

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метрацим 23,75 mg таблетки с удължено освобождаване  
Метрацим 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване  
Метрацим 95 mg таблетки с удължено освобождаване  
Метрацим 190 mg таблетки с удължено освобождаване

Metracim 23,75 mg prolonged-release tablets  
Metracim 47,5 mg prolonged-release tablets  
Metracim 95 mg prolonged-release tablets  
Metracim 190 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160257/58/59/60
Разрешение № 37369-72, 12-04-2017
Одобрение № .....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метрацим 23,75 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 23,75 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), еквивалентен на 25 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).

Метрацим 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 47,5 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), еквивалентен на 50 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).

Метрацим 95 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 95 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), еквивалентен на 100 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).

Метрацим 190 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 190 mg метопрололов сукцинат (metoprolol succinate) (Ph.Eur.), еквивалентен на 200 mg метопрололов тартарат (metoprolol tartrate).

### Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа максимум 1,84 mg захароза.  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа максимум 3,68 mg захароза.  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа максимум 7,36 mg захароза.  
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа максимум 14,72 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Метрацим 23,75 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни. Дължината на таблетката е между 9,0 и 9,4 mm, а ширината е между 4,0 и 4,4 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Метрацим 47,5 mg таблетки с удължено освобождаване :  
Бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни. Дължината на таблетката е между 12,0 и 12,4 mm, а ширината е между 5,5 и 5,9 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.



Метрацим 95 mg таблетки с удължено освобождаване:

Бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни. Дължината на таблетката е между 15,0 и 15,4 mm, а ширината е между 7,0 и 7,4 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Метрацим 190 mg таблетки с удължено освобождаване:

Бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с делителна черта от двете страни. Дължината на таблетката е между 19,0 и 19,4 mm, а ширината е между 9,0 и 9,4 mm.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

*Метрацим 23,75 mg таблетки с удължено освобождаване]*

*Възрастни:*

Метрацим е показан при възрастни за лечение на

- Стабилна хронична лека до умерена сърдечна недостатъчност с нарушена левокамерна функция (фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ ) — в добавка към обичайната стандартна терапия с АСЕ инхибитори и диуретици и, ако е необходимо, сърдечни гликозиди (за по-подробна информация вж. точка 5.1).

*[Метрацим 47,5 mg/ 95 mg/ 190 mg таблетки с удължено освобождаване]*

*Възрастни:*

Метрацим е показан при възрастни за лечение на

- Хипертония
- Стенокардия
- Тахикардни аритмии, по-конкретно надкамерна тахикардия
- Поддържаща терапия след инфаркт на миокарда
- Хиперкинетичен сърдечен синдром
- Профилактика на мигрена
- Стабилна хронична лека до умерена сърдечна недостатъчност с нарушена левокамерна функция (фракция на изтласкване  $\leq 40\%$ ) — в добавка към обичайната стандартна терапия с АСЕ инхибитори и диуретици и, ако е необходимо, сърдечни гликозиди (за по-подробна информация вж. точка 5.1).

*Деца и юноши:*

Метрацим е показан при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години за лечение на

- Хипертония.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да се коригира в съответствие със следните указания:

- *Стабилна хронична лека до умерена сърдечна недостатъчност с нарушена левокамерна функция*

Дозата метопролол сукцинат трябва да се коригира индивидуално за пациенти със стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност, които получават друга терапия за сърдечна недостатъчност. Препоръчителната начална доза за пациенти със сърдечна недостатъчност от клас III по NYHA (New York Heart Association, Нюйоркската сърдечна асоциация) е 11,88 mg метопролол сукцинат веднъж дневно през първата седмица. Дозата може да бъде повишена до 23,75 mg метопрололов сукцинат дневно през втората седмица от терапията.



Препоръчителната начална доза за пациенти със сърдечна недостатъчност от клас II по NYHA е 23,75 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно през първите две седмици. След първите две седмици се препоръчва удвояване на дозата. Дозата се удвоява през седмица до максимум 190 mg метопрололов сукцинат дневно или до най-високата доза, понасяна от пациента. При продължителна терапия целта трябва да бъде дневна доза от 190 mg метопрололов сукцинат или най-високата доза, понасяна от пациента. Лекуващият лекар трябва да има опит при лечението на стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност. След всяко повишение на дозата състоянието на пациента трябва да се наблюдава внимателно. При спад на кръвното налягане може да се наложи понижаване на дозите на едновременно приеманите лекарства. Спадът на кръвното налягане не представлява непременно пречка за продължителна терапия с метопролол, но дозата трябва да се понижи, докато състоянието на пациента се стабилизира.

*Допълнителни терапевтични показания за Метрацим 47,5 mg/ 95 mg/ 190 mg таблетки с удължено освобождаване:*

- *Хипертония*  
47,5 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно при пациенти с лека до умерена хипертония. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 95 и до 190 mg дневно или към терапията да бъде добавено друго антихипертензивно средство.
- *Стенокардия*  
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно. Ако е необходимо, в добавка може да се приема и друг лекарствен продукт за лечение на исхемична болест на сърцето.
- *Тахикардни аритмии*  
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно.
- *Поддържаща терапия след инфаркт на миокарда*  
95 до 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно.
- *Хиперкинетичен сърдечен синдром*  
47,5 до 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно.
- *Профилактика на мигрена*  
95 до 190 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно. Общо взето, приложението на 95 mg метопрололов сукцинат веднъж дневно е достатъчно. В зависимост от индивидуалния отговор дозата може да се променя в рамките на горепосочения диапазон.

*Увредена бъбречна функция*

Не е необходима корекция на дозата.

*Увредена чернодробна функция*

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, напр. при лечението на пациенти с портокавален шънт, трябва да се обмисли понижаване на дозата (вж. точка 5.2).

*Пациенти в старческа възраст*

Няма достатъчно налични данни при пациенти над 80-годишна възраст. Ето защо е необходимо специално внимание, когато се повишава дозата при тези пациенти.

*Педиатрична популация*

Препоръчителната начална доза при хипертензивни пациенти  $\geq 6$  години е 0,5 mg/kg Метрацим (0,48 mg/kg метопрололов сукцинат) веднъж дневно. Приложението на окончателната доза в милиграми трябва да бъде най-голямото приближение до изчислената доза в mg/kg. При пациенти, неотговарящи на 0,5 mg/kg, дозата може да се повиши до 1,0 mg/kg (0,95 mg/kg метопрололов сукцинат), без да надвишава 50 mg (47,5 mg метопрололов сукцинат). При пациенти, неотговарящи на 1,0 mg/kg, дозата може да се повиши до максимална дневна доза 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg метопрололов сукцинат). Дозите над 200 mg (190 mg метопрололов сукцинат) веднъж дневно не са проучвани при деца и юноши.

Безопасността и ефикасността при деца на възраст  $< 6$  години не са установени. Ето защо Метрацим не се препоръчва при тази възрастова група.



### *Коригиране на дозата или прекратяване на лечението*

Всяко прекратяване на лечението или коригиране на дозата трябва да става само по лекарски съвет. Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

Ако лечението с метопролол трябва да се прекъсне или прекрати (особено при пациенти със сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето или инфаркт на миокарда), това трябва винаги да става бавно и постепенно за период от най-малко две седмици, като дозата се намалява стъпаловидно наполовина, докато се достигне най-малката доза от половин таблетка 23,75 mg метопрололов сукцинат. Последната доза трябва да се приема за най-малко четири дни, преди продуктът да бъде спрял. Ако се появят симптоми, процесът трябва да се забави. Всяко рязко оттегляне може да доведе до влошаване на сърдечната недостатъчност на пациента с повишен риск от внезапна сърдечна смърт или сърдечна исхемия с обостряне на стенокардия, инфаркт на миокарда или повторна поява на хипертония.

### Начин на приложение

За перорално приложение.

Метрацим трябва да се приема веднъж дневно, за предпочитане със закуската. Таблетките трябва да се поглъщат цели или да се разделят, но не трябва да се дъвчат или разтрошават. Таблетките трябва да се приемат с вода (най-малко ½ чаша).

### **4.3 Противопоказания**

Метопролол е противопоказан при:

- Свръхчувствителност към активното вещество, други бета-рецепторни блокери или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- AV блок от втора или трета степен
- Синоатриален блок от висока степен
- Нелекувана сърдечна недостатъчност (белодробен оток, нарушен кръвоток или хипотония) и непрекъснато или периодично лечение, водещо до повишена контрактилност на сърдечния мускул (бета-рецепторен агонизъм)
- Изразена и клинично значима синусова брадикардия (сърдечна честота < 50 удара/мин)
- Синдром на болния синусов възел
- Кардиогенен шок
- Тежки смущения на периферното артериално кръвообращение
- Хипотония (систолично < 90 mmHg)
- Нелекуван феохромоцитом
- Метаболитна ацидоза
- Тежка форма на бронхиална астма или хронична обструктивна белодробна болест
- Едновременна употреба на MAO инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори).

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

Метопролол не трябва да се употребява и при пациенти със сърдечна недостатъчност и многократни стойности на систолното кръвно налягане < 100 mmHg (преди започване на лечението е необходим пореден преглед).

Едновременната интравенозна употреба на калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем или други антиаритмици (като дизопирамид) е противопоказано (изключение: лекарство за интензивни грижи).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Бета-рецепторните блокери трябва да се употребяват предпазливо при пациенти с астма. Ако пациент с астма употребява бета<sub>2</sub>-агонист (под формата на таблетки или чрез инхалация), когато започне лечението с метопролол, трябва да се направи преценка на дозата на бета<sub>2</sub>-



агониста и, ако е необходимо, тя да се повиши. Поради постоянните плазмени нива обаче ефектът на Метрацим таблетки с удължено освобождаване върху бета<sub>2</sub>-рецепторите е по-малък от този на конвенционалните таблетни форми на селективните бета<sub>1</sub>-рецепторни блокери.

Метопролол може да повлияе контролираното лечение на захарен диабет и може да замаскира симптомите на хипогликемия. Рискът от въздействие върху метаболизма на глюкозата или замаскиране на хипогликемичните симптоми е по-нисък при Метрацим таблетки с удължено освобождаване, отколкото при конвенционалните таблетни форми на селективните бета<sub>1</sub>-рецепторни блокери и забележимо по-нисък, отколкото при не-селективните рецепторни блокери.

Нарушенията на AV-проводимостта могат понякога да се влошат по време на лечението с метопролол (възможен е атриовентрикуларен блок).

При пациентите с ангина на Prinzmetal бета<sub>1</sub>-селективните средства трябва да се използват внимателно.

Метопролол може да засили симптомите на нарушение на периферното кръвообращение поради своя антихипертензивен ефект.

Ако метопролол е предписан на пациенти с феохромоцитом, преди и по време на терапията с метопролол трябва да се употребява алфа-рецепторен блокер.

Терапията с метопролол може да замаскира симптомите на хипертироидизъм.

Преди оперативна интервенция анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът приема бета-рецепторен блокер. Не се препоръчва прекратяване на бета-рецепторния блокер по време на хирургичната интервенция.

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

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

Бета-рецепторните блокери могат да влошат псориазиса или да причинят развитието му.

Понастоящем няма подходящи препоръки за употребата на метопрололов сукцинат при пациенти със сърдечна недостатъчност и някои от следните съпътстващи заболявания:

- Нестабилна сърдечна недостатъчност (клас IV по NYHA)
- Остър инфаркт на миокарда или нестабилна стенокардия през последните 28 дни
- Увредена бъбречна функция
- Увредена чернодробна функция
- Пациенти над 80-годишна възраст
- Пациенти под 40-годишна възраст
- Хемодинамично релевантни заболявания на сърдечните клапи
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия
- След или по време на планова сърдечна операция в рамките на 4 месеца преди началото на лечението с метопрололов сукцинат.



Пациентите с редките наследствени проблеми непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукроза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Фармакодинамични взаимодействия

*Калциеви антагонисти (верапамил, дилтиазем), антиаритмични лекарства*

Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за негативни инотропни и хронотропни ефекти, когато метопролол се употребява заедно с калциеви антагонисти от вида на верапамил или дилтиазем или с антиаритмици, тъй като могат да се развият хипотония, брадикардия или други сърдечни аритмии. Калциевите антагонисти от вида на верапамил не трябва да се прилагат интравенозно на пациенти, получаващи бета-рецепторни блокери.

Антиаритмици от клас I: антиаритмиците от клас I и бета-рецепторните блокери имат адитивен негативен инотропен ефект, който може да доведе до сериозни хемодинамични странични ефекти при пациенти с понижена левокамерна функция. Комбинирането на тези вещества трябва да се избягва при пациенти със синдром на болния синусов възел и нарушения на AV проводимостта от втора и трета степен. Взаимодействието се наблюдава по-конкретно при дизопирамид.

##### *НСПВС*

Едновременната употреба на индометацин или друг инхибитор на простагландин синтетазата може да отслаби понижавания кръвното налягане ефект на бета-рецепторните блокери.

##### *Адреналин*

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

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

##### *Анестетични средства*

Инхалационните анестетици увеличават кардиодепресивните ефекти при пациенти, лекувани с бета-рецепторни блокери.

Ако метопролол не може да бъде спрял преди операция под обща анестезия, анестезиологът трябва да бъде информиран за лечението с метопролол.

##### *Моноаминоксидазни инхибитори*

MAO инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори) не трябва да се прилагат едновременно с метопролол (вж. точка 4.3). Ако даден пациент получава блокери на симпатиковите ганглии в комбинация с други бета-рецепторни блокери (напр. капки за очи) или MAO-B инхибитори, клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно.

##### *Клонидин*

Ако едновременното лечение с клонидин трябва да се спре, бета-рецепторният блокер трябва да се оттегли няколко дни преди клонидина.

##### *Сърдечно-съдови лекарства (антихипертензивни средства)*

Метопролол може да засили ефекта на едновременно употребяваните вещества за понижаване на кръвното налягане.

##### *Сърдечни гликозиди*

Едновременното приложение на метопролол и сърдечни гликозиди може да доведе до изразено намаляване на сърдечната честота или до забавяне на проводимостта на сърцето.



### *Симпатомиметични средства*

Едновременната употреба на метопролол и норадреналин, адреналин или други симпатомиметици може да индуцира изразено повишение на кръвното налягане. Едновременната употреба на метопролол и резерпин, алфа-метилдопа, клонидин и гуанфацин може да причини изразено намаляване на сърдечната честота и забавяне на сърдечната проводимост.

### *Други бета-рецепторни блокери*

При пациентите, които се лекуват едновременно с други бета-рецепторни блокери (напр. очни капки, съдържащи тимолол), се изисква внимателно медицинско наблюдение.

### *Противодиабетна терапия*

Метопрололов сукцинат може да намали симптомите на хипогликемия, по-конкретно тахикардията. Бета-рецепторните блокери могат да инхибират освобождаването на инсулин при пациенти с диабет тип 2. Нивата на кръвната захар трябва да се контролират редовно и терапията за понижаване на кръвната захар (инсулин и перорални антидиабетици) съответно да се коригират.

### Фармакокинетични взаимодействия

#### *Субстрати на CYP 2D6*

Метопролол служи като субстрат на CYP 2D6, изоензим на цитохром P 450. Ензим-индуциращите и ензим-инхибиращите вещества могат да повлияят плазмената концентрация на метопролол. Рифампицин понижава плазмената концентрация на метопролол. Циметидин, алкохол и хидралазин могат да повишат плазмената концентрация на метопролол. Метопролол се метаболизира главно, но не изключително, чрез чернодробния ензим цитохром CYP 2D6 (вж. също точка 5.2). Вещества, които имат инхибиторен ефект върху CYP 2D6, например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина като пароксетин, флуоксетин и сертралин, както и дифенхидрамин, хидрохлороквин, целекоксиб, тербинафин, невролептици (напр. хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен), антихистамини и евентуално пропafenон, могат да увеличат плазмената концентрация на метопролол.

Инхибиторен ефект върху CYP 2D6 се съобщава също при амиодарон и квинидин (антиаритмици).

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

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

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

Бета блокерите причиняват намалена перфузия на плацентата и могат да причинят фетална смърт и преждевременно раждане. След продължително приложение на бременни жени с лека и умерена хипертония се наблюдава вътрематочно забавяне на растежа. Съобщава се, че бета блокерите причиняват продължително раждане и брадикардия при фетуса и новороденото. Съобщава се също за хипогликемия, хипотония, повишена билирубинемия и възпрепятствана реакция към аноксия на новороденото. Метопролол трябва да се спре 48 – 72 часа преди изчисления термин на раждане. Ако това е невъзможно, новороденото трябва да се държи под наблюдение 48 – 72 часа след раждането за признаци и симптоми на бета-блокада (напр. намален сърдечни и белодробни усложнения).

Бета блокерите не показват тератогенен потенциал при животните, но показват намален умбиликален кръвоток, забавяне на растежа, понижена осификация и увеличени случаи на фетална и постнатална смърт.



## Кърмене

Метопролол се концентрира в кърмата в количества, приблизително три пъти по-високи от тези в майчината плазма. Въпреки че рискът от нежелани реакции за кърмачето изглежда нисък след терапевтични дози от активното вещество (освен при бавните метаболитатори), кърмачето трябва да се наблюдава за признаци на бета-блокада.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метопролол повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Преди шофиране или работа с машини пациентите трябва да са уведомени, че по време на лечението с метопролол могат да се появят замайване и умора. Това се отнася по-специално за комбинацията с алкохол или когато дозата метопролол се повишава.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции е базирана на следните честоти:

Много чести	( $\geq 1/10$ )
Чести	( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )
Нечести	( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )
Редки	( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$ )
Много редки	( $< 1/10\ 000$ )
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

### *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: Повишение на теллото

### *Психични нарушения*

Нечести: Депресия, смущения в концентрацията, сънливост или безсъние, кошмари

Редки: Нервност, тревожност

Много редки: Разсеяност или нарушение на паметта, объркване, халюцинации, личностни изменения (напр. промени в настроението).

### *Нарушения на нервната система*

Чести: Замайване, главоболие

Нечести: Парестезия

### *Нарушения на очите*

Редки: Смущения в зрението, сухота или раздразване на очите, конюнктивит

### *Нарушения на ухото и лабиринта*

Много редки: Тинитус, нарушения на слуха

### *Сърдечни нарушения*

Чести: Брадикардия, нарушено равновесие (много рядко асоциирано със синкоп), сърцебиене

Нечести: Преходно влошаване на симптомите на сърдечна недостатъчност, AV блок първа степен, прекордиална болка

Редки: Функционални нарушения на сърцето, аритмии, нарушения на проводимостта





#### *Съдови нарушения*

- Много чести: Изразен спад на кръвно налягане и ортостатична хипотония, много рядко придружавана от синкоп
- Чести: Студени ръце и стъпала
- Много редки: Некроза при пациенти с тежки периферни нарушения на кръвообращението преди лечението, влошаване на интермитентно клаудикацио или синдром на Raynaud

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

- Чести: Диспнея при физическо усилие
- Нечести: Бронхоспазми
- Редки: Ринит

#### *Стомашно-чревни нарушения*

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

#### *Хепатобилиарни нарушения*

- Редки: Отклонения в изследванията на чернодробната функция (повишение на трансаминазите)
- Много редки: Хепатит

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

- Нечести: Обрив (псориазична уртикария и дистрофични кожни лезии), увеличено изпотяване
- Редки: Алоpecia
- Много редки: Фоточувствителност, влошаване на псориазиса, нова поява на псориазис, псориазични кожни изменения

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

- Нечести: Мускулни крампи
- Много редки: Артралгия, мускулна слабост

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

- Редки: Импотентност и други сексуални нарушения, пластична индурация на пениса (болест на Peyronie)

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

- Много чести: Умора
- Нечести: Оток

#### 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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**



### Симптоми

Предозирането с метопролол може да доведе до тежка хипотония, синусова брадикардия, AV блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, бронхоспазми, безсъзнание (дори кома), гадене, повръщане и цианоза. Едновременната употреба на алкохол, антихипертензивни средства, квинидин или барбитурати може да влоши тези симптоми.

Първите признаци на предозирание възникват от 20 минути до 2 часа след приема на продукта.

### Лечение

Медицински въглен и, при необходимост, стомашна промивка, ако лекарството е приложено неотдавна. В случай на тежка хипотония, брадикардия или заплашваща сърдечна недостатъчност на пациента трябва да бъде приложен бета<sub>1</sub>-агонист (напр. преналтерол или добутамин) интравенозно на интервали от 2-5 минути или като непрекъсната инфузия, докато се постигне желаният ефект. Ако не е наличен бета<sub>1</sub>-агонист, може да се използва и допамин. Може да се приложи и атропин сулфат (от 0,5 до 2 mg интравенозно), за да се блокира вагусния нерв. Ако не бъде постигнат желаният ефект, може да се използва друго симпатомиметично средство, напр. адреналин или норадреналин.

На пациента може също да се даде 1-10 mg глюкагон. Може да се наложи терапия с пейсмейкър. За да се предотвратят бронхоспазми, пациентът може да получи интравенозен бета<sub>2</sub>-агонист.

### Бележка

Дозите за лечение на предозирание са много по-високи от обичайните терапевтични дози, тъй като бета-рецепторният блокер е блокирал бета рецепторите.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Бета-блокиращи средства, селективни  
АТС код: C07AB02

Метопролол е селективен бета<sub>1</sub>-рецепторен блокер, т.е. той блокира бета<sub>1</sub>-рецепторите в сърцето при дози, които са значително по-ниски от необходимите за блокиране на бета<sub>2</sub>-рецепторите.

Метопролол има само незначителен мембрано-стабилизиращ ефект и не показва никакъв агонистичен ефект.

Метопролол намалява или блокира стимулиращия ефект върху сърцето на катехоламините (които се освобождават особено при физически и умствен стрес). Метопролол редуцира тахикардията, увеличениния сърдечен дебит и увеличената сърдечна контрактилност, които обикновено се причиняват от рязкото увеличение на катехоламините, и понижава кръвното налягане. Плазмената концентрация и ефикасност (бета<sub>1</sub>-блокада) на метопролол в таблетки с удължено освобождаване са по-стабилни в продължение на 24 часа, отколкото постигнатите посредством конвенционални таблетни форми на селективни бета<sub>1</sub>-рецепторни блокери.

Тъй като плазмените концентрации са стабилни, клиничната бета<sub>1</sub>-селективност е по-добра от получената с конвенционални таблетни форми на селективни бета<sub>1</sub>-рецепторни блокери. Освен това рискът от нежелани ефекти, които се асоциират с пикове на концентрацията (напр. брадикардия и слабост в крайниците), е минимален. Ако е необходимо, метопролол може да се употреби заедно с бета<sub>2</sub>-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  $\leq 40\%$ ) метопролол е комбиниран със стандартна терапия за сърдечна недостатъчност, т.е. диуретик, ACE инхибитор или хидралазин, ако ACE инхибиторът не се понася, продължително действащ нитрат или ангиотензин-II-антагонист и, при необходимост, сърдечен гликозид. Освен останалите резултати, проучването показва понижаване на общата смъртност в сравнение с плацебо с 34% [ $p=0,0062$  (коригирано);  $p=0,00009$  (номинално)]. От групата на метопролол умират 145 пациенти (смъртност 7,2% на пациенто-година в периода на проследяване) в сравнение с 217 (11,0%) от групата на плацебо с относителен риск 0,66 [95% CI 0,53 – 0,81].

В едно китайско проучване с участието на 45 852 пациенти с остър инфаркт на миокарда (проучването COMMIT) кардиогенен шок възниква значимо по-често (5,0%) при терапия с метопролол, отколкото с плацебо (3,9%). Този ефект е особено очевиден при следните групи пациенти:

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

Характеристики на пациентите	Група за терапия	
	Метопролол	Плацебо
Възраст $\geq 70$ години	8,4%	6,1%
Кръвно налягане $< 120$ mmHg	7,8%	5,4%
Сърдечна честота $\geq 110$ /min	14,4%	11,0%
Killip-клас III	15,6%	9,9%

#### Педиатрична популация

При 144 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 16 години) с предимно есенциална хипертония в едно 4-седмично проучване е показано, че метопролол намалява систолното кръвно налягане с 5,2 mmHg при 0,2 mg/kg ( $p=0,145$ ), със 7,7 mmHg при 1,0 mg/kg ( $p=0,027$ ) и с 6,3 mmHg при дози от 2,0 mg/kg ( $p=0,049$ ) с максимум 200 mg/ден в сравнение с 1,9 mmHg при плацебо. Понижението на диастолното кръвно налягане е съответно 3,1 ( $p=0,655$ ), 4,9 ( $p=0,280$ ), 7,5 ( $p=0,017$ ) и 2,1 mmHg. Не се наблюдават явни различия в понижението на кръвното налягане въз основа на възрастта, стадия по Tanner или расовата принадлежност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция и разпределение

Метопролол се абсорбира напълно след перорално приложение. Поради изразен метаболизъм при първо преминаване наличността след еднократна перорална доза възлиза на приблизително 50%. Бионаличността на таблетките с удължено освобождаване е приблизително с 20-30% по-ниска, отколкото на конвенционалните таблетки. Това обаче няма клинично значим ефект, тъй като стойностите на AUC (пулс) са същите, както и за конвенционалните таблетки. Само една малка част от метопролол, приблизително 5-10%, се свързва с плазмените протеини.

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

Таблетката с удължено освобождаване се разпада бързо и гранулите се разпръскват в стомашно-чревния тракт, където метопролол се освобождава непрекъснато в продължение на 20 часа. Елиминационният полуживот на метопролол възлиза на средно 3,5 часа (вж. „Метаболизъм и елиминиране“). След приложение веднъж дневно достигнатата максимална плазмена концентрация на метопролол е приблизително два пъти по-висока от минималното плазмено ниво.

#### Метаболизъм и елиминиране



Метопролол се метаболизира посредством оксидиране в черния дроб. Трите известни метаболита не показват клинично значим блокиращ бета-рецепторите ефект.

Метопролол се метаболизира главно, но не изключително, посредством чернодробния ензим цитохром CYP2D6. Поради полиморфизма на гена CYP2D6 съществуват междуиндивидуални разлики в степента на метаболизма с бавни метаболитатори (приблизително 7-8%), които показват по-високи плазмени концентрации и по-бавно елиминиране отколкото бързите метаболитатори. При отделните пациенти обаче плазмените концентрации са стабилни и възпроизводими.

Повече от 95% от една перорална доза се екскретират с урината. Приблизително 5% от дозата, в отделни случаи до 30%, се екскретират непроменени. Плазменият елиминационен полуживот на метопролол възлиза средно на 3,5 часа (диапазон: 1-9 часа). Общият клирънс е 1 l/min.

Фармакокинетиката на метопролол при пациенти в старческа възраст не се различава значително от тази при по-млади пациенти. Системната наличност и елиминирането на метопролол са нормални при пациенти с бъбречна недостатъчност. Елиминирането на метаболитите обаче е по-бавно. При пациенти със скорост на гломерулна филтрация (GFR) под 5 ml/min се наблюдава значимо кумулиране на метаболитите. Това обаче не води до повишен ефект на блокиране на бета-рецепторите от метопролол.

При пациенти с чернодробна цироза бионаличността на метопролол може да се увеличи, а общият клирънс може да се понижи. Увеличението на бионаличността обаче се смята за клинично значимо само при пациенти с тежко увреждане на чернодробната функция или портокавален шънт. При пациенти с портокавален шънт общият клирънс възлиза на приблизително 0,3 l/min и стойностите на AUC са приблизително шест пъти по-високи отколкото при здрави лица.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетичният профил на метопролол при педиатрични хипертензивни пациенти на възраст от 6-17 години е подобен на фармакокинетиката при възрастни, описана по-горе. Очевидният перорален клирънс на метопролол (CL/F) се увеличава линейно с телесното тегло.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. Подобно на други  $\beta$ -блокери метопролол причинява токсичност на майката (намален прием на храна и понижено телесно тегло) и ембрионална/фетална токсичност (повишена честота на резорбции, понижено тегло при раждане на малките, забавено физическо развитие) при 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 К

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат (Ph. Eur.)

Колоиден силициев диоксид, безводен



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

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години.

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE): Да се използва в рамките на 6 месеца след отварянето.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиев блистер

23,75 mg /47,5 mg /95 mg /190 mg

Опаковки с 10 x1, 14 x1, 20 x1, 28 x1, 30 x1, 50 x1, 60 x1, 90 x1, 98 x1 и 100 x1 таблетки с удължено освобождаване.

95 mg/190 mg

Календарни опаковки с 14 x1, 28 x1 и 98 x1 таблетки с удължено освобождаване.

Бутилки от HDPE с капачки на винт от полипропилен (PP)

23,75 mg /47,5 mg /95 mg /190 mg

Опаковки с 30, 60, 100, 250 и 500 таблетки с удължено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel,  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Метрацим 23,75 mg - Рег. №: 20160257

Метрацим 47,5 mg - Рег. №: 20160258

Метрацим 95 mg - Рег. №: 20160259

Метрацим 190 mg - Рег. №: 20160260

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

Дата на първо разрешаване: 09.08.2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2017

