

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение към разрешение за употреба	
№/Дата на КЛП	11-0359-0360   02.08.07
	Подпис: <i>М. М. М.</i>
2/26.06.07г.	

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Corvitol® 50  
 Корвитол® 50  
 Corvitol® 100  
 Корвитол® 100

Активно вещество: metoprolol hemi-(R,R)-tartrate.

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Corvitol® 50  
 1 таблетка съдържа 50 mg metoprolol hemi-(R,R)-tartrate.  
 Corvitol® 100  
 1 таблетка съдържа 100 mg metoprolol hemi-(R,R)-tartrate.

*Помощни вещества:*

Corvitol® 50  
 1 таблетка съдържа 110,5 mg lactose monohydrate.

Corvitol® 100  
 1 таблетка съдържа 221,0 mg lactose monohydrate.

За помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

- Високо кръвно налягане (артериална хипертония)
- Заболявания на коронарните артерии (коронарна болест на сърцето)
- Функционални сърдечни оплаквания (хиперкинетичен сърдечен синдром)
- Аритмии с повишена сърдечна честота (тахикардии)
- Продължително лечение след инфаркт на миокарда (профилактика на рецидивите му)
- Превантивно лечение на мигрена (профилактика на мигрена)

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировката трябва да се определя индивидуално и особено в съответствие с отговора към лечението. Указанията за дозиране са следните:

Артериална хипертония

Corvitol® 50

1 таблетка 1-2 пъти дневно или 1 до 2 таблетки веднъж дневно.

Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 2 таблетки 2 пъти дневно.

Corvitol® 100

1/2 таблетка 1-2 пъти дневно или 1/2 до 1 таблетка веднъж дневно.

Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 1 таблетки 2 пъти дневно.

Коронарна болест на сърцето

Corvitol® 50

1 таблетка 1-2 пъти дневно или 1-2 таблетки веднъж дневно.

Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 2 таблетки 2 пъти дневно, като се контролира кръвното налягане.

Corvitol® 100:

1/2 таблетка 1 – 2 пъти дневно или 1/2 до 1 таблетка един път дневно.



Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 1 таблетка 2 пъти дневно, като се контролира кръвното налягане.

Хиперкинетичен сърдечен синдром (т.н. функционални сърдечни оплаквания)

Corvitol® 50

1 таблетка 1-2 пъти дневно или 1 до 2 таблетки веднъж дневно.

Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 2 таблетки 2 пъти дневно, като се контролира кръвното налягане.

Corvitol® 100

½ таблетка 1-2 пъти дневно или ½ до 1 таблетка веднъж дневно.

Ако е необходимо дневната доза може да се повиши до 1 таблетка 2 пъти дневно, като се контролира кръвното налягане.

Тахикардии

Corvitol® 50

2 таблетки 1-2 пъти дневно.

Corvitol® 100

1 таблетка 1-2 пъти дневно.

Профилактика на рецидивите от миокарден инфаркт

2 таблетки Corvitol® 50 два пъти дневно или 1 таблетка Corvitol® 100 два пъти дневно се дават непосредствено след спешното лечение на миокарден инфаркт. Corvitol® 50/100 трябва да се спре незабавно, в случай че сърдечната честота или кръвното налягане паднат до такава степен, че се налага лечение, или при други усложнения.

Профилактика на мигрената

Corvitol® 50

2 таблетки 1-2 пъти дневно.

Corvitol® 100

1 таблетка 1-2 пъти дневно.

Елиминирането на metoprolol hemi-(R,R)-tartrate е понижено при тежко увредена чернодробна функция, което означава, че може да е необходимо намаляване на дозата.

Таблетките се поглъщат цели с много течност след ядене. Трябва да се приемат сутрин при еднократен прием или сутрин и вечер в случай на двукратен прием.

Няма ограничения за продължителността на употреба.

Ако лечението с Corvitol® 50/100 трябва да бъде прекъснато или спряно след продължителна употреба, това трябва да стане постепенно и бавно, тъй като внезапното спиране може да причини сърдечна исхемия или изостряне на ангина пекторис или сърдечен инфаркт и влошаване на хипертонията.

### **4.3 Противопоказания**

Corvitol® 50/100 не трябва да се използва при:

- свръхчувствителност към metoprolol или други бета-рецепторни блокери или към някое от помощните вещества на Corvitol® 50/100;
- манифестна сърдечна недостатъчност;
- шок;
- 2<sup>ра</sup> и 3<sup>та</sup> степен AV-блок;
- синдром на болния синусов възел (sick sinus – синдром);
- синоатриален блок;
- брадикардия (пулс в покой под 50 удара/минута преди започване на лечението);
- хипотония (систолично налягане по-ниско от 90 mmHg);



- ацидоза;
- бронхиална хиперреактивност (напр. бронхиална астма);
- напреднали стадии на нарушения в периферната перфузия;
- едновременен прием на MAO - инхибитори (с изключение на MAO-B инхибитори);

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем или други антиаритмици (като напр. дизопирамид) е противопоказано при пациенти, които се лекуват с Corvitol® 50/100 (с изключение на интензивните случаи).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Особено внимателен мониторинг се изисква при:

- 1-ва степен AV – блок;
- диабетици със значителни колебания в нивото на кръвната захар (възможни са тежки хипогликемични състояния);
- продължително стриктно постене и тежко физическо изтощение (възможни са тежки хипогликемични състояния);
- пациенти с феохромоцитом (тумор на кората на надбъбрека) (Corvitol® 50/100 се прилага само след предварителна алфа-блокада);
- пациенти с увредена чернодробна функция (вж. дозировка).

Бета-блокери трябва да се прилагат при пациенти с данни за псориазис в личната и фамилната анамнеза само след много внимателна преценка на съотношението полза/риск.

Демаскиране или изостряне на миастения гравис е наблюдавано при употребата на други бета рецепторни блокери.

Бета-блокери могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Следователно показанията трябва да се проверяват щателно при пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност и при пациенти на десенсибилизираща терапия (опасност от тежки анафилактични реакции).

Пациенти с рядка наследствена непоносимост към галактоза, дефицит на лактаза или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат Corvitol® 50/100.

#### Лечение на деца

Няма научни данни относно безопасността и ефективността след приложение при деца. Ето защо не се препоръчва приложението при деца.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Трябва да се имат предвид следните взаимодействия между Corvitol® 50/100 и други лекарства:

При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и инсулин или перорални антидиабетни средства, действието на последните може да се засили или удължи. Предупредителните симптоми на хипогликемията - особено тахикардия и тремор - са маскирани или намалени. Затова е необходим редовен контрол на нивата на кръвната захар.

При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и трициклични антидепресанти, барбитурати, фенотиазини, нитроглицерин както и диуретици, вазодилатори и други антихипертензивни лекарства, може да настъпи по-голямо понижаване на кръвното налягане.



При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и калциеви антагонисти от групата на нифедипина, може да настъпи по-голямо понижение на кръвното налягане и в изолирани случаи да възникне сърдечна недостатъчност.

Кардиодепресивният ефект на Corvitol® 50/100 и антиаритмичните средства може да бъде адитивен.

При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и калциеви антагонисти от типа на верапамил и дилтиазем или други антиаритмици (като напр. дизопирамид) се изисква внимателно проследяване на пациентите, тъй като могат да настъпят хипотония, брадикардия или други аритмии.

#### Забележка

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от типа на verapamil и diltiazem или други антиаритмици (като disopyramide напр.) е противопоказано при пациенти, които се лекуват с Corvitol® 50/100 (освен при интензивните случаи).

При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и сърдечни гликозиди, reserpine, alpha-methyldopa, guanfacine или clonidine, може да настъпи по-голямо понижение на сърдечната честота или забавяне на проводимостта.

Кръвното налягане може силно да се повиши при внезапно спиране на clonidine, когато той се употребява едновременно с Corvitol® 50/100. Следователно clonidine трябва да се преустанови, само ако приложението на Corvitol® 50/100 е спряно няколко дни по-рано. След това clonidine може да бъде преустановен постепенно (виж информацията за clonidine).

При едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и noradrenaline, adrenaline и други симпатикомиметични вещества (напр. такива които се съдържат в сиропите за кашлица, капките за нос и очи), е възможно значително повишение на кръвното налягане.

По време на лечението с Corvitol® 50/100 може да настъпи понижен отговор към adrenaline в дози, които нормално се употребяват за лечение на алергични реакции.

Поради възможната силно изразена хипертония моноамино-оксидазните (MAO) инхибитори не трябва да се вземат заедно с Corvitol® 50/100.

Indometacin и rifampicin могат да намалят антихипертензивното действие на Corvitol® 50/100.

Действието на Corvitol® 50/100 може да се засили от cimetidine.

Corvitol® 50/100 може да намали излъчването на lidocaine.

Едновременната употреба на Corvitol® 50/100 и наркотични вещества може да доведе до по-голямо понижение на кръвното налягане. Отрицателното инотропно действие на тези два лекарствени продукта може да бъде адитивно.

В изолорани случаи е наблюдавана тежка брадикардия при едновременната употреба на metoprolol и инхибитори на обратното захващане на серотонина.

Невромускулната блокада от периферни мускулни релаксанти (напр. suxamethonium, tubocurarine) може да се засили от блокадата на бета-рецепторите от Corvitol® 50/100.

В случай, че не е възможно да се спре употребата на Corvitol® 50/100 преди операции с пълна анестезия или преди употреба на периферни мускулни релаксанти, анестезиологът трябва да се информира за лечението с Corvitol® 50/100.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Corvitol® 50/100 трябва да се употребява при бременни (особено в първите три месеца на бременността) само след щателна преценка на показанията и преценка на съотношението полза / риск.



Има данни, че metoprolol намалява перфузията на плацентата и поради това може да причини смущения в растежа на фетуса. Наблюдавани са спонтанни аборти, преждевременни раждания и интраутеринна смърт на плода след приложението на други бета-блокери.

Поради възможността от брадикардия, хипотония и хипогликемия при новороденото, лечението с Corvitol® 50/100 трябва да бъде спряно 48 - 72 часа преди очакваната дата на раждането. Ако това не е възможно, новородените трябва да бъдат грижливо проследявани през първите 48 - 72 часа след раждането.

Metoprolol се излъчва в концентрирана форма с майчиното мляко. Кърмените деца трябва да се мониторира за симптоми на бета-блокада. Количеството metoprolol, което се приема чрез майчиното мляко, може да се ограничи като се избягва кърменето до 3-4 часа след взимането на лекарството.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лечението с това лекарство изисква редовно наблюдение от лекар. Различни реакции, които може да варират индивидуално, могат да променят до такава степен времето за реакция, че да се наруши способността за шофиране и работа с машини или без стабилна опора на краката. Това е особено важно в случаи на започване на лечението, при повишаване на дозата или смяна на продукта и при комбинация с алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Особено в началото на лечението, нечесто може да възникнат разстройства на централната нервна система, като умора, подтиснато настроение, замаяност, обърканост, главоболие, изпотяване, кошмари или засилени съновидения, разстройства на съня и халюцинации.

Нечесто може да възникнат преходни стомашно-чревни оплаквания (гадене, повръщане, болки в корема, запек, диария).

Нечесто може да възникнат алергични кожни реакции (зачервяване, сърбеж, обриви, фоточувствителност).

Нечесто може да възникнат парестезии и чувство на студенина в крайниците, също рядко мускулна слабост и мускулни крампи.

Също е наблюдавано и изостряне на оплакванията при пациенти с периферни разстройства на кръвообращението (вкл. със синдром на Рейно).

Лечението с Corvitol® 50/100 може в редки случаи да причини рязко понижаване на кръвното налягане, синкоп, палпитации, брадикардия, нарушена атриовентрикуларна проводимост или изостряне на сърдечната недостатъчност с периферни отоци и/или диспнея при усилие.

Не могат да се изключат спорадични случаи на изостряне на пристъпи, при пациенти със стенокардия.

При пациенти, предразположени към бронхоспастични реакции (особено при обструктивни заболявания на дихателните пътища) може да настъпи задух в резултат на повишеното съпротивление на дихателните пътища.

Рядко са наблюдавани сухота в устата, конюнктивит, намалено сълзоотделяне (това трябва да се има предвид ако се носят контактни лещи), а в изолирани случаи са съобщавани и нарушения във виждането.

Corvitol® 50/100 може да маскира симптомите на тиреотоксикоза.

В редки случаи може да се прояви латентен захарен диабет или манифестен диабет да се влоши. При продължително стриктно постене и тежко физическо



изтощение са възможни тежки хипогликемични състояния при съпътстващ прием на Corvitol® 50/100.

Предупредителните симптоми на хипогликемия (особено тахикардия и тремор) могат да се маскират.

Спорадично са наблюдавани разстройства на либидото и импотентност.

При лечение с Corvitol® 50/100 могат да настъпят нарушения на липидния метаболизъм. Намаляване на HDL-холестерола и повишение на плазмените триглицериди са наблюдавани при иначе нормални нива на общия холестерол.

В изолирани случаи са наблюдавани артропатии (моноартрити и полиартрити) при продължително лечение с metoprolol.

В изолирани случаи може да възникне повишение на серумните трансминази (GOT, GPT) или хепатит.

Наблюдавани са изолирани случаи на алопеция, нарушения в слуха или звънене в ушите, наддаване на тегло, личностни промени (напр. промени в настроението, преходна амнезия), тромбоцитопения или левкопения, алергичен ринит или индурация на пенис пластика (болест на Пейрони).

Бета-блокери биха могли в изолирани случаи да ускорят развитието на псориазис, да обострят симптомите на това заболяване или да причинят псориазоподобни обриви.

#### Специални забележки:

Бета-блокери могат да засилят чувствителността към алергени и тежестта на анафилактичните реакции. Следователно при пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност и при пациенти, които са на десенсибилизираща терапия, може да възникнат тежки анафилактични реакции.

Има изолирани съобщения за влошаване на бъбречната функция при лечение с бета-блокери при наличието на тежка бъбречна недостатъчност. В тези случаи Corvitol® 50/100 трябва да се употребява само при съответен контрол на бъбречната функция.

### **4.9 Предозиране**

#### а) Симптоми на предозиране

В зависимост от степента на интоксикация клиничната картина се характеризира главно със симптоми на сърдечно-съдовата и централната нервна системи. Предозирането може да причини тежка хипотония, брадикардия, стигаща до сърдечен арест, сърдечна недостатъчност и кардиогенен шок. Могат да настъпят и затруднения в дишането, бронхоспазъм, повръщане, количествени нарушения на съзнанието, в отделни случаи и генерализирани гърчове.

#### б) Терапевтични мерки при предозиране

Лечението с Corvitol® 50/100 трябва да бъде прекратено при предозиране или при злокачествено понижение на сърдечната честота и кръвното налягане.

В допълнение към общите мерки за елиминиране на токсините трябва да се мониторира жизнените показатели и ако е необходимо да се коригират в условията на интензивни отделения. Следните медикаменти могат да се дават като антидоти:

Atropine: 0,5 - 2 mg болус интравенозно  
Glucagon: първоначално 1-10 mg интравенозно  
в последствие 2-2,5 mg/час като продължителна инфузия



Симпатикомиметици в зависимост от телесното тегло и ефекта: dopamine, dobutamine, isoprenaline, orciprenaline or adrenaline.

При неповлияваща се брадикардия може да се приложи временен пейсмейкър.

При бронхоспазъм могат да се дават  $\beta_2$  - симпатикомиметици под формата на аерозол (също и интравенозно, ако няма достатъчен ефект) или aminophylline интравенозно.

Бавното интравенозно приложение на diazepam се препоръчва при генерализирани конвулсивни състояния.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: бета блокери, селективни  
АТС код: C07A B02

Metoprolol е слабо липофилен бета-рецепторен блокер с  $\beta_1$  - селективност (кардиоселективност) без вътрешна симпатикомиметична активност (ISA) и само с лек мембраностабилизиращ ефект.

В зависимост от степента на симпатикотонията веществото понижава честотата и контрактилитета на сърцето, скоростта на AV-проводимостта и рениновата активност в плазмата. При инхибирането на  $\beta_2$ -рецепторите metoprolol може да предизвика повишение на тонуса на гладката мускулатура.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

След перорален прием metoprolol се резорбира почти напълно (прибл. 95%) в стомашно-чревния тракт. Тъй като е подложен на изразен first-pass метаболизъм, неговата системна наличност възлиза само на около 50 %. Максималните плазмени нива се достигат след 1,5 - 2 часа.

Свързването с плазмените протеини е около 12 %; относителният обем на разпределение е 5,6 l/kg.

Metoprolol се метаболизира почти напълно в черния дроб, предимно чрез цитохром P 450 изоензим 2D6 (CYP 2D6). Два от трите основни метаболита показват слаби бета-блокиращи свойства, но не са от клинично значение. При наличието на чернодробна цироза повишените плазмени нива на непроменен metoprolol са вероятни поради понижената скорост на метаболизиране.

Metoprolol и неговите метаболити се излъчват през бъбреците в около 95 %, като от тях 10 % са непроменени. Времето на полуживот на metoprolol е 3-5 часа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра токсичност*

Вж. т. 4.9 Предозиране

#### *Хронична токсичност*

Изследванията на хроничната токсичност върху различни животински видове не дават данни за предизвикани от веществото токсични ефекти.

#### *Мутагенен и туморогенен потенциал*

Резултатите от изпитванията за карциногенност при плъхове и мишки не предполагат туморогенен потенциал.

С metoprolol не са провеждани екстензивни проучвания за мутагенност. Предишни изследвания не дават данни за мутагенен потенциал.



### *Репродуктивна токсичност*

Изследванията върху два животински вида (пльхове и зайци) не дават данни за тератогенни свойства на metoprolol. Няма достатъчно данни за безопасността при употреба през първото и второто тримесечие на бременността у хора. Не са открити съобщения за родова травма дължаща се на metoprolol.

Проучванията при хора показват, че metoprolol нарушава кръвоснабдяването на плацентата. Серумните концентрации на майката и детето са сравними при раждането. В майчиното мляко metoprolol достига приблизително три пъти по-високи концентрации, в сравнение със серума на майката. Ако се приемат 200 mg metoprolol, приблизително 225µg се излъчват в литър мляко.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Lactose monohydrate, povidone K 30, croscarmellose sodium, magnesium stearate, talc, colloidal anhydrous silica

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни до момента.

### **6.3 Срок на годност**

Срокът на годност при интактна опаковка е 3 години.

Лекарственият продукт не трябва да се използва след изтичане срока на годност.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30 °C!

### **6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са опаковани в блистер, изработен от твърд прозрачен PVC филм и твърдо алуминиево фолио.

Оригинални опаковки с 30, 50 или 100 таблетки

### **6.6 Инструкции за употреба**

Всяко неизползвано количество от лекарствения продукт трябва да бъде унищожено в съответствие с локалните изисквания.

Corvitol® 50/100 е лекарствен продукт по лекарско предписание.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

BERLIN-CHEMIE AG  
(MENARINI GROUP)  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin, Germany

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Corvitol® 50 - 9600034

Corvitol® 100 - 9600033

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

14.06.2002

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

Май 2006

