

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- МЕПИНТО 47,5 mg таблети со модифицирано ослободување
- МЕПИНТО 95 mg таблети со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Мепинто 47,5 mg

Една таблета со продолжено ослободување содржи 47,5 mg метопролол сукцинат.

Експциент(и) со познат ефект: сахароза, глюкоза и 7,11 mg лактоза како лактоза монохидрат.

Мепинто 95 mg

Една таблета со продолжено ослободување содржи 95 mg метопролол сукцинат.

Експциент(и) со познат ефект: сахароза, глюкоза и 7,11 mg лактоза како лактоза монохидрат.

За комплетната листа на експциенци видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Мепинто 47,5 mg таблети со модифицирано ослободување

Бела обложена таблета, со разделна линија од двете страни. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

Мепинто 95 mg таблети со модифицирано ослободување

Светло жолта таблета, со разделна линија од двете страни. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Хипертензија;
- Ангина пекторис;
- Срцеви аритмии, а особено суправентрикуларна тахикардија;
- Профилактски третман на превенција на кардијална смрт и повторни инфаркти по акутна фаза на миокарден инфаркт;
- Палпитации поради функционални срцеви нарушувања;
- Профилакса на мигрена;



- Стабилна симптоматска срцева инсуфициенција (NYHA II-IV, лево вентрикуларна ејекциона фракција < 40%), комбинирана со други терапии за срцева инсуфициенција (видете дел 5.1. Фармакодинамски карактеристики).

Деца и адолесценти на возраст од 6-18 години:

- Третман на хипертензија.

4.2 **ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА**

Мепинто таблетите со модифицирано ослободување се земаат еднаш на ден, најдобро наутро за време на оброк. Таблетите со модифицирано ослободување треба да се проголтаат цели или да се поделат, меѓутоа, без џвакање или нивно дробење. Таблетите треба да се земат со вода (најмалку со половина чаша вода).

Дозата треба да се прилагоди согласно следните водичи:

Хипертензија

47,5 mg метопролол сукцинат (што одговара на 50 mg метопролол тартарат) еднаш на ден за пациентите со блага до умерена хипертензија. Ако е потребно, дозата може да се зголеми до 95-190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 100-200 mg метопролол тартарат) на ден, или да се додаде друг антихипертензивен лек.

Ангина пекторис

95-190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 100-200 mg метопролол тартарат) еднаш на ден. Доколку е неопходно, може да се додадат и други лекови на терапевскиот режим за третман на артериосклероза.

Срцеви аритмии

95-190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 100-200 mg метопролол тартарат) еднаш на ден.

Профилактичка терапија по миокарден инфаркт

190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 200 mg метопролол тартарат) еднаш на ден.

Палпитации поради функционални срцеви нарушувања

95 mg метопролол сукцинат (што одговара на 100 mg метопролол тартарат) еднаш на ден. Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до 190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 200 mg метопролол тартарат).

Профилактика на мигрена

95-190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 100-200 mg метопролол тартарат) еднаш на ден.

Стабилна симптоматска срцева инсуфициенција

Дозата на метопролол сукцинат е индивидуална кај пациенти со стабилна симптоматска срцева инсуфициенција, контролирана со друга терапија за срцева инсуфициенција. Препорачаната почетна доза за NYHA III-IV



пациентите е 11,88 mg метопролол сукцинат (што одговара на 12,5 mg метопролол тартарат) еднаш на ден во текот на првата недела. Дозата може да се зголеми до 23,75 mg метопролол сукцинат (што одговара на 25 mg метопролол тартарат) во текот на втората недела.

Препорачаната почетна доза за NYHA II пациентите е 23,75 mg метопролол сукцинат (што одговара на 25 mg метопролол тартарат) еднаш на ден во текот на првите две недели. Дуплирање на дозата е препорачливо после првите две недели. Дозата се зголемува секоја втора недела до 190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 200 mg метопролол тартарат) на ден или до максималната толерирана доза. При долготраен третман, таргет дозата треба да биде прилагодена на 190 mg метопролол сукцинат (што одговара на 200 mg метопролол тартарат) на ден или до максималната толерирана доза. Препорачливо е лекарот да биде со искуство во третманот на стабилна симптоматска срцева инсуфициенција. После секое зголемување на дозата, состојбата на пациентот треба внимателно да се контролира. Доколку дојде до паѓање на крвниот притисок, може да биде потребно намалување на дозата на другата пропратна терапија. Паѓањето на крвниот притисок не мора да претставува пречка за долготрајна употреба на метопролол, но дозата треба да се намали се до воспоставување на стабилна состојба на пациентот.

Оштетена бубрежна функција

Нема спроведени студии кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција и оштетена бубрежна функција. Поради тоа, кај овие пациенти зголемувањето на дозата треба да се изврши со особено внимание.

Оштетена функција на црниот дроб

Кај пациенти со тешки оштетувања на функцијата на црниот дроб, елиминацијата на метопролол сукцинат е намалена, при што во некои случаи може да биде неопходно намалување на дозата. Нема спроведени студии кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција и оштетена функција на црниот дроб. Поради тоа, кај овие пациенти зголемувањето на дозата треба да се изврши со особено внимание.

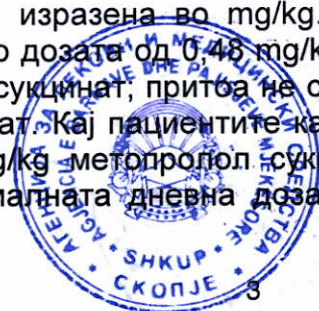
Постари пациенти

Нема спроведени студии кај пациенти над 80 години. Дозата треба да се зголемува со посебна претпазливост.

Деца и адолесценти

Хипертензија

Препорачаната почетна доза кај хипертензивни пациенти на возраст над 6 години е 0,48 mg/kg метопролол сукцинат еднаш на ден. Финалната администрирана доза изразена во милиграми треба да биде приближна на пресметаната доза изразена во mg/kg. Кај пациентите кај кои нема да се постигне одговор со дозата од 0,48 mg/kg, дозата може да се зголеми на 0,95 mg/kg метопролол сукцинат, притоа не смее да се надмине дозата од 47,5 mg метопролол сукцинат. Кај пациентите кај кои нема да се постигне одговор со дозата од 0,95 mg/kg метопролол сукцинат, дозата понатаму може да се зголеми до максималната дневна доза од 1,9 mg/kg метопролол сукцинат.



Дозите повисоки од 190 mg метопролол сукцинат еднаш на ден не се испитувани кај деца и адолесценти.

Ефикасноста и безбедноста кај деца на возраст под 6 години не е испитувана. Поради тоа, метопролол не се препорачува кај оваа возрастна група.

Промена на дозата и прекинување на терапијата

Прекилот на терапијата и промените на дозата треба да бидат извршени само по консултација со лекар. Лекарот треба да го одреди времетраењето на терапијата.

Доколку терапијата со Мепинто треба да биде прекината по подолг период на употреба (особено кај пациенти со срцева инсуфициенција, коронарна срцева болест или миокарден инфаркт), прекилот треба да се изврши постепено во период од најмалку две недели, при што дозата треба да се намалува за половина, се до постигнување на најниската доза. Последната доза треба да се зема најмалку четири дена пред да се прекине со употребата на лекот. Во случај на појава на непријатност, намалувањето на дозата треба да се изврши поспоро. Нагло прекинување на терапијата може да доведе до влошување на срцевата инсуфициенција со зголемен ризик од ненадејна кардијална смрт или кардијална исхемија со влошување на ангина пекторис или миокарден инфаркт или повторна хипертензија.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Метопролол не смее да се користи во случај на:

- позната преосетливост кон метопролол и слични деривати, или кон било која друга составна компонента на лекот наведена во делот 6.1; преосетливост кон други бета блокатори (може да дојде до вкрстена сензитивност помеѓу бета блокаторите);
- AV-блок од втор и трет степен;
- нетретирана срцева инсуфициенција (белодробен едем, нарушен проток на крв или хипотензија), продолжен или интермитентен третман со зголемена миокардна контрактилност (бета-рецепторен агонизам);
- манифестна и клинички сигнификантна синус брадикардија (срцев ритам во мирување <50 отчукувања/минута пред почеток на терапијата);
- синдром на болен синус, освен кај пациенти со постојан пејсмејкер;
- кардиоген шок;
- синоатријален блок од висок степен;
- тешко нарушување во периферната артериска циркулација;
- хипотензија (систолен крвен притисок < 90 mmHg);
- метаболна ацидоза;
- тешка бронхијална астма или хронична опструктивна белодробна болест;
- истовремена употреба на MAO-инхибитори (освен MAO-B-инхибитори).

Метопролол сукцинат е контраиндициран кај пациенти со хронична срцева инсуфициенција со:

- нестабилна, декомпензирана срцева инсуфициенција (едем на белите дробови, хипоперфузија или хипотензија);
- континуирана или повремени терапија со бета-симпатомиметици со позитивно инотропно дејство;



- пулс во мирување < 68 отчукувања/минута пред почетокот на третманот;
- повторлив пад на крвниот притисок, под 100 mmHg (потребно е повторено мерење пред почеток на терапијата).

Истовремената интравенска администрација на калциумови антагонисти од типот на верапамил или дилтиазем или други антиаритмици (како што е дисопирамид) е контраиндицирана (исклучок: единиците за интензивна нега).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Посебно внимание треба да се обрне кај:

- пациенти со AV блок од прв степен, бидејќи може да настане влошување кое може да доведе до целосен AV блок;
- пациенти со дијабетес кои имаат флукуации во нивоата на глукоза во крвта и строга диета;
- пациенти со хормон-продуцирачки тумори во адреналната срцевина (феохромцитом, потребна е претходна и истовремена терапија со алфа блокатор);
- пациенти со тешко нарушена функција на црниот дроб (видете дел 4.2).

Кај пациентите со акутен миокарден инфаркт, постои зголемен ризик од кардиоген шок. Бидејќи хемодинамиски нестабилните пациенти се особено засегнати, метопролол кај овие пациенти треба да се дава само по нивна претходна хемодинамска стабилизација.

Пациентите со псоријаза, со анамнестички позната псоријаза или со фамилијарна историја на псоријаза, треба да бидат третирани со бета блокатори само по внимателна ризик-корист анализа.

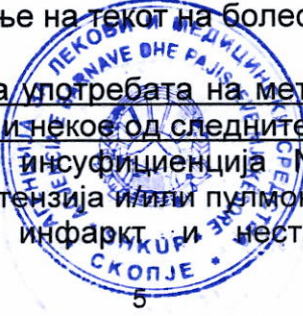
Кај пациентите со астма, треба да се започне истовремена терапија со бета-2-симпатомиметици (во форма на таблети и/или инхалациони агеенси). По започнувањето на терапијата со метопролол сукцинат, во некои случаи дозата на бета-2-симпатомиметиците треба да биде прилагодена (зголемена).

Пред хируршка интервенција, анестезиологот треба да биде информиран дека пациентот прима терапија со метопролол. Кај пациентите кај кои операцијата е некардијална, не треба да се дава акутна прва терапија со високи дози на метопролол, бидејќи е поврзана со брадикардија, хипотензија и мозочен удар (во некои случаи со фатални последици) кај пациенти со кардиоваскуларни ризик фактори.

Кај пациентите кои земаат бета блокатори, во случај на анафилактичен шок може да дојде до влошување на текот на болеста.

Нема доволно податоци за употребата на метопролол сукцинат кај пациенти со срцева инсуфициенција и некое од следните пропратни заболувања:

- нестабилна срцева инсуфициенција NYHA класа IV (пациенти со хипоперфузија, хипотензија и/или пулмонарен едем);
- акутен миокарден инфаркт и нестабилна ангина пекторис во



- последните 28 дена;
- нарушена ренална функција;
 - нарушена хепатална функција;
 - возраст над 80 години;
 - возраст под 40 години;
 - хемодинамиски релевантно валвуларно заболување;
 - опструктивна хипертрофична кардиомиопатија;
 - за време на или после операција на срце во последните четири месеци пред третманот со метопролол.

Употребата на метопролол може да резултира со позитивен резултат на допинг тестовите.

Prinzmetal-ова ангина

Бета блокаторите може да го зголемат бројот и времетраењето на ангинозните напади кај пациенти со Prinzmetal-ова ангина (варијантна ангина пекторис).

Окуломукокутан синдром

Комплетен окуломукокутан синдром не е пријавен со метопролол. Меѓутоа, се има појавено дел од овој синдром (сувост на очите, самостојно, или повремено со кожен исип). Во најголемиот број на случаи, симптомите се повлекле после прекинувањето на терапијата со метопролол. Пациентите треба внимателно да се следат за потенцијална појава на окуларни ефекти. Ако се појават такви ефекти, потребно е да се разгледа прекинување на терапијата со метопролол.

Периферни циркулаторни заболувања

Метопролол треба да се користи со претпазливост кај пациенти со периферни артериски циркулаторни заболувања (пр. Raynaud-ов синдром, интермитентна клаудикација), поради тоа што третманот со бета блокатори може да ги влоши овие состојби (видете дел 4.3).

Тиреотоксикоza

Бета блокаторите може да маскираат некои од клиничките знаци на тиреотоксикоza. Поради тоа, кога метопролол се администрира кај пациенти кои имаат, или се суспектни за тиреотоксикоza, треба внимателно да се мониторираат тиреоидната и срцевата функција.

Важни информации за некои помошни состојки на лекот

Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp Lactase дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција, неподносливост на фруктоза или сукроза-изомлатаза инсуфициентност, не треба да го примаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Влијание на другите лекови врз ефектот на метопролол

Метопролол е супстрат за цитохром P450 изоензимот CYP2D6. Лековите кои содржат супстанции кои ги индуцираат или инхибираат ензимите може да



имаат влијание врз плазматските концентрации на метопролол. Плазматските концентрации на метопролол може да се зголемат доколку метопролол се користи истовремено со други лекови кои се метаболизираат преку CYP2D6. Овие лекови вклучуваат антиаритмици, антихистаминици, хистамин-2-рецепторни антагонисти, антидепресиви, антипсихотици, COX-2 инхибитори, антиретровирални лекови како ритонавир, лекови против маларија како хидроксихлорокин или хинидин и актимикотици како тербинафин. Плазматските концентрации на метопролол се намалуваат при истовремена употреба на рифампицин, а можат да се зголемат при истовремена примена на алкохол и хидралазин.

Ефектите на намалување на крвниот притисок на метопролол и другите антихипертензивни лекови вообичаено се адитивни. Пациентите кои истовремено се на терапија со лекови кои вршат деплеција на катехоламините, други бета блокатори (вклучувајќи бета блокатори во форма на капки за очи кои содржат тимолол) или моноамино оксидаза инхибитори (MAO инхибитори) треба внимателно да се следат. Дополнително, постои теоретска можност за појава на значајна хипертензија до 14 дена по прекилот на истовремената администрација на иреверзибилен MAO инхибитор.

Следните лекови можат да го зголемат ефектот или плазматските концентрации на метопролол

Блокатори на калциумовите канали (интравенска употреба)

Калциумовите блокатори, како што се верапамил и дилтиазем, може да ги потенцираат депресивните ефекти на бета блокаторите врз крвниот притисок, срцевата фреквенција, срцевата контрактилност и атриовентрикуларната спроводливост. Блокаторите на калциумовите канали од типот на верапамил (фенилалкиламин) не треба да се даваат интравенски кај пациенти кои се на терапија со метопролол, поради ризикот од срцев застој при такви ситуации (видете дел 4.3).

Блокатори на калциумовите канали (перорална употреба)

Истовремената администрација на бета адренергични антагонисти со калциумови блокатори може да предизвика адитивно намалување на миокардната контрактилност поради негативните хронотропни и инотропни ефекти. Пациентите кои земаат перорално калциумов блокатор од типот на верапамил во комбинација со метопролол треба внимателно да се мониторираат.

Анти-аритмиски лекови

Бета блокаторите ги потенцираат негативните инотропни ефекти на анти-аритмиските лекови и нивните ефекти на времето на атријалната спроводливост. Особено, кај пациентите со претходно постоечко нарушување во синусниот јазол, истовремената администрација на амиодарон може да резултира со адитивни електро-физиолошки ефекти, вклучувајќи брадикардија, синус арест и атриовентрикуларен блок. Антиаритмиците како што се кинидин, токаинид, прокаинамид, ајмалин, амиодарон, флекаинид, пропафенон и дисопирамид може да го потенцираат ефектот на метопролол на срцевата фреквенција и атриовентрикуларната спроводливост. Тоа може да резултира со тешки хемодинамски несакани ефекти кај пациентите со оштетена лево-вентрикуларна функција. Комбинацијата исто така треба да се



избегнува кај синдром на болен синус и патолошко нарушување на AV спроводливоста. Интеракцијата најдобро е документирана за дисопирамид.

Нитроглицерин

Нитроглицеринот може да го потенцира хипотензивниот ефект на метопролол.

Општи анестетици

Некои инхалациони анестетици може да го потенцираат кардиодепресивниот ефект на бета блокаторите (видете дел 4.4). Анестезиологот треба да биде информиран за терапијата со метопролол.

Хидралазин

Истовремената администрација на хидралазин може да го инхибира ефектот на првиот премин на метопролол, што може да доведе до зголемени концентрации на метопролол.

Алфа-адренорецепторни антагонисти

Акутната постурална хипотензија, која може да се јави после првата доза на празосин или доксazosин, може да биде потенцирана кај пациентите кои веќе земаат бета блокатор.

Гликозиди на дигиталис

Истовремената употреба на гликозиди на дигиталис може да резултира со прекумерна брадикардија и/или зголемување на времето на атриовентрикуларната спроводливост. Препорачлив е мониторинг на срцевата фреквенција и PR интервалот.

Следните лекови можат да го намалат ефектот или плазматските концентрации на метопролол

Симпатомиметици

Адреналинот или другите симпатомиметички лекови (пр. антитусивни лекови или капки за нос и око) може да предизвикаат хипертензивни реакции кога се користат истовремено со бета блокатори; меѓутоа, тоа е помалку изразено со терапевтски дози на бета-1 селективни лекови, отколку со неселективните бета блокатори.

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Истовремената администрација на нестероидни антиинфламаторни лекови, вклучувајќи ги и COX-2 инхибиторите, со бета блокатори, може да го намали антихипертензивниот ефект на метопролол, најверојатно како резултат на инхибиција на реналната синтеза на простагландини и ретенција на натриум и течности предизвикана од нестероидните антиинфламаторни лекови.

Индуктори на хепаталниот метаболизам

Лековите кои вршат индукција на хепаталните ензими може да влијаат на плазматските концентрации на метопролол. Како на пример, плазматските концентрации на метопролол ги намалува рифампицин.

Влијание на метопролол врз ефектот на другите лекови



Анти-адренергични лекови

Антихипертензивниот ефект на алфа-адренергичните блокатори, како што се гванетидин, бетанидин, резерпин, алфа-метилдопа или клонидин, може да биде потенциран од страна на бета блокаторите. Спротивно на тоа, бета адренергичните блокатори може да го потенцираат хипертензивниот одговор при прекинување на терапијата со клонидин кај пациенти кои истовремено примаат клонидин и бета-адренергичен блокатор. Ако пациентот е на терапија со клонидин и метопролол истовремено, и третманот со клонидин треба да се прекине, метопролол треба да се прекине неколку дена пред прекинувањето на клонидин.

Антидијабетички лекови и инсулин

Бета блокаторите може да интерферираат со вообичаениот хемодинамски одговор на хипогликемијата и да предизвикаат зголемување на крвниот притисок асоцирано со тешка брадикардија. Кај дијабетичните пациенти кои употребуваат инсулин, третманот со бета блокатор може да биде асоциран со зголемување или продолжување на хипогликемијата. Бета блокаторите исто така може да го антагонизираат хипогликемичниот ефект на сулфониуреа. Ризикот од вакви ефекти е помал со бета-1-селективните лекови, каков што е и метопролол, во споредба со неселективните бета блокатори. Дијабетичните пациенти кои примаат метопролол треба да се мониторираат за да се обезбеди одржување дијабетичната контрола (видете дел 4.4).

Лидокаин

Метопролол може да го намали клиренсот на лидокаин, со што може да се зголемат ефектите на лидокаин.

Нифедипин

Истовремената употреба на калциумови антагонисти од типот на нифедипин може да доведе до значителен пад на крвниот притисок.

Калциумови антагонисти од типот на верапамил или дилтиазем или антиаритмици

При истовремена примена на калциумови антагонисти од типот на верапамил или дилтиазем, пациентот треба внимателно да се следи, бидејќи може да се појави хипотензија, негативни инотропни ефекти, брадикардија или други аритмии.

За време на терапијата со метопролол сукцинат треба да се избегнува интравенска примена на калциумови антагонисти или антиаритмици.

Кардио-депресивните ефекти на метопролол и антиаритмиците можат да бидат адитивни.

Ергот алкалоиди

Истовремената администрација со бета блокатори може да го зголеми вазоконстрикторното дејство на ергот алкалоидите.

Дипиридамол

Генерално, администрацијата на бета блокатори треба да се прекине пред тестирање на дипиридамол со внимателен мониторинг на срцевата фреквенција по инјектирањето на дипиридамол.



Алкохол

При истовремено земање на алкохол и метопролол, концентрацијата на алкохол во крвта може да достигне повисоки нивоа и да се намалува многу поспоро.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

По дијагностицирање на бременост, жената треба веднаш да го информира својот лекар.

Не се достапни добро контролирани студии од употреба на метопролол кај бремени жени, а исто така ограничени се и податоците за употреба на метопролол кај бремени жени. Нема познати искуства во однос на безбедноста за употреба за време на првото и второто тромесечје од бременоста кај луѓе. По употребата на метопролол во последните три месеци од бременоста кај приближно 100 парови мајка-дете, досега не се забележани штетни ефекти кај новороденчињата. Поради тоа, метопролол може да се користи во текот на бременоста само ако е неопходно.

Бета блокаторите ја намалуваат перфузијата на плацентата и може да предизвикаат фетална смрт и предвремено породување. Регистрирана е интраутерина ретардација на растот по долготрајна администрација кај бремени жени со блага до умерена хипертензија. За бета блокаторите е докажано дека предизвикуваат продолжување на пораѓањето и брадикардија кај фетусот и новороденчето. Кај новороденчињата исто така се регистрирани хипогликемија, хипотензија, зголемена билирубинемија и нарушен одговор на аноксија.

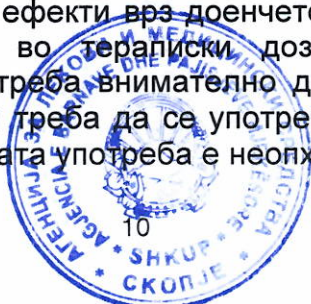
Во случај на третман со метопролол во текот на бременоста, треба да се користи најниската ефективна доза, и терапијата да се прекине 48-72 часа пред очекуваното породување. Ако тоа не е можно, новороденчето треба да биде под мониторинг 48-72 часа по породувањето за знаци и симптоми на бета блокада (пр. срцеви и белодробни компликации).

Анималните студии демонстрирале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Лактација

Метопролол ја минува плацентата и се излучува во хуманото млеко во количини кои одговараат на приближно 3 пати од количините најдени во плазмата на мајката. За време на пораѓањето, серумските концентрации на мајката и новороденчето се споредливи. Метопролол достигнува концентрација во мајчиното млеко која е приближно три пати повисока од измерените серумски концентрации кај мајката. При земање на 200 mg метопролол дневно, се ослободуваат приближно 225 µg метопролол на литар млеко. Во клинички студии, оваа количина на метопролол не довела до знаци на бета блокада кај доенчињата.

Иако ризикот од несакани ефекти врз доенчето се смета за малку веројатен при употреба на лекот во терапевтски дози (со исклучок на спорите метаболизери), доенчето треба внимателно да се мониторира за знаци на бета блокада. Метопролол треба да се употребува за време на периодот на доење, само доколку неговата употреба е неопходна.



Фертилитет

Ефектот на метопролол на хуманиот фертилитет не е испитуван.

Метопролол тартарат манифестира ефекти на сперматогенезата кај машки стаорци во тераписки дози, но немал ефект на стапката на конценција во многу повисоки дози во анималните студии за испитување на ефектот врз фертилитетот.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

За време на терапијата со овој лек, потребно е редовно следење на пациентот. Пациентот треба да обрне внимание на тоа како метопролол влијае врз него пред да управува со моторно возило или машина, бидејќи за време на терапијата со метопролол може да се јават вртоглавица, замор или замаглен вид (видете дел 4.8). Овие ефекти можат да бидат зголемени при истовремена примена на алкохол или по промена од друг лек.

4.8 НЕСАКАНИ РЕАКЦИИ

Според фреквенцијата на појавување, несаканите дејства се поделени во следните категории: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), многу ретки ($< 1/10\ 000$) и непозната честота (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци).

| | Многу чести ($\geq 1/10$) | Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$) | Помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$) | Ретки ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) | Многу ретки ($< 1/10\ 000$) | Непозната честота (фреквенција не може да с одреди од достапните податоци) |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|--|---|--|--|
| Нарушувања на крвта и лимфниот систем | | | | | Тромбоцитопенија, леукопенија | |
| Метаболни и нутритивни нарушувања | | | Зголемена телесна тежина | | | |
| Психијатриски нарушувања | | | Депресија, намалена концентрација, поспаност, инсомнија, ноќни кошмари | Нервоза, напнатост | Заборавање или оштетена меморија, конфузија, халуцинации, промени во личноста (пр. промена на расположението) | |
| Нарушувања на нервниот систем | Замор | Замаеност, главоболка | Парестезии | | Нарушување на вкусот | |



| | | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|--|
| Нарушувања на очите | | | | Визуелни нарушувања, иритација на очите, намалена продукција на солзи (треба да се земе предвид при носење на контактни леќи), коњуктивитис | | |
| Нарушувања на увото и лабиринтот | | | | | Тинитус, нарушувања на слухот | |
| Срцеви нарушувања | | Брадикардија, палпитации, чувство на студ во екстремитетите | Привремено влошување на симптомите на срцева инсуфициенција со периферен едем, AV-блок од прв степен, градна болка, кардиоген шок кај пациенти со акутен миокарден инфаркт | Кардијални аритмии, нарушувања во спроводливоста | | |
| Васкуларни нарушувања | | Ортостатска хипотензија, во многу ретки случаи со синкопа | | | Некроза кај пациенти со тешки периферни васкуларни нарушувања пред третманот | Влошување на интермитентна клаудикација или Raynaud-ов синдром |
| Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања | | Функционална диспнеа кај предиспониран и пациенти (пр. пациенти со астма)е | Бронхоспазам | Ринитис | | |
| Гастроинтестинални нарушувања | | Транзиторни гастроинтестинални проблеми како мачнина, стомачна болка, дијареа, опстипација | Повраќање | Сува уста | | |
| Хепато-билијарни нарушувања | | | | Абнормални хепатални функционални тестови | Хепатитис | |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво | | | Кожни реакции како црвенило и чешање, како и раш (пр. во форма на псоријаза-тип на дерматоза и дистрофични куќани лезии), зголемено потење | Паѓање на коса | Фотосензитивни реакции со појава на кожен исип по изложеност на светло, егзацербација на псоријаза, нов почеток на псоријаза | |



| | | | | | | |
|--|--|--|-----------------|--|------------------------------|--|
| Мускулоскелетни и сврзоткивни нарушувања | | | Мускулни спазми | | Артралгија, мускулна слабост | |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката | | | | Намалено либидо и импотенција, Induratio penis plastica (Перониева болест) | | |

Нарушувањата на централниот нервен систем како замор се многу чести, додека вртоглавица и главоболка се чести, особено на почетокот на терапијата.

Во ретки случаи, може да дојде до манифестација на латентен дијабетес мелитус или влошување на постоечкиот дијабетес.

Знаците на намалено ниво на глукоза во крвта (пр. зголемен срцев ритам) можат да бидат маскирани.

Несакани реакции од спонтани пријави и литература (непозната фреквенција)
Следниве несакани реакции се пријавени за време на пост-маркетиншката употреба на метопролол преку спонтани пријави и случаи од литературата. Поради тоа што овие извештаи се пријавени доброволно, од популација со неодредена големина и се предмет на збунувачки фактори, не постои можност со сигурност да се процени нивната фреквенција.

Испитувања

Зголемено ниво на триглицериди во крвта и намалување на HDL холестеролот (липопротеин со висока густина).

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства на лековите после нивното ставање во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете за процената на безбедноста на овој лек.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Знаци и симптоми

Клиничката слика зависи од степенот на интоксикација, но вообичаено ги вклучува следните кардиоваскуларни и CNS симптоми: тешка хипотензија, синусна брадикардија, атриовентрикуларен блок, миокарден инфаркт, срцева инсуфициенција, кардиоген шок, прекин на срцевата работа, бронхоспазам, нарушување на свеста, кома, конвулзии, гадење, повраќање, цијаноза и смрт.



Истовремената консумација на алкохол, антихипертензиви, кинидин или барбитурати ги влошува симптомите и знаците.

Првите манифестации на предозирањето се јавуваат 20 минути до 2 часа после ингестијата на метопролол. Ефектите на масивното предозирање може да перзистираат неколку дена, и покрај тоа што концентрациите во плазмата се намалуваат.

Терапија

Пациентите треба да се упатат во болница и треба да се третираат во единицата за интензивна нега, со континуирано следење на срцевата функција, како и следење на гасовите и на биохемиските параметри во крвта. Ако е неопходно, треба да се спроведат итни супортивни мерки како вештачка вентилација или стимулација на срцев ритам со пејмејкер. Дури и пациентите кои делуваат дека се добро, а кои се предозирале со мала количина, треба внимателно да се набљудуваат за знаци на труење, во период од најмалку 4 часа.

Ако се работи за потенцијално витално-загрозувачко перорално предозирање, се применува индукција на повраќање или гастрична лаважа (во период до 4 часа после ингестијата на метопролол) и/или активен јаглен со цел да се отстрани лекот од гастроинтестиналниот тракт. Метопролол не може ефикасно да се отстрани со хемодијализа.

Другите клинички манифестации на предозирањето треба да се третираат симптоматски врз основа на модерните методи на интензивна нега.

Во случај на брадикардија и кондукциони нарушувања, може да се употребат атропин, симпатомиметици или пејс-мејкер.

Хипотензијата, акутната миокардна инфаркција и шокот можат да се третираат со соодветни волумен-супституирачки агенси, глукагон инјекција (доколку е неопходно, проследена со инфузија на глукагон) и интравенска примена на симпатомиметици, како добутамин (со присутна вазодилатација заедно со алфа-1-адренорецепторен агонист). Предвид може да се земе и интравенска администрација на калциумови јони.

Во случај на бронхоспазам, можат да се применат инхалациони бета симпатомиметици (или интравенски, во случај на несоодветен ефект) или интравенски аминофилин.

Во случај на генерализирани напади, се препорачува спора интравенска администрација на диазепам.

Феноменот на повлекување на бета-блокатори (видете дел 4.4) може да се јави и после предозирање.

Досега нема искуства со предозирање со метопролол сукцинат кај пациенти со стабилна хронична срцева слабост.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Бета-рецепторен блокатор, селективен
АТС код: C07AB02

Метопролол е бета-1 селективен рецепторен блокатор, односно метопролол дејствува на бета-1 рецепторите во срцето во пониски дози отколку што се потребни за остварување на дејство на бета-2 рецепторите.

Метопролол не поседува бета-агонистички ефект и има мал мембранско-стимулаторен ефект.

Метопролол го намалува или го блокира стимулирачкиот ефект на катехоламините (особено при физички и ментален стрес) на срцето. Метопролол ја намалува тахикардијата, го зголемува срцевиот минутен волумен и ја зголемува контрактилноста на срцето кои се најчесто предизвикани од ненадејно зголемување на нивото на катехоламини, а освен тоа и го намалува крвниот притисок.

Плазматските концентрации и ефикасноста (бета-1 блокада) на метопролол сукцинат таблетите со продолжено ослободување се одржуваат во тек на 24 часовен период, во споредба со оние кои се постигнуваат со конвенционални таблетарни фармацевтски дозирани форми на бета-1 селективните бета-блокатори.

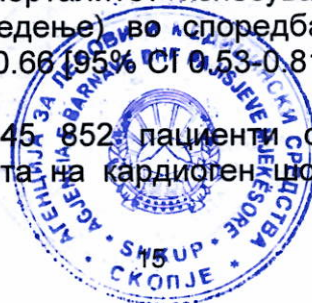
Бидејќи плазматските концентрации се стабилни, клинички, бета-1 селективноста е подобра во однос на онаа која се постигнува со конвенционалните таблетарни фармацевтски дозирани форми на бета-1 селективните бета-блокатори. Покрај тоа, ризикот од појава на несакани ефекти асоцирани со максималните плазматски концентрации (пр. брадикардија и слабост на екстремитетите) е минимален.

Ако е потребно, метопролол може да се администрира истовремено со бета-2 агонисти кај пациенти со симптоми на обструктивна белодробна болест.

Ефекти на срцевата инсуфициенција

MERIT-HF студијата (3991 пациенти со NYHA II-IV, ејекциона фракција $\leq 40\%$), во која метопролол бил комбиниран со стандардна терапија за срцева инсуфициенција (пр. диуретик, АКЕ инхибитор или хидралазин ако АКЕ инхибиторот не се поднесувал, нитрат со долго дејство или ангиотензин-II рецепторен антагонист и по потреба, кардијални гликозиди), покажала дека вкупниот mortalитет бил намален за 34% ($p=0.0062$, (прилагоден); $p=0.00009$ (номинален)). Вкупниот mortalитет изнесувал 145 во метопролол групата (7.2% пациент/година следење) во споредба со 217 (11.0%) кај плацебо групата, релативен ризик 0.66 [95% CI 0.53-0.81].

Во Кинеска студија со 45 852 пациенти со акутен миокарден инфаркт (COMMIT студија), појавата на кардиоген шок била значително почеста со



метопролол (5,0%), отколку со плацебо (3,9%). Разликата била особено воочлива кај следните групи на пациенти:

Релативна фреквенција на кардиоген шок во COMMIT студијата кај индивидуални групи на пациенти:

| Карактеристики на пациентите | Група на третман | |
|------------------------------|------------------|---------|
| | Метопролол | Плацебо |
| Возраст ≥ 70 години | 8,4% | 6,1% |
| Крвен притисок < 120 mmHg | 7,8% | 5,4% |
| Срцев ритам ≥ 110 /min | 14,4% | 11,0% |
| Killip класа III | 15,6% | 9,9% |

Педијатриска популација

Кај 144 педијатриски пациенти (6 до 16 години возраст) со примарна есенцијална хипертензија, за метопролол сукцинат во 4-неделна студија е покажано дека го намалува систолниот крвен притисок за 5.2 mmHg со 0.2 mg/kg ($p=0.145$), 7.7 mmHg со 1.0 mg/kg ($p=0.027$) и 6.3 mmHg со 2.0 mg/kg доза ($p=0.049$) со максимум 200 mg/ден во споредба со 1.9 mmHg со плацебо. За дијастолниот крвен притисок, намалувањето изнесувало 3.1 mmHg ($p=0.655$), 4.9 mmHg ($p=0.280$), 7.5 mmHg ($p=0.017$) и 2.1 mmHg, соодветно. Не се регистрирани разлики во однос на намалувањето на крвниот притисок во поглед на возраста, Tapper стадиумот или расата.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорбција и дистрибуција

После перорална апликација, метопролол комплетно се апсорбира. Поради екстензивниот метаболизам при првиот премин низ црниот дроб, биорасположивоста на метопролол по еднократна перорална доза изнесува приближно 50%. Биорасположивоста на таблетите со продолжено ослободување е приближно за 20-30% пониска во однос на конвенционалните таблети, меѓутоа, тоа нема клинички сигнификантен ефект, бидејќи, вредностите за AUC се исти како и при употреба на конвенционални таблети. Само мал дел од метопрололот, приближно 5-10% се врзува за плазматските протеини.

Секоја таблета со продолжено ослободување на метопролол сукцинат содржи голем број на пелети со метопролол со продолжено ослободување. Секоја пелета е обвиткана со полимер-филм кој ја контролира брзината на ослободување на метопролол.

Таблетите со продолжено ослободување брзо се раствараат и гранулите со продолжено ослободување се распределуваат во гастроинтестиналниот тракт, ослободувајќи метопролол сукцинат во тек на 20 часа. Полуживотот на елиминација на метопролол просечно изнесува 3.5 часа (видете метаболизми елиминација). После дозирање од еднаш на ден, максималните плазматски концентрации на метопролол изнесуваат околу два пати од минималното ниво.

Биотрансформација и елиминација

Метопролол се метаболизира преку оксидација во црниот дроб. За трите главни метаболитите покажано дека поседуваат клинички сигнификантен бета-блокаторен ефект.

Метопролол предоминантно, но не и ексклузивно, се метаболизира преку хепаталниот ензим цитохром (CYP) 2D6. Поради полиморфизмот на CYP 2D6 генот, опсегот на метаболизам индивидуално варира, при што спорите метаболизери (приближно 7-8%) покажуваат повисоки плазматски концентрации и поспора елиминација отколку екстензивните метаболизери. Меѓутоа, сепак, индивидуалните плазматски концентрации се стабилни и репродукцибилни.

Повеќе од 95% од перорално внесената доза се екскретира со урината. Приближно 5% од дозата се екскретира како непроменета, а во изолирани случаи до 30%. Плазматскиот полуживот на метопролол просечно изнесува 3.5 часа (ранг од 1-9 часа). Тоталниот клиренс изнесува приближно 1 литар/min.

Постари пациенти

Фармакокинетиката на метопролол кај постари лица не се разликува сигнификантно од онаа кај помладата популација.

Пациенти со нарушена ренална функција

Системската биорасположивост и елиминацијата на метопролол се нормални кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Меѓутоа, елиминацијата на метаболитите е поспора во однос на нормалата. Сигнификантна акумулација на метаболитите е регистрирана кај пациенти со брзина на гломеруларна филтрација (GFR) помала од 5 ml/min. Меѓутоа, акумулацијата на метаболитите не го потенцира бета-блокаторниот ефект на метопролол.

Педијатриска популација

Фармакокинетскиот профил на метопролол кај педијатриските хипертензивни пациенти на возраст од 6-7 години е сличен со фармакокинетиката опишана претходно кај возрасни. Пероралниот клиренс на метопролол (CL/F) се зголемува линеарно со телесната тежина.

Пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациенти со хепатална цироза, биорасположивост ана метопролол може да се зголеми, а тоталниот клиренс на да се намали. Меѓутоа, се смета дека клинички значајно зголемување на експозицијата е релевантно само за пациентите со тешки оштетувања или со портокавален шант. Тоталниот клиренс кај пациенти со портокавален шант изнесува приближно 0.3 L /min, а вредностите на AUC биле за приближно шест пати повисоки од оние кај здравите доброволци.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Нема претклинички податоци кои би имале значење за клиничката безбедност, а кои не се вклучени во другите делови на Збирниот извештај за особините на лекот.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза, (E460)
Кросповидн
Глукоза
Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Магнезиум стеарат
Пченкарен скроб
Полиакрилат
Силика, колидна, безводна
Сахароза
Талк
Титаниум диоксид (E171)
Дополнително за Мепинто 95 mg:
Железо оксид, жолт (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

18 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба назначен на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25⁰С.

Да се чува на места достапни за деца.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 30 таблети во блистер пакување.

6.6.1 Инструкции за употреба /ракување

Не е применливо.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје ДООЕЛ, Перо Наков бр 33., Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

47,5 mg : 11-3423/1

95 mg : 11-835/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Мај 2015 година, 30.03. 2020 година.



10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Септември , 2021 година.

