

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

Egilok® R 50 and 100 mg retard tablets
Егилок R 50 и 100 mg ретардни таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към И-8619, И-8620
разрешение за употреба № 23.02.041

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките съдържат съответно 50 mg или 100 mg metoprolol tartrate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки с удължено освобождаване за перорална употреба.

Описание:

Таблетката от 50 mg е бяла, с овална форма и делителна ивица от двете страни.

Таблетката от 100 mg е бяла, кръгла, биконвексна, с цифрата "100" от едната страна и делителна ивица от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония:

Самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства

Стабилна стенокардия:

Като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарства

След инфаркт на миокарда:

За вторична профилактика, като поддържащо лечение

Манифестна сърдечна недостатъчност:

При компенсирани пациенти, в комбинация с диуретици, АКЕ-инхибитори и дигиталис (няма достатъчен клиничен опит за използване на metoprolol при пациенти в IV стадий по NYHA)

Сърдечни ритъмни нарушения:

Прилага се главно при суправентрикуларна и вентрикуларна тахикардия

Профилактика на мигренозните пристъпи.

Функционални разстройства на сърдечната дейност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Egilok® R таблетки са предназначени за еднократен дневен прием при всички посочени индикации. Таблетките се приемат сутрин, без да се



сдъвкват, с малко течност, без значение от приема на храна. Таблетките са делими.

Дозировката се определя според индивидуалната чувствителност и се увеличава постепенно, за да се избегне предизвикването на брадикардия. Обичайните дози са както следва:

Хипертония: началната доза е 50 mg един път дневно, а ако е необходимо дозата може да бъде увеличена до 100-200 mg или да се добавят други антихипертензивни лекарства.

Стенокардия: началната доза е 50 mg един път дневно. По-мощен антистенокарден ефект може да се постигне с увеличаване на дозата до 100-200 mg дневно или да се добавят други антистенокардни лекарства.

Поддържаща терапия след прекаран инфаркт на миокарда: обикновено 200 mg веднъж дневно.

Манифестна сърдечна недостатъчност: началната доза е 25 mg веднъж дневно. След две седмици дозата може да бъде увеличена до 50 mg, след още две седмици – до 100 mg, а на следващите две седмици - до 200 mg.

Аритмии: обичайната доза е 50-200 mg веднъж дневно.

Функционални разстройства на сърдечната дейност: обичайната доза е 50-200 mg веднъж дневно.

Профилактика на мигренозните пристъпи: 100-200 mg веднъж дневно.

При пациенти в напреднала възраст, пациенти с бъбречни заболявания и такива на хемодиализа се прилага обичайната доза.

Чернодробните заболявания могат да повлияят елиминирането на metoprolol. В такива случаи дозата трябва да бъде редуцирана в съответствие с тежестта на заболяването.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към metoprolol или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт
- тежка бронхиална астма
- AV-блок втора или трета степен
- сърдечна недостатъчност, в стадий на декомпенсация
- клинично изявена синусова брадикардия
- синдром на болния синусов възел
- кардиогенен шок
- тежки периферни артериални циркулаторни разстройства
- при инфаркт на миокарда, ако сърдечната честота е по-ниска от 45 удара в минута, PQ-интервалът е по-дълъг от 0,24 sec., AV-блок втора и трета степен, тежка сърдечна недостатъчност, систолично налягане под 100 mm Hg.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ако при пациенти, страдащи от бронхиална астма се налага приложението на metoprolol, може да е необходимо прилагането на β_2 -рецепторен агонист



(таблетки и/или спрей) или уточняване на дозата на вече прилаган β_2 -рецепторен агонист. Приложението на metoprolol при пациенти с тежка бронхиална асма е противопоказано (Виж също т. 4.3).

При пациенти със захарен диабет, се налага по-често изследване на въглехидратния метаболизъм, и ако е необходимо, уточняване на дозата на инсулина и оралните антидиабетични лекарства. При такива пациенти съществува рискът симптомите на хипогликемията (тахикардия, замаяност, изпотяване) да бъдат маскирани поради лечението с metoprolol.

При сърдечна недостатъчност metoprolol може да се приложи само ако тя е компенсирана, като състоянието на пациента трябва да бъде контролирано за да се поддържа компенсацията.

Много рядко съществуващо леко нарушение в AV-проводимостта може да се утежни и да се развие AV-блок.

Metoprolol може да влоши симптомите на периферните циркулаторни нарушения. При лечението на пациенти с феохромоцитом, metoprolol трябва да се комбинира с α -блокери.

Поради намаления метаболизъм, бионаличността на metoprolol може да се увеличи при пациенти с чернодробни увреждания и цироза.

Преди хирургични интервенции е необходимо анестезиологът да бъде уведомен за употребата на metoprolol (виж т. 4.5 Взаимодействия).

Спирането на лечението с metoprolol трябва да става постепенно, в течение на 7-10 дни. Пациентите със стенокардия трябва да бъдат внимателно наблюдавани при преустановяване на лечението поради увеличения риск от настъпването на инфаркт на миокарда.

Анафилактичният шок при пациенти лекувани с metoprolol може да бъде особено тежък.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Egilok не трябва да се комбинира с:

- интравенозно приложен verapamil или други, подобни на verapamil интравенозни антиаритмични лекарства, поради риск от развитие на асистолия
- MAO-инхибитори

Внимателно да се комбинира с:

- перорални антиаритмични лекарства, калциеви блокери от типа на verapamil и diltiazem, парасимпатомиметици, поради риск от хипотония, брадикардия, AV-блок.
- дигиталисови гликозиди (риск от брадикардия, проводни нарушения), като metoprolol не повлиява положителния инотропен ефект на дигиталисовите лекарствени продукти.
- нитрати и други антихипертензивни лекарства, особено от типа на гванетидина, резерпина, алфа-метил-допа, клонидин и гуанфасин (риск от хипотония и/или брадикардия). При едновременното приложение на metoprolol и клонидин, последният трябва да бъде спрян няколко дни след metoprolol, поради риск от хипертонична криза.
- общи анестетици, поради техния кардиодепресивен ефект.
- α - и β -симпатомиметици (риск от хипертония, изразена брадикардия,



сърдечен арест)

- ерготамин (увеличава вазоконстрикторния ефект)
- β_2 -симпатомиметици (функционален антагонизам)
- лекарства, действащи върху централната нервна система (като сънотворни, транквилизатори, три- и тетрациклични антидепресанти, невroleптици) и алкохол (риск от хипотония).
- нестероидни противовъзпалителни лекарства, напр. indomethacine (намален антихипертензивен ефект).
- естрогени (може да намалят антихипертензивния ефект на metoprolol)
- перорални антидиабетни лекарства и инсулин (metoprolol може да увеличи хипогликемичното им действие и да маскира симптомите на хипогликемията).
- инхибитори на някои ензими (напр. cimetidine) може да увеличи плазмената концентрация и ефекта на metoprolol.
- ензимни индуктори (напр. rifampicin, барбитурати) могат да стимулират чернодробния метаболизъм на metoprolol, което води до намаляване на плазмената му концентрация и съответно на ефекта му.
- курареподобни миорелаксанти (увеличена нервнo-мускулна блокада).
- продължително едновременно прилагане на metoprolol и ганглиоблокери и/или други бета-блокери (напр. капки за очи) изисква стриктно наблюдение.
- Едновременното приложение с CYP 2D6 инхибитори (quinidine, fluoxetine, proprafenon) може да доведе до увеличаване на плазмената концентрация на metoprolol.

Ефектът на metoprolol е независим от приема на храна.

4.6 Бременност и лактация

Egilok[®] R ретард таблетките не трябва да се прилагат при бременни и кърмачки, освен ако съотношението полза / риск при евентуално приложение на лекарствения продукт е значително високо. Ако лечението е абсолютно необходимо, плодът и новороденото трябва да бъдат внимателно проследени, тъй като лекарството може да предизвика брадикардия, хипотония, хипогликемия у плода/новороденото.

Макар, че metoprolol преминава през плацентарната бариера, няма доказателства, че причинява аномалии на фетуса.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При първоначалното приложение на metoprolol може да се появят замаяност и уморяемост. Затова пациентите трябва да се предупредят да не шофират и да не работят с машини ако почувстват такива. По-късно в хода на лечението степенята на тази ограничителна мярка трябва да бъде определена индивидуално.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Те са леки и се проявяват рядко. Показват тенденция да бъдат преходни и да изчезват при преустановяване на лечението. Най-честите са: уморяемост, оплаквания от страна на стомашно-чревния тракт (гадене, повръщане, коремни болки), нарушения на съня (безсъние, кошмари).

От страна на централна нервна система:

Уморяемост, замаяност, главоболие, рядко парестезии и мускулни спазми. Понякога могат да се появят депресия, нарушение на способността за концентрация, сънливост, безсъние, кошмари и по изключение промени в личността.

От страна на сърдечно-съдовата система:

Брадикардия, ортостатична хипотония (понякога със синкоп).

Рядко могат да се развият сърдечна недостатъчност, периферен едем, сърцебиене, ритъмни нарушения или болки в сърдечната област. Много рядко може да се появят проводни нарушения.

Описани са синдром на Raynaud и гангрена при предшестващи състояния на периферни циркулаторни разстройства.

От страна на гастро-интестиналния тракт:

Понякога гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, констипация сухота в устата, нарушение в чернодробната функция.

Кожни прояви:

Рядко еритем, уртикария, подобни на псориазис и дистрофични кожни промени. Много рядко - фоточувствителност, увеличено изпотяване и алопеция.

От страна на дихателната система:

Рядко диспнея при усилие, много по-рядко бронхоспазъм (дори без предшестващо обструктивно белодробно заболяване), ринит.

От страна на сензорните органи:

Рядко зрителни нарушения, ксерофталмия, конюнктивит, шум в ушите.

Метаболизъм:

Може да се наблюдава наддаване на тегло.

Кръвна и лимфна система:

Рядко тромбоцитопения и левкопения.

Урогенитален тракт:

Много рядко се проявяват смущения в либидото и потентността.

Лабораторни показатели: може да се наблюдава увеличение на нивото на серумните трансминази, алкалната фосфатаза и лактат дехидрогеназата.



4.9 Предозиране

Симптоми:

Могат да се наблюдават хипотония, синусова брадикардия, AV-блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, асистолия, бронхоспазъм, загуба на съзнание, кома, гадене, повръщане и цианоза.

Горепосочените симптоми могат да бъдат по-тежки ако предозирането се дължи на едновременната употреба на други антихипертензивни лекарства, заедно с Egilok® R.

Първите признаци на предозиране се развиват 20 минути до 2 часа след поемането на дозата.

Лечение:

Ако лечението се прилага скоро след поемането на свръхдозата, трябва да се предизвика повръщане и да се направи стомашна промивка или да се даде активен въглен. Ако се развие тежка хипотония, брадикардия или има риск от развитие на сърдечна слабост се налага прилагането на β_1 -агонист или атропин интравенозно.

При незадоволителен ефект може да се приложат допамин, добутамин или норепинефрин.

За купиране на ефектите на мощната β -блокада при предозиране, може да се използва глюкагон в доза 1-10 mg i.v. При рефрактерни на гореописаното лечение случаи може да се наложи имплантирането на пейсмейкър.

Бронхоспазмът може да бъде преодолян с приложението на β_2 -рецепторен агонист (terbutalin).

Антидотите могат да се използват в дози, значително надвишаващи терапевтичните.

Metoprolol не подлежи на хемодиализиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Metoprolol е кардиоселективен β_1 -рецепторен блокер, без вътрешна симпатомиметична активност и без мембраностабилизиращ ефект.

АТС: C07AB02

Egilok® R ретард таблетки са с удължено освобождаване на лекарственото вещество.

Metoprolol се използва за лечение на хипертония, хронична ИБС и аритмия, появяваща се след инфаркт на миокарда, вследствие на холинергична свръхстимулация. Metoprolol в големи дози може да се използва за лечение на мигрена, макар че клиничната ефективност на β -блокери за лечение на мигрената може да не зависи от селективността им към β_1 -рецептора, нито от свързването от β -рецептора.

При хипертония, хипотензивният ефект на metoprolol се дължи на намалението на минутния обем на сърцето, което се медира от блокиращия му ефект върху β_1 -рецепторите в миокарда, а също и на



намалението на плазменото ниво на ренина.

Metoprolol протектира миокарда от прекомерна адренергична стимулация вследствие на физическо усилие, възбуда и стрес при болни с ИБС. Също така metoprolol намалява повишените, вследствие на физическо усилие или стрес, сърдечна честота и кръвно налягане, предотвратява или нормализира исхемичните ЕКГ промени и увеличава толеранса към физическо усилие. Намаляването на сърдечната честота води до увеличение на перфузията на миокарда чрез удължаване на диастолата.

β_1 -рецепторните антагонисти се използват при лечението на сърдечните аритмии, породени от прекомерна адренергична стимулация, включително тези, провокирани от усилие или стрес или тези, след инфаркт на миокарда. При приложение на високи дози, директен мембраностабилизиращ ефект в миокарда може да бъде доказан електрофизиологично, но при терапевтични дози антиаритмичният ефект се дължи вероятно на β -адренергичната блокада, която забавя честотата на синусовия възел и на нишките на Purkinje. Metoprolol може да бъде особено полезен при пациенти с мултифокална предсърдна тахикардия.

Metoprolol таблетките с удължено освобождаване са разработени с цел постигане на желания клиничен ефект при еднократно дневно приложение. Освен това удобство, те притежават и още едно предимство – по-голямата кардиоселективност на малките концентрации на metoprolol в сравнение с по-големите. Приложението на по-ниски дози от таблетките с удължено освобождаване предизвиква сравним терапевтичен ефект с конвенционалните таблетки при значително по-ниски нива на пиковите плазмени концентрации на metoprolol. Това съществено намалява нежеланите ефекти на β -блокадата извън миокарда.

5.2 Фармакокинетика

Metoprolol се резорбира почти напълно (95% от пероралната доза) в гастроинтестиналния тракт. Независимо от това, високата степен на метаболизиране от черния дроб при първото преминаване, намалява системната бионаличност на приблизително 50%. Степента на резорбция зависи от лекарствената формулировка и от приема на храна. Metoprolol се резорбира в по-голяма степен ако се приема по време на хранене. След прилагане на metoprolol таблетки с удължено освобождаване, резорбцията е значително удължена в сравнение с тази при стандартните таблетки и като резултат – постоянна плазмена концентрация във времето и относителна бионаличност от > 80%. T_{max} се явява 2-6 часа след приема. При таблетките с удължено освобождаване ефектът от приема на храна е незначителен.

Обем на разпределение: 5,6 l/kg.

Свързване с протеини: 12%.

Времето на полуелиминиране на metoprolol е 3 – 4 часа (2,1 – 9,5 часа).

Metoprolol почти напълно се излъчва с урината за 72 часа. Около 3% се екскретират непроменени. Фармакологичната активност и токсичността на метаболитите му са значително по-ниски.

При пациенти с увредена бъбречна функция времето на полуелиминиране и общото очистиране на организма от metoprolol не се различава от тези при здрави пациенти.



Чернодробните увреждания повлияват екскрецията на metoprolol и в случаи на тежка чернодробна недостатъчност дозата трябва да бъде намалена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Плъхове:

Перорална LD₅₀: 3090 mg/kg

Интравенозна LD₅₀: 90 mg/kg

Мишки:

Перорална LD₅₀: 2090 mg/kg

Интравенозна LD₅₀: 118 mg/kg

Хронична токсичност

Хроничната токсичност на metoprolol беше изследвана чрез перорално приложение на лекарственото вещество при кучета, в дневни дози от 5, 20 и 40 mg/kg т.т. два пъти дневно, в продължение на 6 месеца (последната доза беше увеличена на 50 mg/kg т.т. два пъти дневно след 7 седмици и 80 mg/kg т.т. два пъти дневно след 3 месеца). При тези изследвания не бяха намерени клинични или патологични промени на токсичност в сравнение с контролните групи.

Тератогенност

Metoprolol, приложен на бременни плъхове и зайци по време на органогенезата (дневни дози от 10, 50 и 200 mg/kg т.т. и 5, 12,5 и 25 mg/kg т.т. респективно). При плъховете не бяха наблюдавани нежелани ефекти върху преживяемостта на поколението, нито малформации, нито промени в ръста или в теглото. При зайци беше наблюдавано слабо спадане на телесното тегло на поколението и леко покачване на неонаталната смъртност, в групата, третирана с високи дози, но нямаше фетални малформации.

Доказано е, че metoprolol не притежава мутагенен и карциногенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Polyethylene oxide preparation USP-NF, Ph.Eur., Microcrystalline cellulose Ph.Eur., Colloidal anhydrous silica Ph.Eur., Povidone Ph.Eur., Sodium stearyl fumarate USP-NF, Hypromellose Ph.Eur., Titanium dioxide (E171) Ph.Eur., Talc Ph.Eur., Macrogol 6000 Ph.Eur.



6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и състав на опаковката

PVC/PVdC блистери поставени в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

6.6 Указания за употреба и приложение

Филмирани таблетки за перорална употреба.
Виж т. 4.2

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529

По лиценз на Cimex Development AG, Switzerland

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни, 2003 год.

