

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Промерол 1 mg/ml инжекционен разтвор
Promerol 1 mg/ml solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 5 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество метопрололов тартарат (*metoprolol tartrate*) 5 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор
Безцветна течност, практически свободна от частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Контрол на тахикардии, особено надкамерни тахикардии.

Ранна интервенция при остър инфаркт на миокарда за намаляване големината на инфаркта и честотата на камерното мъждене. Облекчаването на болката може също да намали нуждата от наркотични аналгетици.

Доказано е, че Промерол намалява смъртността при пациенти с остър инфаркт на миокарда.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Необходимо е дозата да се титрира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Дозата може да се определи според следните насоки:

Сърдечни аритмии

Първоначално се прилагат до 5 mg интравенозно със скорост на въвеждане 1-2 mg на минута. Инжекцията може да се повтаря през 5-минутни интервали до достигане на задоволителен отговор. Обикновено, обща доза от 10-15 mg се оказва достатъчна.

Поради риск от изразено понижаване на артериалното налягане, интравенозното приложение на метопролол при пациенти със систолично артериално налягане под 100 mmHg трябва да се извършва особено внимателно.

По време на анестезия

2-4 mg, инжектирани бавно венозно при въвеждането в анестезия, обикновено са достатъчни за предотвратяване развитието на аритмии по време на анестезията. Същата доза може да се използва и за контрол на аритмиите, които се развиват по време на анестезия. При необходимост може да бъдат приложени допълнително по 2 mg до достигане на максимално допустимата доза от 10 mg.

Инфаркт на миокарда

Интравенозното приложение на метопролол трябва да се започне в интензивно или в подобно отделение, когато хемодинамичното състояние на пациента е стабилизирано. Терапията трябва да се започне с първоначално прилагане на 5 mg венозно на всеки 2 минути, до максимум 15 mg обща доза, което се определя от артериалното налягане и сърдечната честота.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвз. №	20130290
Разрешение №	BG/MA/MP-92857
Одобрение №	26-09-2018

При систолично налягане под 90 mmHg, сърдечна честота под 40 удара/мин и P-Q интервал > 0,26 секунди, или ако има влошаване с диспнея или поява на студена пот, не следва да се прилагат втора и трета доза метопролол.

Перорална терапия трябва да се започне 15 минути след последната инжекция с доза от 50 mg през 6 часа в продължение на 48 часа. При пациенти, които не могат да понесат пълната интравенозна доза, дозата за вътрешен прием следва да се намали наполовина.

Нарушена бъбречна функция

Обикновено не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Нарушена чернодробна функция

Обикновено не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, страдащи от чернодробна цироза, тъй като метопролол се свързва в ниска степен (5–10%) с плазмените протеини. При пациенти с тежка чернодробна дисфункция обаче може да е необходимо намаляване на дозата.

Пациенти в старческа възраст

Няколко клинични изпитвания показват, че физиологичните промени, свързани с възрастта, имат пренебрежимо малки ефекти върху фармакокинетиката на метопролол. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите в старческа възраст, но внимателното титриране на дозата е важно при всички пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на метопролол при деца не е установена.

Начин на приложение

Интравенозно.

4.3 Противопоказания

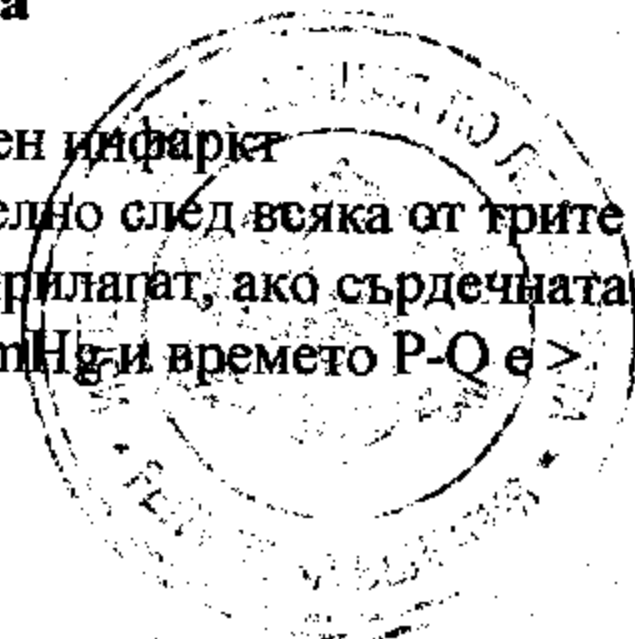
Промерол инжекционен разтвор, както и останалите β -блокери, не трябва да се прилага при пациенти със следните заболявания:

- Свръхчувствителност към активното вещество, други β -блокери или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Хипотензия,
- AV блок втора или трета степен,
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност (белодробен оток, хипоперфузия или хипотензия),
- Пациенти, които получават постоянно или периодично инотропно лечение с β -рецепторни агонисти,
- Брадикардия (< 45 удара/мин),
- Синдром на болния синусов възел,
- Кардиогенен шок,
- Тежко нарушение на периферното артериално кръвообращение,
- Нелекуван феохромоцитом,
- Метаболитна ацидоза.

Метопролол е противопоказан също и при съмнение за остър миокарден инфаркт, усложнен с брадикардия (< 45 удара/мин), сърдечен блок първа степен, систолно артериално налягане < 100 mmHg и/или тежка сърдечна недостатъчност.

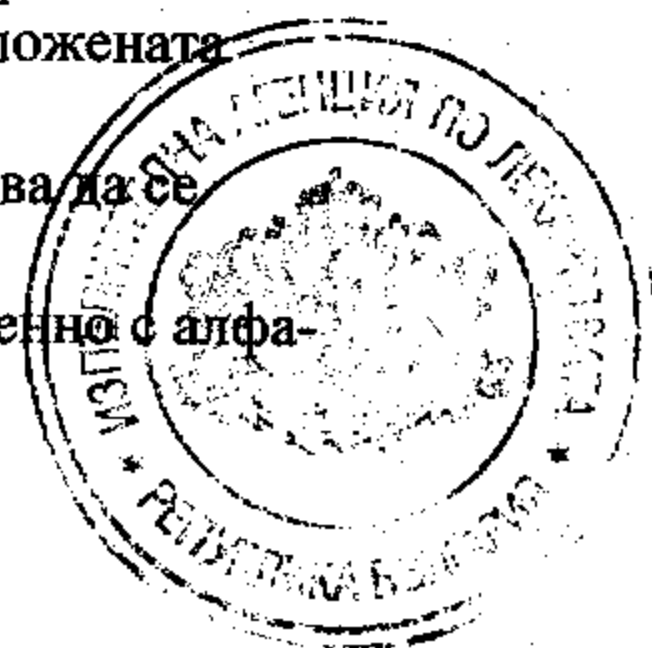
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато се лекуват пациенти със съмнение за или с установен миокарден инфаркт хемодинамичният статус на пациента трябва да се проследява внимателно след всяка от трите интравенозни дози от 5 mg. Втората или третата доза не трябва да се прилага, ако сърдечната честота е < 40 удара/мин, систоличното артериално налягане е < 90 mmHg и времето P-Q е > 0,26 сек или ако има влошаване с диспнея или студено изпотяване.



Метопролол, както другите бета-блокери:

- не трябва да се прекратява рязко приема по време на перорално лечение. Когато е възможно, лечението с метопролол трябва да преустанови постепенно за период от 10–14 дни, като дозите се намаляват до 25 mg дневно през последните 6 дни. По време на преустановяване на лечението пациентите трябва да са под строго наблюдение, особено пациенти с установена исхемична болест на сърцето. Рискът от коронарни събития, включително внезапна смърт, може да се увеличи по време на преустановяване на бета-блокадата.
- преди пациентът да се подложи на операция, анестезиологът трябва да бъде информиран за приема на метопролол. При пациенти, които трябва да претърпят операция, не се препоръчва преустановяване на лечението с бета-блокери. Ако преустановяването на метопролол е желателно, по възможност това трябва да стане най-малко 48 часа преди общата анестезия. Рутинно започване на лечение с висока доза метопролол при пациенти, подложени на некардиологични операции, трябва да се избягва, тъй като е свързано с брадикардия, хипотензия, инсулт и повишена смъртност при болните със сърдечно-съдови рискови фактори. При някои пациенти обаче може да е желателно да се приложи бета-блокери като премедикация. В такива случаи трябва да се избере анестетик с ниска негативна инотропна активност, за да се сведе до минимум риска от миокардна депресия.
- въпреки че е противопоказан при тежки нарушения на периферното артериално кръвообращение (вж. точка 4.3), възможно е да доведе до влошаване и на не толкова тежки нарушения на периферното артериално кръвообращение.
- може да се прилага при пациенти с контролирана сърдечна недостатъчност. При пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност или пациенти, за които е известно, че имат малък сърдечен резерв, трябва също да се има предвид дигитализация и/или терапия с диуретици. Метопролол трябва да се използва предпазливо при пациенти с малък сърдечен резерв.
- може да предизвика поява на усилваща се брадикардия при пациентите. В такива случаи дозата на метопролол трябва да се намали или постепенно да се спре.
- поради негативен ефект върху проводното време, трябва да се прилага с внимание само при пациенти с първа степен сърдечен блок.
- може да увеличи броя и продължителността на пристъпите на стенокардия при пациенти с ангина на Принцметал, поради липса на противопоставяне на алфа-рецепторно медираната вазоконстрикция на коронарните артерии. Метопролол е бета₁-селективен бета-блокери. Следователно, неговата употреба може да се има предвид, въпреки че е необходима изключителна предпазливост.
- може да маскира ранните признаци на остра хипогликемия, особено тахикардията. По време на лечение с метопролол рискът от повлияване на метаболизма на въглехидратите или от маскиране на хипогликемията е по-малък, отколкото при неселективните бета-блокери.
- може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.
- може да засили както чувствителността към алергени, така и тежестта на анафилактичните реакции.
- въпреки че кардиоселективните бета-блокери може да имат по-слабо изразен ефект върху белодробната функция, отколкото неселективните бета-блокери, както при всички бета-блокери, те трябва да се избягват при пациенти с обратимо обструктивно заболяване на дихателните пътища, освен ако няма категорични клинични причини за употребата им. Когато приложението е необходимо, тези пациенти трябва да са под строго наблюдение. При някои пациенти може да е препоръчителна употребата на бета₂-бронходилататор (напр. тербуталин). Може да се наложи повишение на дозата на бета₂-агониста, когато се започва лечение с метопролол.
- на опаковката трябва да има предупреждение "Да се използва предпазливо при пациенти с анамнеза за хрипове, астма или някакви други затруднения в дишането (виж приложената листовка)."
- както при всички бета-блокери, при пациенти с псориазис внимателно трябва да се обмисли приложението на метопролол.
- при пациенти с феохромоцитом метопролол трябва да се прилага едновременно с алфа-блокери.



- при лабилен и инсулин-зависим диабет може да е необходимо коригиране на хипогликемичната терапия.
- при пациенти, лекувани с бета-блокери, не трябва да се прилагат интравенозно калциеви антагонисти от верапамилев тип.
- количеството на Na^+ в лекарственият продукт на доза е в прагова стойност ($< 1 \text{ mmol/доза}$).

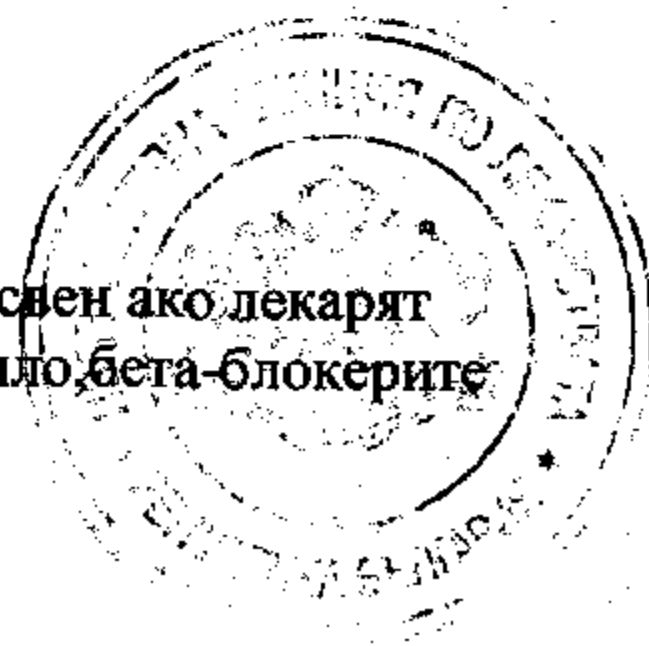
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Метопролол е метаболитен субстрат на цитохром P450 изоензим CYP2D6. Лекарства, които действат като ензим-индуциращи и ензим-инхибиращи вещества, може да повлияят плазменото ниво на метопролол. Ензим-индуциращите средства (напр. рифампицин) може да намалят плазмените концентрации на метопролол, а ензимните инхибитори (напр. циметидин, алкохол и хидралазин) може да увеличат плазмените му концентрации.
- Пациентите, получаващи едновременно лечение със средства, блокиращи симпатиковите ганглии, други бета-блокери (т.е. очни капки), или инхибитори на моноаминооксидазата (MAO), трябва стриктно да се наблюдават.
- Ако трябва да се преустанови едновременното лечение с клонидин, метопролол трябва да се прекъсне няколко дни преди клонидин.
- Повишени негативни инотропни и хронотропни ефекти може да възникнат, когато метопролол се прилага заедно с калциеви антагонисти от верапамилев и дилтиаземов тип. При пациенти, лекувани с бета-блокери, не трябва да се прилагат интравенозно калциеви антагонисти от верапамилев тип.
- Бета-блокерите може да засилят негативния инотропен и дромотропен ефект на антиаритмичните средства (от хинидинов тип и амиодарон).
- Приложението на дигиталисови гликозиди едновременно с бета-блокери може да удължи атрио-вентрикуларното проводно време и да се индуцира брадикардия.
- При пациенти, провеждащи терапия с бета-блокери, инхалаторните анестетици засилват кардиодепресивния ефект.
- Едновременното лечение с индометацин и други лекарства, инхибиращи простагландин синтезата, може да намали антихипертензивния ефект на бета-блокерите.
- Приложението на адреналин (епинефрин) на пациенти на терапия с бета-блокери, може да доведе до повишаване на артериалното налягане и брадикардия, въпреки че това е по-малко вероятно при бета₁-селективни лекарства.
- Метопролол може да антагонизира бета₁-ефектите на симпатомиметичните средства, но може да окаже по-малко влияние върху бронходилататорните ефекти на бета₂-агонистите в обичайните терапевтични дози.
- Метопролол може да наруши елиминирането на лидокаин.
- Както при другите бета-блокери, едновременното приложение с дихидропиридини, напр. нифедипин, може да увеличи риска от хипотензия и може да предизвика сърдечна недостатъчност при пациенти с латентна сърдечна недостатъчност.
- Може да се наложи да се коригира дозата на пероралните антидиабетни средства, както и на инсулин при пациенти, получаващи бета-блокери.
- Тъй като бета-блокерите може да повлияят периферното кръвообращение, трябва да се внимава, когато лекарства с подобна активност, напр. ерготамин, се прилагат едновременно.
- Ефектите върху артериалното налягане на метопролол и други лекарства с антихипертензивен ефект обикновено са адитивни. Трябва да се внимава, когато се комбинира с други антихипертензивни лекарства или лекарства, които може да понижат артериалното налягане, напр. трициклически антидепресанти, барбитурати и фенотиазини. Комбинирането на антихипертензивни лекарства обаче често може да бъде от полза за подобряване на контрола на хипертензията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Метопролол не трябва да се използва по време на бременност или кърмене, освен ако лекарят не счита, че ползата надхвърля евентуалния риск за плода/кърмачето. Като цяло бета-блокерите



понижават перфузията на плацентата, което може да доведе до вътрематочна смърт на плода, аборт и преждевременно раждане. Поради това се препоръчва да се извърши подходящо мониториране при бременни жени, лекувани с Промерол. Както при всички бета-блокери, метопролол може да предизвика нежелани ефекти, особено брадикардия и хипогликемия на плода, новороденото и кърмачето. Има повишен риск от сърдечни и белодробни усложнения при новороденото. Метопролол обаче е бил използван под строго наблюдение при хипертензия, свързана с бременността, след 20-та гестационна седмица. Въпреки че метопролол преминава плацентарната бариера и се открива в кръвта от пълната връв, не се съобщават данни за фетални аномалии.

Кърмене

Кърменето не се препоръчва. Количеството метопролол, погълнато с кърмата, не би трябвало да окаже значими бета-блокиращи ефекти в новороденото, ако майката се лекува с обичайните терапевтични дози.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Промерол оказва слабо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появят замаяване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са докладвани при приложение на метопролол по време на клинични изпитвания или след рутинна употреба:

Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Много редки: гангрена при пациенти с предшестващи тежки периферни циркулаторни нарушения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения.

Психични нарушения

Нечести: депресия, безсъние, кошмари;

Редки: нервност, тревожност;

Много редки: объркване, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване, главоболие;

Нечести: нарушение на концентрацията, сънливост, парестезии;

Много редки: амнезия/влошаване на паметта, нарушения на вкуса.

Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, сухи и/или раздразнени очи, конюнктивит.

Нарушения на ухото и лабиринта

Много редки: шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Чести: брадикардия, сърцебиене;

Нечести: влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност, кардиогенен шок при пациенти с остър миокарден инфаркт*, първа степен сърдечен блок;

Редки: нарушения на сърдечната проводимост, сърдечни аритмии, увеличаване на съществуващ AV блок.



Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония (много рядко със синкоп);

Редки: синдром на Рейно;

Много редки: засилване на съществуващо интермитентно накуцване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: диспнея при усилия;

Нечести: бронхоспазъм;

Редки: ринит.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, коремна болка, диария, запек;

Нечести: повръщане;

Редки: сухота в устата.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив (под формата на псориазиформена уртикария и дистрофични кожни лезии, засилено изпотяване;

Редки: косопад;

Много редки: реакции на фоточувствителност, влошаване на псориазис.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулни спазми;

Много редки: артралгия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: импотентност/полова дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: умора;

Чести: студени ръце и крака;

Нечести: прекордиална болка, оток.

Изследвания

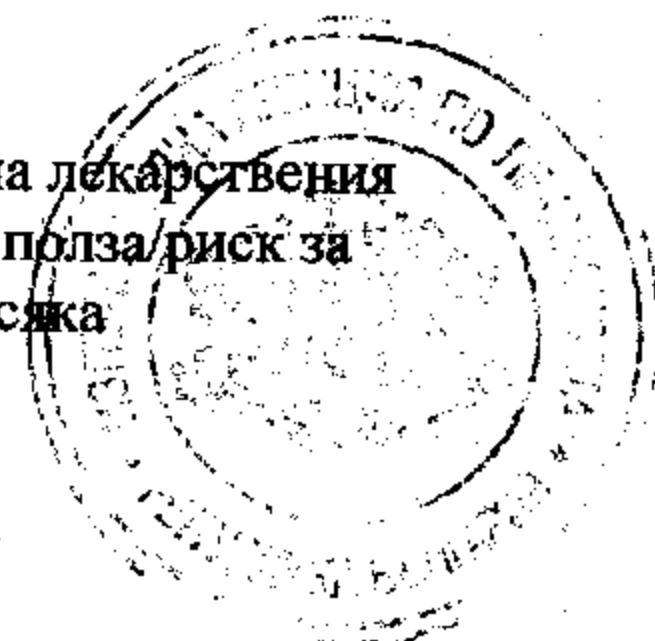
Нечести: наддаване на тегло;

Редки: отклонения в чернодробните функционални тестове, положителни антинуклеарни антитела (несвързани със СЛЕ).

* По-голяма честота от 0,4% в сравнение с плацебо в проучване при 46 000 пациенти с остър миокарден инфаркт, при което честотата на кардиогенен шок е 2,3% в групата на метопролол и 1,9% в групата на плацебо при подгрупата пациенти с нисък индекс на риск от шок. Съответната по-голяма честота при пациентите в клас I на Килип е била 0,7% (метопролол 3,5% и плацебо 2,8%). Индексът на риска от шок се основава на абсолютния риск от шок при всеки отделен пациент, получен от възрастта, пола, времето за забавяне, клас на Килип, кръвното налягане, сърдечната честота, промените в ЕКГ и анамнеза за хипертония. Групата пациенти с нисък индекс на риск от шок отговаря на пациентите, при които метопролол е показан за лечение на остър миокарден инфаркт.

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.: +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране може да включват хипотония, сърдечна недостатъчност, брадикардия и брадиаритмия, нарушения на проводимостта на сърцето, и бронхоспазм.

Лечение

Грижите трябва да се полагат в условия, в които може да осигурят подходяща поддръжка, мониторинг и надзор.

Необходимо е да има на разположение атропин, адреностимулиращи лекарства или пейсмейкър за лечение на брадикардия и нарушения на проводимостта.

Хипотонията, острата сърдечна недостатъчност и шока трябва да се лекуват с подходящо увеличение на плазмения обем, инжектиране на глюкагон (ако е необходимо, последвано от интравенозна инфузия на глюкагон), интравенозно приложение на адреностимулиращи лекарства като добутамин, с добавени α_1 -1 рецепторни агонистични лекарства, ако е налице вазодилатация. Може да се обмисли и интравенозно приложение на Ca^{2+} .

Бронхоспазмът обикновено може да бъде овладян с бронходилататори.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Метопролол е конкурентен бета-адренорецепторен антагонист. Той действа предимно чрез инхибиране на бета-адренорецепторите (като придава известна кардиоселективност), няма вътрешна симпатикомиметична активност (частична агонистична активност) и притежава бета-адренорецепторна блокираща активност, сравнима по мощност с пропранолол.

Фармакодинамични ефекти

Негативният хронотропен ефект върху сърцето е постоянна характеристика на приложението на метопролол. По този начин, сърдечният дебит и систоличното артериално налягане бързо намаляват след болус приложение.

Клинична ефикасност и безопасност

Популацията с намерение за лечение (*"intention to treat"*) в клиничното изпитване COMMIT включва 45 852 пациенти, хоспитализирани до 24 часа от началото на симптомите на подозиран остър миокарден инфаркт със съответните отклонения в ЕКГ (т.е. повишение на ST, ST депресия или ляв бедрен блок). Пациентите са рандомизирани за лечение с метопролол (до 15 mg интравенозно, след това 200 mg перорално) или плацебо и са лекувани до изписването им или до 4 седмици в болница. Двата ко-първостепенни резултати са: (1) съставен показател от смърт, повторен инфаркт или сърдечен арест; и (2) смърт по всякаква причина по време на планирания период на лечение. Нито един от ко-първостепенните резултати не е бил значимо намален от метопролол. Лечението с метопролол обаче е свързано с по-малък брой хора с повторен инфаркт и камерно мъждене, но с повишена честота на кардиогенен шок през първия ден след приемането. Съществува значителен риск при хемодинамично нестабилните пациенти. Има умерена полза при тези, които са стабилни, особено след дни 0-1.

5.2 Фармакокинетични свойства

Биотрансформация

Метопролол се подлага на оксидативен метаболизъм в черния дроб, главно от CYP2D6 изoenзим.

Елиминиране



Метопролол се елиминира предимно чрез чернодробен метаболизъм, като средният елиминационен полуживот е 3,5 часа (граница 1-9 часа). Скоростта на метаболизма варира индивидуално, като при бавните метаболизатори (приблизително 10%) се установяват по-високи плазмени концентрации и по-бавно елиминиране, отколкото при бързите метаболизатори. При всеки индивид обаче плазмените концентрации са стабилни и възпроизводими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничната информация не е включена, тъй като профилът на безопасност на метопролол тартарат е добре установен след много години на клинична употреба (вж. точка 4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

В оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да не се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от безцветно стъкло тип I с вместимост 5 ml, с маркировка за отваряне на ампулата - цветна точка.

10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 или 5 блистера в картонена кутия (10 или 50 ампули в кутия), заедно с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Рег № 20130290

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

02/10/2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

юли 2018

