

Кратка характеристика на продукта

ОДОБРЕНИЕ

ДАТА 11-5248-5251/23.06

096.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МЕТОСТАД 25 mg таблетки с удължено освобождаване
METOSTAD 25 mg prolonged release tablets

МЕТОСТАД 50 mg таблетки с удължено освобождаване
METOSTAD 50 mg prolonged release tablets

МЕТОСТАД 100 mg таблетки с удължено освобождаване
METOSTAD 100 mg prolonged release tablets

МЕТОСТАД 200 mg таблетки с удължено освобождаване
METOSTAD 200 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа:

- 23,75 mg метопрололов сукцинат съответстващ на 25 mg метопрололов тартарат
- 47,5 mg метопрололов сукцинат съответстващ на 50 mg метопрололов тартарат
- 95 mg метопрололов сукцинат съответстващ на 100 mg метопрололов тартарат
- 190 mg метопрололов сукцинат съответстващ на 200 mg метопрололов тартарат

За пълния списък с помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

МЕТОСТАД 25 mg таблетки с удължено освобождаване са бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, прибл. 9 mm x 5 mm с делителна черта от двете страни.

МЕТОСТАД 50 mg таблетки с удължено освобождаване са бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, прибл. 11 mm x 6 mm с делителна черта от двете страни.

МЕТОСТАД 100 mg таблетки с удължено освобождаване са бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, прибл. 16 mm x 8 mm с делителна черта от двете страни.

МЕТОСТАД 200 mg таблетки с удължено освобождаване са бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, прибл. 19 mm x 10 mm с делителна черта от двете страни.

Таблетките могат да бъдат разделяни на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Артериална хипертония.
- Ишемична болест на сърцето.
- Сърдечна аритмия, включваща по-специално надкамерна тахикардия.
- Профилактика на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови инциденти и повторен инфаркт след острата фаза на инфаркт на миокарда.
- Сърцебиене дължащо се на функционални сърдечни нарушения
- Профилактика на мигрена.
- В комбинираното лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV функционален клас, левокамерна изтласкваща фракция < 40 %) в комбинация с друго лечение на сърдечната недостатъчност (виж точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките МЕТОСТАД с удължено освобождаване са предназначени за прием веднъж дневно. За предпочитане е да се приемат сутрин по време на закуска. Таблетките с удължено

освобождаване трябва да се приемат цели или разделени на половини. Не трябва да се дъвчат или стриват. Те трябва да се приемат с вода (най-малко половин чаша).

Дозата може да бъде определена в съответствие с указанията представени по-долу:

Артериална хипертония

Препоръчителната доза при пациенти с лека до умерена хипертония е 47,5 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 50 mg метопрололов тартарат) дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 95-190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 100-200 mg метопрололов тартарат) дневно или да се комбинира с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Исхемична болест на сърцето

95-190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 100-200 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно. При необходимост в лечението могат да бъдат включени и други лекарства за лечение на атеросклероза.

Сърдечна аритмия

95-190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 100-200 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно.

Профилактика след прекаран инфаркт на миокарда

190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 200 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно.

Сърцебиене, дължащо се на функционални сърдечни нарушения

95 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 100 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена до 190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 200 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно.

Профилактика на мигрена

95-190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 100-200 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно.

Стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност

Дозата метопрололов сукцинат трябва да се определя индивидуално при пациенти със стабилна симптоматична сърдечна недостатъчност, при които се прилага успоредно друго лечение на сърдечна недостатъчност. Препоръчителната начална доза за пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, NYHA функционален клас III-IV е 11,88 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 12,5 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно през първата седмица. През втората седмица е възможно дозата да бъде повишена до 23,75 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 25 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно.

Препоръчителната начална доза за пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност NYHA функционален клас II е 23,75 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 25 mg метопрололов тартарат) веднъж дневно през първите две седмици. Препоръчително е след това дозата да се увеличи двойно. Дозата трябва да бъде повишавана всяка втора седмица до 190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 200 mg метопрололов тартарат) дневно или докато бъде достигната максимално поносимата доза. При продължително лечение, планираната доза трябва да бъде фиксирана на 190 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 200 mg метопрололов тартарат) дневно или докато бъде достигната максимално поносимата доза. Препоръчително е лекуващият лекар да е запознат с лечението на симптомите на стабилната симптоматична сърдечна недостатъчност. След всяко повишаване на дозата, състоянието на пациента трябва да се наблюдава внимателно. Ако кръвното налягане се понижи, може да се наложи да бъде редуциран приема на съпътстващото лекарство. Не е задължително понижаването на кръвното налягане да е пречка за продължителната употреба на метопролол, но в такъв случай дозировката трябва да бъде редуцирана докато състоянието на пациента бъде стабилизирано.

Нарушена бъбречна функция

Не е необходимо коригиране на дозата.

Нарушена чернодробна функция

При пациенти с остра чернодробна недостатъчност, например пациенти с портокавален шънт, дозата трябва да бъде понижена (виж точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Пациенти в старческа възраст

Няма достатъчно информация за приложението на това лекарство при пациенти на възраст над 80 години. Трябва да се вземат необходимите, специални предпазни мерки, когато се повишава дозата.

Деца и юноши

Опитът в лечението на деца и юноши с МЕТОСТАД таблетки с удължено освобождаване е ограничен.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метопрололов сукцинат, други бета-блокери или към едно или повече от помощните вещества на този лекарствен продукт.
- Атриовентрикуларен блок II или III степен.
- Некомпенсирана сърдечна недостатъчност (белодробна едема, хипоперфузия или хипотония) и продължителна или неравномерна инотропна терапия, действаща чрез агонизъм на бета-рецепторите.
- Доказана и клинично значима синусова брадикардия (сърдечна честота < 50 удара/минута).
- Синдром на болния синусов възел.
- Кардиогенен шок.
- Тежка периферна артериална болест.
- Хипотония (систола под 90 mm Hg).
- Метаболитна ацидоза.
- Тежка форма на бронхиална астма или хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).
- Нелекувана феохромоцитома (вж. също т.4.4)
- Едновременен прием на MAO инхибитори (с изключение на MAO-B инхибиторите) (вж. също т.4.5).

МЕТОСТАД не трябва да се прилага при пациенти със съмнение за остър инфаркт на миокарда и ако сърдечната честота е < 45 удара/минута, PQ интервал > 0,24 секунди или систолично кръвно налягане < 100 mmHg.

В допълнение, МЕТОСТАД е противопоказан при пациенти със сърдечна недостатъчност и продължителна хипотония (кръвно

налягане < 100 mmHg) (препоръчва се да се измери кръвното налягане преди започване на лечението).

Едновременно интравенозно приложение на калциеви антагонисти от верапамилон или дилтиаземон тип или други антиаритмични средства (като дизопирамид) е противопоказно (освен при условия на интензивна грижа) (вж. също т.4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с бронхиална астма, бета-блокери трябва да бъдат прилагани внимателно. Ако астматик употребява β_2 -рецепторен агонист (под формата на таблетки или инхалаторно), при започване на лечение с МЕТОСТАД дозата на приемания β_2 -агонист трябва да бъде контролирана и повишена, ако е необходимо. Таблетките МЕТОСТАД с удължено освобождаване оказват влияние на β_2 рецепторите в по-малка степен, отколкото конвенционалните таблетни форми на β_1 селективните бета-блокери.

МЕТОСТАД може да намали ефекта от лечението на диабет и да маскира симптомите на хипогликемия. Рискът от нарушения на въглехидратния метаболизъм или маскиране на хипогликемия е по-малък, при употребата на таблетките МЕТОСТАД с удължено освобождаване, отколкото при употребата на конвенционалните таблетни форми на β_1 селективните бета-блокери и значително по-малък при употребата на неселективни бета-блокери.

В редки случаи може да се утежни съществуващо нарушение на AV проводимостта при лечение с МЕТОСТАД (евентуално с достигане до атриовентрикуларен блок).

МЕТОСТАД може да усилва симптомите на циркулаторни смущения на периферните артерии, което се дължи на неговия антихипертензивен ефект.

Когато се предписва МЕТОСТАД на пациенти с феохромоцитом (вж. т. 4.3), преди започване и по време на лечението трябва да бъде приеман алфа блокер.

Лечението с МЕТОСТАД може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Преди оперативна интервенция анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациента приема бета-блокери. Не се препоръчва да се спира лечението с бета-блокери при пациенти подлежащи на оперативно лечение.

Лечението с бета-блокери не трябва да се прекратява внезапно. Всяко спиране на приема, ако е възможно, трябва да става постепенно в продължение на поне две седмици, през които дозата трябва да се намалява наполовина, с всяка стъпка, до достигане на най-ниската възможна доза, която е половин таблетка с удължено освобождаване, съдържаща 23,75 mg метопрололов сукцинат, т.е 11,875 mg метопрололов сукцинат (еквивалентен на 12,5 mg метопрололов тартарат). Последната доза трябва да се приема поне четири дни преди напълното спиране на лечението. Ако пациентът получи някакви симптоми се препоръчва дозата да бъде редуцирана по-бавно. Внезапното спиране на лечението с бета-блокери може да влоши хронична сърдечна недостатъчност и да повиши риска от инфаркт на миокарда и внезапна смърт.

Като другите бета-блокери, МЕТОСТАД може също да повиши чувствителността към алергените и да усложни лечението на анафилактична реакция. Лечението с адреналин не винаги дава желаният терапевтичен ефект при пациенти приемащи бета-блокери (виж също точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Лечението с бета-блокери може да предизвика или да влоши вече съществуващ псориазис.

При пациенти с ангина на Принцметал β_1 селективните бета-блокери трябва да бъдат използвани внимателно.

Досега няма достатъчно информация за приложението на МЕТОСТАД при пациенти със сърдечна недостатъчност в съчетание със следните фактори:

- Нестабилна сърдечна недостатъчност (IV функционален клас по NYHA).
- Остър инфаркт на миокарда или нестабилна стенокардия през предхождащите 28 дни.
- Нарушена бъбречна функция.
- Нарушена чернодробна функция.

- Пациенти на възраст над 80 години.
- Пациенти на възраст под 40 години.
- Хемодинамични значими клапни нарушения.
- Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия.
- По време или след сърдечна оперативна интервенция в рамките на четири месеца преди лечението с метопрололов сукцинат.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия:

Състоянието на пациента трябва да се наблюдава внимателно, ако ганглиоблокери се прилагат едновременно с други бета-блокери (напр. капки за очи) или MAO инхибитори (вж. също т.4.3).

Ако едновременно лечение с клонидин ще бъде прекратено, спирането на лечението с бета-блокера трябва да стане няколко дни преди това.

Ако МЕТОСТАД бъде прилаган едновременно с калциеви антагонисти от верапамиллов или дилтиаземов тип или с антиаритмични лекарства, пациентът трябва да бъде наблюдаван за всяка форма на негативен инотропен и хронотропен ефект. Калциевите антагонисти от верапамиллов тип не трябва да се прилагат интравенозно на пациенти приемащи бета-блокери (вж. също т.4.3.).

Антиаритмични лекарства клас I: Антиаритмичните лекарства клас I и бета-блокерите имат адитивен негативен инотропен ефект, което може да доведе до сериозни странични хемодинамични ефекти при пациенти с намалена левокамерна функция. Тази комбинация трябва да се избягва и при синдрома на болния синусов възел и при патологични нарушения на AV проводимостта. Това взаимодействие е най-добре документирано за дизопирамид (вж. също т.4.3.).

При пациенти приемащи бета-блокери, инхалирането на анестетици може да засили понижаващия сърдечната честота ефект на бета-блокерите.

Едновременното приложение на лекарства понижаваци кръвното налягане и МЕТОСТАД може да засили техния ефект.

Едновременното приложение на МЕТОСТАД и норадреналин, адреналин или други симпатикомиметици може да доведе до значително повишаване на кръвното налягане.

Може да настъпи изразено забавяне на сърдечната честота и намаляване на сърдечната проводимост, при едновременно лечение с МЕТОСТАД и резерпин, алфа-метилдопа, клонидин, гуанфацин и сърдечни гликозиди.

Едновременното лечение с други бета адренергични антагонисти (например тимолол – капки за очи) трябва да става под пряко медицинско наблюдение.

МЕТОСТАД може да облекчи симптомите на хипогликемия, по специално тахикардията. Бета-рецепторните блокери могат да потиснат освобождаването на инсулин при пациенти с диабет II тип. Кръвната захар трябва да се определя редовно и антидиабетното лечение (инсулин и перорални антидиабетни лекарства) трябва да бъде коригирано по съответния начин.

Едновременното приложение на индометацин или други инхибитори на простагландиновия синтез на може да намали антихипертензивния ефект на бета-блокери.

Трябва да се има предвид, че когато при определени обстоятелства, бъде предписан адреналин на пациент приемащ бета-блокери, ефекта на кардиоселективните бета-блокери върху регулирането на кръвното налягане е значително по-малък от този на неселективните бета-блокери.

Ефектът на адреналина при лечение на анафилактични реакции може да бъде отслабен при пациенти, приемащи бета-блокери (виж също т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Фармакокинетични взаимодействия:

Ензим-индуциращите или инхибиращи лекарства могат да окажат влияние върху плазмените концентрации на метопролол. Рифампицин понижава плазмените концентрации на метопролол, докато циметидин, етанол и хидралазин могат да повишат плазмените му концентрации. Метаболизмът на МЕТОСТАД се осъществява главно, но не само, посредством чернодробния ензим цитохром CYP2D6 (виж също т. 5.2). Инхибитори на CYP 2D6, например селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) като пароксетин, флуоксетин и сертралин, дифенхидрамин, хидроксихлороквин, целекоксиб, тербинафин, невролептици(напр. хлорпромазин, трифлупромазин, хлорпротиксен), а също и пропafenон могат да повишат плазмените концентрации на метопролол.

Има съобщения за инхибиране на CYP2D6 за амиодарон и хинидин (антиаритмични лекарства).

МЕТОСТАД може да намали клирънса на други лекарства (напр. лидокаин).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Поради липсата на добре контролирани проучвания за приложението на метопролол по време на бременност, МЕТОСТАД може да се приема по време на бременност само ако очакваната полза за майката надвишава възможния риск за плода.

Бета-блокери намаляват плацентната перфузия, което може да доведе до смърт на фетуса и преждевременно раждане. Наблюдавано е забавяне на интраутеринния растеж при продължително лекувани бременни жени с лека до умерена хипертония. Бета-блокери могат да предизвикат забавяне на раждането и брадикардия при зародиша и новороденото. Има съобщения за хипогликемия, хипотония, повишена билирубинемия или инхибиран отговор на аноксия при новороденото. Лечението с метопролол трябва да бъде преустановено 48-72 часа преди очакваното раждане. Ако това е невъзможно, новороденото трябва да бъде наблюдавано 48-72 часа след раждането за нежелани реакции, вследствие на употребата на бета-блокери (например сърдечни и белодробни усложнения).

Няма данни от изследванията при животни за потенциален тератогенен ефект на бета-блокери, но те намаляват кръвния поток в пъпната връв, предизвикват забавяне на растежа, намаляват осификацията и повишават риска от фетална и постнатална смърт.

Кърмене

Концентрацията на метопролол в кърмата е приблизително три пъти по-висока, отколкото в плазмата на майката. Въпреки че рискът от нежелани реакции при кърмачето, след прилагането на терапевтични дози от това лекарство е малък (освен при индивиди с понижен метаболитен капацитет), то трябва да бъде наблюдавано за признаци на бета блокада.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

МЕТОСТАД повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да обърнат внимание на това как метопролол им повлиява преди да шофират или да работят с машини, тъй като са възможни нежелани реакции като замаяване или умора по време на лечението с това лекарство. Тези нежелани реакции могат да бъдат засилени, при едновременната употреба на лекарството с алкохол или промяна на терапията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции изброени по-долу са докладвани като нежелани реакции по време на клинични проучвания или от употреба в клиничната практика, най-често при употребата на конвенционални таблетки с метопрололов тартарат. В много от случаите причинната връзка с употребата не може да бъде потвърдена.

Нежеланите реакции са изброени по-долу, по системно-органи класове и честота съгласно MedDRa дефинирана, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); 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: Наддаване на тегло

Психични нарушения

Нечести: Депресия, нарушена концентрация, сомнолентност или безсъние, кошмари

Редки: Нервност, тревожност

Много редки: Амнезия/ нарушена памет, объркване, халюцинации, промени на настроението

Нарушения на нервната система

Чести: Замаяност, главоболие

Нечести: Парестезия

Нарушения на очите

Редки: Нарушения на зрението, сухота или дразнене в очите, конюнктивит

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: Тинитус, проблеми със слуха

Сърдечни нарушения:

Чести: Брадикардия, ортостатични нарушения (много рядко до синкоп), сърцебиене

Редки: Временно утежняване на симптомите на сърдечна недостатъчност, AV блок първа степен, предсърдна болка

Много редки: Функционални сърдечни нарушения, аритмия, нарушения в проводимостта

Съдови нарушения

Много чести: Значително понижение на кръвното налягане и ортостатична хипотония, много рядко до синкоп

Чести: Студени крайници

Много редки: Некроза при пациенти с придобити тежки периферни съдови нарушения, утежняване на клаудикацио интермитенс или синдром на Рейно

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Диспнея при физическо усилие

Нечести: Бронхоспазъм

Редки: Ринит

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, епигастрална болка, диария, запек

Нечести: Повръщане

Редки: Сухост в устата

Много редки: Нарушения във вкуса

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Абнормални чернодробни функционални тестове

Много редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив (псориазиформена уртикария и кожни лезии индуцирани от дистрофия), засилено изпотяване

Редки: Косопад

Много редки: Фоточувствителност, влошен псориазис, изява на нови псориазис-подобни промени на кожата

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 сексуални смущения, индурацио пенис пластика (болест на Пейрони)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Отпадналост

Нечести: Оток

4.9 Предозиране

Симптоми:

Предозирането с метопролол може да предизвика тежка хипотония, синусова брадикардия, атриовентрикуларен блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, бронхоспазъм, загуба на съзнание (дори кома), гадене, повръщане или цианоза.

Едновременен прием на алкохол, антихипертензивни лекарствени продукти, хинидин или барбитурати могат да влошат състоянието на пациента.

Първите симптоми на предозиране могат да се наблюдават от 20 минути до 2 часа след приема на лекарството.

Терапия:

Ако е необходимо, може да се направи стомашна промивка с активен въглен. В случай на тежка хипотония, брадикардия или повишен риск

от сърдечна недостатъчност, на пациента трябва да бъде прилаган интравенозно β_1 агонист (например преналтерол) на интервали от 2-5 минути или да бъде направена продължителна инфузия до постигане на желания ефект. Като заместител на селективния β_1 агонист може да бъде приложен допамин. Атропин сулфат (0,5 – 2,0 mg интравенозно) за блокиране на нервус вагус.

Ако желаният ефект не бъде постигнат, могат да бъдат използвани други симпатикомиметични лекарства, например добутамин или норадреналин.

Също така, на пациента може да бъде приложен 1-10 mg глюкагон. Може да се наложи използването на кардиостимулатор). За предотвратяване на бронхоспазъм може да бъде приложен интравенозно β_2 агонист.

Забележка! Необходимите дози за овладяване на предозиране са много по-високи от обичайните терапевтични дози тъй като бета-блокерт е блокирал бета рецепторите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокиращи агенти, селективни.

АТС код: С 07 АВ 02

Метопролол е β_1 -селективен блокер, т.е. той действа на β_1 -рецепторите на сърцето в много по-малки дози от тези, които са необходими за блокиране на β_2 -рецепторите.

МЕТОСТАД има незначителен мембраностабилизиращ ефект и няма агонистичен ефект.

Стимулацията на катехоламините (които се освобождават при физически и умствен стрес) се намалява или потиска от метопролол. МЕТОСТАД намалява тахикардията, ускореният пулс и сърдечния дебит, предизвикани от катехоламините, и понижава кръвното налягане.

Плазмените концентрации и ефекта (β_1 -блокиращ) на таблетките с удължено освобождаване, съдържащи метопрололов сукцинат, са равномерно разпределени по време на целия ден, отколкото тези постигнати с конвенционалните таблетки на β_1 -селективни блокери.

Тъй като плазмените концентрации са стабилни, клиничната β_1 -селективност е по-добра в сравнение с тази постигната с конвенционалните таблетки съдържащи β_1 -селективни блокери.

Рискът от нежелани реакции, свързан с максималните концентрации, е също минимален (брадикардия или слабост в крайниците).

Ако е необходимо, метопролол може да бъде приложен едновременно с β_2 -агонист при пациенти със симптоми на обструктивна белодробна болест.

Ефект при хронична сърдечна недостатъчност:

MERIT-HF проучване за преживяемостта сравняващо 3 991 пациента със сърдечна недостатъчност (NYHA II-IV функционален клас) и изтласкваща фракция ($\leq 40\%$), при които метопролол е комбиниран със стандартното лечение на сърдечна недостатъчност (т.е. диуретици, АСЕ-инхибитори или хидралазин, ако пациентите не са толерантни към АСЕ-инхибитори, нитрати с удължено действие или ангиотензин-II рецепторни антагонисти и, ако е необходимо, сърдечни гликозиди), показва намаляване на общата смъртност с 34% ($p= 0,0062$ (коригирана); $p= 0,00009$ (минимална)). Смъртността (независимо от причината) в групата приемаща метопролол е била 145 (7,2% при пациенти лекувани с метопролол една година) срещу 217 (11,0%) в плацебо групата, с относителен риск 0,66% [95% CI 0,53-0,81].

Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение:

Метопролол се абсорбира напълно след перорален прием. Благодарение на изразения ефект на първо преминаване през черния дроб, системната бионаличност на метопролол след еднократна перорална доза е приблизително 50%. Бионаличността на таблетките с удължено освобождаване е приблизително с 20-30% по-ниска от тази на конвенционалните таблетки, но това няма значим клиничен ефект, тъй като стойностите под кривата плазмена концентрация време (AUC) са същите, като при конвенционалните

таблетки. Само малка част от метопролол (прибл. 5-10%) се свързва с плазмените протеини.

Всяка таблетка с удължено освобождаване, съдържаща метопрололов сукцинат, се състои от голям брой гранули, съдържащи метопрололов сукцинат, с контролирано освобождаване. Всяка гранула е обвита в полимерна мембрана, която контролираща скоростта на освобождаване на метопролол.

Таблетката с удължено освобождаване се разпада бързо при контакт с течност и гранулите с контролирано освобождаване се разпределят в стомашно-чревния тракт, където освобождават активното вещество в продължение на 20 часа. Времето на полуживот на метопролол е средно 3,5 часа (вж. т. биотрансформация и елиминиране). След прием на еднократна дневна доза, максималните плазмени концентрации на метопролол достигат приблизително два пъти базовите стойности.

Биотрансформация и елиминиране:

Метаболизмът на метопролол се осъществява чрез оксидация в черния дроб. Установени са три основни метаболита, от които нито един не притежава бета-блокиращ ефект с клинично значение.

Метаболизмът на метопролол се осъществява главно но не само, от чернодробния ензим цитохром (CYP) 2D6. Заради полиморфизма на CYP 2D6 гена, плазмените нива на метопролол варират при отделните индивиди. Бавните метаболитатори с намален метаболитен капацитет (приблизително 7-8%) показват високи плазмени концентрации и бавно елиминиране в сравнение с бързите метаболитатори, притежаващи нормален метаболитен капацитет. Въпреки това, плазмените концентрации са стабилни и повторими при отделните индивиди.

Повече от 95% от пероралната доза се отделя с урината. Около 5% от приетата доза се екскретира в урината непроменена, като в отделни случаи може да достигне до 30%. Времето на полуелиминиране на метопролол е средно 3,5 часа (от 1 до 9 часа). Тоталният плазмен клирънс е приблизително 1 L/min.

Няма значителна разлика във фармакокинетиката при пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите хора. Системната бионаличност и елиминирането на метопролол остават непроменени при пациенти с увредена бъбречна функция. Въпреки това, елиминирането на метаболитите е по-бавно от нормалното. Значително натрупване на метаболити е наблюдавано при пациенти със скорост на гломерулна филтрация по-малко от 5 mL/min. Натрупването на метаболити не потенцира бета-блокиращото действие на метопролол.

При пациенти с чернодробна цироза бионаличността на метопролол може да се повиши и общият клирънс да се понижи. Все пак това има клинично значение само при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или с портокавален шънт. При пациенти с портокавален шънт, общият клирънс е приблизително 0,3 mL/min и AUC стойностите са приблизително шест пъти по-високи от тези измерени при здрави доброволци.

Предклинични данни за безопасност

Няма други значими предклинични данни, освен вече изброените в другите точки на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Метилцелулоза
Царевично нишесте
Глицерол
Етилцелулоза
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилметилцелулоза
Макроголов стеарат
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от ПВХ/ПЕ/ПВДХ/Ал.

МЕТОСТАД 25 mg

Опаковки с 28, 30, 50 и 100 таблетки с удължено освобождаване.

МЕТОСТАД 50 mg, 100 mg, 200 mg

Опаковки с 28, 30, 50, 56 и 100 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D 61118 Bad Vilbel, Германия
Tel: 0049 6101 603-0
Fax: 0049 6101 603-259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА **Юни 2009**