

*Версия 8, 07/2011*

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PROMEROL 1 mg/ml solution for injection  
ПРОМЕРОЛ 1 mg/ml инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула от 5 ml инжекционен разтвор съдържа активно вещество метопрололов тартрат (*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 тахиаритмии, особено надкамерни тахиаритмии.
- 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.
- За понижаване на 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 понижение 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.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20130290
Разрешение № .....	11-23535/02-10-2013
Одобрение № .....	/



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 цирроза, 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 напреднала 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

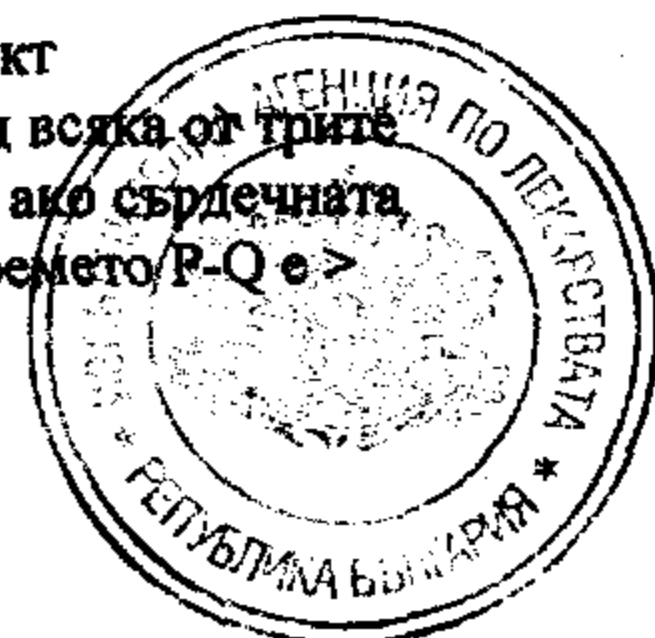
Промерол инжекционен разтвор, както и останалите  $\beta$ -блокери, не трябва да се прилага при пациенти със следните заболявания:

- Свръхчувствителност към активното вещество, други  $\beta$ -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  $\beta$ -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 прилагат, 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 увеличаваща 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 бета<sub>1</sub>-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 бета<sub>2</sub>-бронходилататор (напр. тербуталин). Може да се наложи повишение на дозата на бета<sub>2</sub>-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  $\text{Na}^+$  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 синтетазата, 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 бета<sub>1</sub>-селективни лекарства.
- Метопролол може да антагонизира бета<sub>1</sub>-ефектите на симпатомиметичните средства, но може да окаже по-малко влияние върху бронходилататорните ефекти на бета<sub>2</sub>-агонистите в обичайните терапевтични дози.
- Метопролол може да наруши елиминирането на лидокаин.
- Както при другите бета-блокери, едновременното приложение с дихидропиридинови, 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. Бета-блокерите



понижават перфузията на плацентата, което може да доведе до вътрематочна смърт на плода и раждането на незрели и недоносени деца. 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 пъпната 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**

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**

Нежеланите лекарствени реакции са описани по-долу, класифицирани по органи и системи и по честота. Нежеланите реакции се класифицират по честота по следния начин: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  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).

Възможни нежелани реакции при приложение на метопролол по време на клинични изпитвания или след рутинна употреба:

#### 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 *Raynaud*;

Много редки: гангрена при пациенти с предхождащи тежки нарушения на периферното кръвообращение, 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).

### 4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране може да включват брадикардия, хипотензия, остра сърдечна недостатъчност и бронхоспазъм.

Общото лечение трябва да включва:

Стриктно наблюдение, лечение в интензивно отделение и прилагане на плазма или плазмени заместители за лечение на хипотензията и шока.

Прекомерната брадикардия може да се коригира с атропин 1-2 mg интравенозно и/или сърдечен пейсмейкър. Ако е необходимо, това може да се последва от болус доза глюкагон 10 mg интравенозно. Ако се изисква, това може да се повтори или да се последва от интравенозна инфузия на глюкагон 1-10 mg/час в зависимост от отговора. Ако не се получи отговор към глюкагон или ако няма на разположение глюкагон, може да се приложи бета-адренорецепторен стимулант, напр. добутамин 2,5 до 10 микрограма/кг/минута, чрез интравенозна инфузия.

Поради неговия положителен инотропен ефект, добутамин би могъл да се използва също за лечение на хипотензията и острата сърдечна недостатъчност. Възможно е тези дози да не са достатъчни за обръщане на сърдечните ефекти на бета-блокадата, ако е взета голяма свръхдоза.



Поради това, дозата на добутамин трябва да се увеличи, ако е необходимо, за да се постигне желанят отговор в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Може също да се има предвид и приложение на калциеви йони. Бронхоспазмът обикновено може да се преодолее 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. 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

#### Разпределение

След интравенозно приложение метопролол се разпределя бързо в тъканите (5-10 минути). Плазмените нива при приложение на доза от 5 до 20 mg нарастват линейно в зависимост от дозата. Пикови плазмени нива се достигат след 1,5-2 часа. Плазменият полуживот е приблизително 3-5 часа. Свързването с плазмените протеини е слабо (11-12%).

#### Биотрансформация

Метопролол се подлага на оксидативен метаболизъм в черния дроб, главно от CYP2D6 изоензим. Установени са три основни метаболита, но никой от тях не притежава бета-блокираща активност.

#### 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 метаболитори (приблизително 10%) се установяват по-високи плазмени концентрации и по-бавно елиминиране, отколкото при бързите метаболитори. 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 тартрат 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**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2012

