бета-блокада.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метопролол има малко въздействие върху способността за шофиране и работата с машини. Преди да шофират или работят с машини, пациентите трябва да знаят, че при лечение с метопролол може да се появят замаяност и умора. Това важи особено за комбинация с алкохол или при повишаване на дозата на метопролол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е на основата на следните честоти:

Много чести (≥ 1/10)
Чести (≥ 1/100 до <1/10)
Нечести (≥ 1/1 000 до <1/100)

Редки (≥ 1/10 000 до <1/1 000)
Много редки (<1/10 000),
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система
Много редки: Тромбоцитопения, левкопения

Нарушения на ендокринната система
Редки: Влошаване на латентен захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето
Нечести: Повишаване на теглото

Психични нарушения
Нечести: Депресия, нарушена концентрация, сънливост или безсъние, кошмари
Редки: Нервност, тревожност
Много редки: Забравяне или увредена памет, объркаост, халюцинации, промени в личността (напр. промени в настроението).

Нарушения на нервната система
Чести: Замаяност, главоболие
Нечести: Парестезия

Нарушения на очите
Редки: Зрителни нарушения, сухи или раздразнени очи, конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта
Много редки: Тинитус, слухови нарушения

Сърдечни нарушения
Чести: Брадикардия, нарушено равновесие (много рядко свързано със синкоп), палпитации
Нечести: Преходно влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност, 1ва степен AV блок, кардиогенен шок при пациенти с остър миокарден инфаркт, прекордиална болка
Редки: Функционални сърдечни нарушения, аритмии, нарушения на проводимостта

Съдови нарушения
Много чести: Изразено понижение на кръвното налягане и ортостатична хипотония, много рядко съпровождана със синкоп
Чести: Студени ръце и ходила
Много редки: Некроза при пациенти с тежки периферни циркулаторни нарушения преди лечение
С неизвестна честота: Влошаване на интермитентно клаудикацио или синдром на Рейно

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Чести: Задух при натоварване
Нечести: Бронхоспазъм
Редки: Ринит

Стомашно-чревни нарушения
Чести: Гадене, коремна болка, диария, запек
Нечести: Повръщане
Редки: Сухота в устата
Много редки: Нарушения на вкуса

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Хепатобилиарни нарушения

Редки: Аномалии в изследванията на чернодробната функция (повишаване на трансаминазите)

Много редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив (псориазиформена уртикария и дистрофични кожни лезии), повишено потене

Редки: Алопеция

Много редки: Фотосенсибилизация, влошаване на псориазис, нова поява на псориазис, псориазиформени кожни промени

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми

Много редки: Артралгия, мускулна слабост

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: Импотентност и други полови смущения, пластична индурация на пениса (болест на Peyronie)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Умора

Нечести: Оток

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>

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 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

<u>Симптоми</u>

Клиничната картина се характеризира основно със симптоми от страна на сърдечно-съдовата и ЦНС в зависимост от степента на интоксикацията. Симптомите на предозиране могат да включват хипотония, брадикардия до сърдечен арест, брадиаритмия, нарушения на сърдечната проводимост, сърдечна недостатъчност, бронхоспазъм и кардиогенен шок. Освен това могат да се появят затруднения в дишането, повръщане, нарушено съзнание и понякога генерализирани припадъци.

<u>Лечение</u>

Пациентът трябва да бъде лекуван в здравно заведение, където може да се проведе необходимото поддържащо лечение, наблюдение и проследяване.

Медицински въглен и, ако е необходимо стомашен лаваж, в случай, че лекарството е приемано скоро.

В случай на тежка хипотония, брадикардия или заплашваща сърдечна недостатъчност, пациентът трябва да получи бета$_1$-агонист (напр. преналтерол или добутамин) интравенозно през интервали от 2-5 минути или като продължителна инфузия до постигане на желания ефект. Ако няма на разположение бета$_1$-агонист, може да се използва и допамин. Атропинов сулфат (0,5 до 2 mg интравенозно) също може да се приложи за блокиране на вагуса.
Ако не се постигне желаният ефект, може да се използва друг симпатикомиметик, напр. адреналин или норадреналин.

Пациентът може да получи и 1-10 mg глюкагон. Може да се наложи лечение с пеисмейкър. За превенция на бронхоспазъм, на пациента може да се приложи интравенозно бета$_2$-агонист.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Забележка
Дозировката за лечение на предозиране е много по-висока от обичайните терапевтични дози, тъй като бета-рецепторните блокери са блокирали бета-рецепторите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: бета блокиращи средства, селективни, АТС код: C07AB02.

Метопролол е селективен бета$_1$-рецепторен блокер, т.е. той блокира бета$_1$-рецепторите в сърцето при дози, които са значително по-ниски от необходимите за блокиране на бета$_2$-рецепторите.

Метопролол притежава незначителен мембраностабилизиращ ефект и няма никакъв агонистичен ефект.

Метопролол понижава или блокира стимулиращия ефект върху сърцето на катехоламините (които се освобождават най-вече при физически и психически стрес). Метопролол намалява тахикардията, повишава сърдечния дебит и повишава сърдечната контрактилност, които обикновено са резултат от рязкото повишаване на катехоламините, като също намалява кръвното налягане. Плазмената концентрация и ефикасност (бета$_1$-блокада) на Сукципрол таблетки с удължено освобождаване са по-устойчиви за период от 24 часа в сравнение с постиганите от конвенционалната таблетна форма на селективните бета$_1$-рецепторни блокери.

Тъй като плазмените концентрации са устойчиви, клиничната бета$_1$-селективност е по-добра от постиганата с конвенционалните таблетни форми на селективни бета$_1$-рецепторните блокери. Освен това, рискът от нежелани реакции, свързани с пикове в концентрацията (като брадикардия и слабост на крайниците), е минимален. Ако е необходимо, метопролол може да се използва заедно с бета$_2$-агонист при пациенти със симптоми на обструктивна белодробна болест.

Ефект при сърдечна недостатъчност
В проучването MERIT-HF (3991 пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, клас II-IV по NYHA и фракция на изтласкване ≤ 40 %) метопролол е комбиниран със стандартно лечение за сърдечна недостатъчност, т.е. диуретик, ACE инхибитор или хидралазин, ако има непоносимост към ACE инхибитора, нитрат с продължително действие или ангиотензин-II-антагонист и при необходимост - сърдечен гликозид. Освен останалите резултати, проучването показва снижение на общата смъртност в сравнение с плацебо с 34 % [p=0,0062 (коригирана); p= 0,00009 (номинална)]. 145 пациенти от групата на метопролол са починали (смъртност 7,2 % на пациент година в периода на проследяване) в сравнение с 217 (11,0 %) в групата на плацебо с относителен риск от 0,66 [95 % CI 0,53 – 0,81].

В проучване в Китай с 45 852 пациенти с остър инфаркт на миокарда (проучване COMMIT) кардиогенен шок се получава значително по-често (5,0 %) при лечение с метопролол в сравнение с плацебо (3,9 %). Този ефект е особено видим при следните групи пациенти:

Относителна честота на кардиогенен шок в съответните групи пациенти в проучването COMMIT:

Характеристики на пациента	Лечебна група	
	Метопролол	Плацебо
Възраст ≥ 70 години	8,4 %	6,1 %
Кръвно налягане < 120 mmHg	7,8 %	5,4 %
Сърдечна честота ≥110/min	14,4 %	11,0 %
Killip-клас III	15,6 %	9,9 %

Педиатрична популация
При 144 педиатрични пациенти (6 до 16-годишна възраст) предимно с есенциална хипертония, в 4-седмично проучване е доказано, че метопролол намалява систоличното кръвно налягане с 5,2 mmHg при доза 0,2 mg/kg (p = 0,145), 7,7 mmHg при 1,0 mg/kg (p = 0,027) и 6,3 mmHg при 2,0 mg/kg (p = 0,049), при максимална доза 200 mg дневно в сравнение с 1,9 mmHg за плацебо. За диастоличното кръвно налягане, това намаление е съответно 3,1 (p = 0,655), 4,9 (p = 0,280), 7,5 (p=0,017) и 2,1 mmHg. Не са наблюдавани очевидни разлики в понижаване на кръвното налягане по отношение на възраст, скала на Танер или раса.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение
След перорално приложение метопролол се метаболизира напълно. Поради изразения метаболизъм при първо преминаване, наличността след единична перорална доза е приблизително 50 %. Бионаличността на таблетките с удължено освобождаване е приблизително 20-30 % по-ниска от тази при конвенционалните таблетки. Това обаче няма клинично значим ефект, тъй като стойностите на AUC (пулс) са като при конвенционалните таблетки. Само малка част от метопролол, приблизително 5-10 %, се свързва с плазмените протеини.

Всяка таблетка с удължено освобождаване Сукципрол съдържа голям брой пелети с контролирано освобождаване. Всяка пелета е покрита с полимерен филм, който контролира скоростта на освобождаване на метопролол.

Таблетките с удължено освобождаване бързо се разграждат и гранулите се разпръсват в стомашно-чревния тракт, където метопролол се освобождава продължително за период от 20 часа. Полуживотът на елиминиране на метопролол е средно 3,5 часа (вж. „Метаболизъм и елиминиране“). След еднодневно приложение, достигнатата максимална плазмена концентрация на метопролол е приблизително два пъти по-висока от минималното плазмено ниво.

Метаболизъм и елиминиране
Метопролол се метаболизира в черния дроб чрез оксидация. Трите основни метаболита не показват клинично значим блокиращ ефект върху бета-рецепторите.

Метопролол се метаболизира основно, но не изключително, от чернодробния ензим цитохром CYP 2D6. Поради полиморфизъм на CYP 2D6 гена, съществуват междуиндивидови флуктуации в скоростта на метаболизма с бавно метаболизиращите (приблизително 7-8 %), които показват по-високи плазмени концентрации и по-бавно елиминиране от бързо метаболизиращите индивиди. При отделните пациенти обаче плазмените концентрации са стабилни и възпроизводими.

Повече от 95 % от пероралната доза се екскретира с урината. Приблизително 5 % от дозата, в изолирани случаи до 30 %, се екскретира непроменен. Плазменият елиминационен полуживот на метопролол е средно 3,5 часа (диапазон: 1-9 часа). Общият клирънс е 1 l/min.

Фармакокинетиката на метопролол при пациенти в напреднала възраст не се различава значимо от тази при по-младите пациенти. Системната наличност и елиминиране на метопролол са нормални при пациенти с бъбречна недостатъчност. Елиминирането на метаболитите обаче е бавно. При пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) под 5 ml/min, се наблюдава значително натрупване на метаболитите. Това обаче не води до нарастване на блокиращия ефект на метопролол върху бета-рецепторите.

При пациенти с чернодробна цироза бионаличността на метопролол може да се повиши, а общият клирънс да се понижи. Повишаването на бионаличността обаче се счита за клинично значимо само при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или портокавален шънт. При пациенти с портокавален шънт общият клирънс достига приблизително 0,3 l/min, а стойностите на AUC са приблизително шест пъти по-високи от тези при здрави индивиди.

Педиатрична популация
Фармакокинетичният профил на метопролол при педиатрични пациенти с хипертония на възраст 6-17 години е подобна на фармакокинетиката, описана по-горе при възрастни. Апарентният перорален клирънс на метопролол(CL/F) се повишава линейно с телесното тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни от конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, токсичността при многократно дозиране, генотоксичността или карциногенния потенциал, не разкриват специфични рискове за хората. Както останалите ß-блокери, метопролол причинява токсичност при майката (намален прием на храна и намалено телесно тегло) и ембриофетална токсичност (повишена честота на резорбция, намалено тегло на новороденото, забавено физическо развитие) във високи дози, но не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Захароза
Царевично нишесте
Макрогол 6000
Полиакрилатна дисперсия 30%
Талк
Повидон K90
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат (Ph. Eur.)
Силициев диоксид, колоиден безводен
D-глюкоза

Обвивка на таблетката:
Хипромелоза
Талк
Макрогол 6000
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

HDPE бутилки: Използвайте до 6 месеца след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистер
Опаковки с 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 и 100 таблетки с удължено освобождаване.

За Сукципрол 95 mg таблетки с удължено освобождаване са налични и календарни опаковки с 14, 28 и 98 таблетки с удължено освобождаване.

HDPE бутилки с PP капачки тип "twist-off"
Опаковки с 30, 60, 100, 250 и 500 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130400 (Сукципрол 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване)
Рег. № 20130401 (Сукципрол 95 mg таблетки с удължено освобождаване)

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

Дата на първо разрешаване: 06 ноември 2013 г.
Дата на последно подновяване: 22 декември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.02.2026