

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ K-1187, 07.12.07
Одобрено 7/30.10.07

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Egilok® 25 mg, 50 mg, 100 mg tablets
Егилок 25 mg, 50 mg, 100 mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетките съдържат 25 mg, 50 mg или 100 mg от лекарственото вещество metoprolol tartrate.

За списъка на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

Описание на таблетките:

Таблетките от 25 mg са бели или почти бели, без (или почти без) мирис, кръгли, биконвексни, с 2 кръстосани делителни ивици (делими на четири) от едната страна и маркирани с E435 от другата страна.

Таблетките от 50 mg са бели или почти бели, без (или почти без) мирис, кръгли, биконвексни, с делителна ивица от едната страна и маркирани с E434 от другата страна.

Таблетките от 100 mg са бели или почти бели, без (или почти без) мирис, кръгли, биконвексни, със заоблен ръб, с делителна ивица от едната страна и маркирани с E432 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични приложения

- Хипертония, самостоятелно или ако е необходимо в комбинация с други антихипертензивни лекарства;
- Ангина пекторис, самостоятелно или в комбинация с други антистенокардни лекарства;
- Поддържащо лечение с цел вторична профилактика след инфаркт на миокарда;
- Сърдечни аритмии (синусова тахикардия, надкамерна тахикардия, камерни екстрасистоли);



- Профилактика на мигренозните пристъпи;
- Функционални разстройства на сърдечната дейност. Сърцебиене.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Таблетките могат да се приемат независимо от приема на храна.

Ако е необходимо таблетките могат да се делят.

Дозировката се определя след индивидуално титриране за да се избегне тежка брадикардия.

Обикновено дозата е следната:

Хипертония:

При лека и умерена степен началната доза е 25-50 mg два пъти дневно (сутрин и вечер). Ако е необходимо дозата може постепенно да бъде увеличена до 2 пъти по 100 mg и/или да се добавят и други антихипертезивни лекарства.

Ангина пекторис:

Началната доза е 25-50 mg два-три пъти дневно, която в зависимост от реакцията на пациента може постепенно да бъде увеличена до 200 mg дневно или към лечението да се добави друга антистенокардна терапия.

Поддържаща терапия след прекаран инфаркт на миокарда:

Обикновено дозата е 50-100 mg два пъти дневно (сутрин и вечер).

Ритъмни нарушения:

Началната доза е 25-50 mg два или три пъти дневно. Ако е необходимо дозата може да бъде постепенно увеличена до 200 mg или да бъде добавено друго антиаритмично лекарство.

Функционални разстройства на сърдечната дейност, придружени от сърцебиене:

Обичайната дневна доза е два пъти по 50 mg (сутрин и вечер) и може да бъде увеличена до два пъти по 100 mg ако е необходимо.

Профилактика на мигренозни пристъпи:

Обичайната дневна доза е два пъти по 50 mg (сутрин и вечер) и може да бъде увеличена до два пъти по 100 mg ако е необходимо.

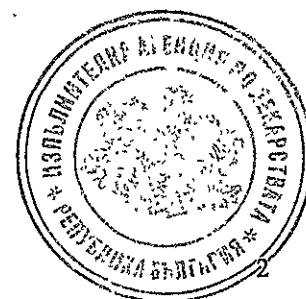
Особени групи пациенти:

При пациенти с бъбречни заболявания не е необходимо намаляване на дозата.

Обикновено не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с чернодробна цироза, защото свързването на metoprolol с плазмените протеини е малко (5-10%), но при тежка чернодробна недостатъчност (например при порто-кавална анастомоза) може да се наложи редуцирането ѝ.

Напредналата възраст не е причина за намаляване на дозата.

За приложението на metoprolol в детска възраст няма достатъчно клиничен опит.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към metoprolol или към някое от помощните вещества, или към други бета блокери;
- AV-блок втора и трета степен;
- Клинично значима синусова брадикардия;
- Синдром на болния синусов възел;
- Кардиогенен шок;
- Тежки периферни съдови артериални разстройства;
- Декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
- Поради малкото клинични данни metoprolol е противопоказан при остър инфаркт на миокарда ако:
 - сърдечната честота е под 45/минута
 - P-Q интервал по-дълъг от 0.24 секунди
 - систоличното кръвно налягане е по-малко от 100 mm Hg
- Пациенти на постоянно лечение с β -агонисти (инотропни лекарства).

4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

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

Много рядко, при налични нарушения в AV-проводимостта и лечение с metoprolol, те могат да се задълбочат и да се развие AV-блок.

Ако се наблюдава прогресираща брадикардия, лечението трябва да продължи с по-ниски дози или трябва да бъде спряно.

Metoprolol може да влоши симптомите на периферни съдови разстройства.

Спирането на лечението с metoprolol трябва да става с постепенно намаляване на дозата в продължение на 1 – 2 седмици. Рязкото прекратяване на лечението може да доведе до влошаване на стенокардната симптоматика и да увеличи риска от коронарни инциденти. Пациентите със стенокардия трябва да останат под стриктен лекарски контрол при прекратяване на лечението.

Макар, че кардиоселективните β -блокери имат по-слаби ефекти върху дихателната функция, отколкото неселективните β -блокери, препоръчва се избягване приложението на първите (доколкото това е възможно) при пациенти с обструктивни заболявания на дихателните пътища.

При лечение с metoprolol на пациенти с бронхиална астма е необходимо комбинирането му с β_2 -рецепторен агонист (спрей или таблетна форма) или корекция в дозата на вече прилагания такъв.

Макар, че вероятността селективните β -блокери да повлияят въгледехидратния метаболизъм или да маскират симптоми на хипергликемия, е малка, ако Egilok се прилага на пациенти със захарен диабет, необходимо е често проследяване на въгледехидратния метаболизъм и, ако е необходимо, трябва да се коригира дозата на инсулина и оралните противодиабетни средства (виж също 4.5. Взаимодействия ...).

При пациенти с феохромоцитом, metoprolol трябва да бъде комбиниран с α -блокери.

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



4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Антихипертензивните ефекти на Egilok и тези на други антихипертензивни лекарства обикновено са адитивни, затова комбинирането им трябва да става внимателно, за да се избегне причиняването на хипотония.

Адитивният терапевтичен ефект на антихипертензивните лекарства всъщност може да осигури по-ефективен контрол на кръвното налягане, ако това е необходимо.

Едновременното приложение на metoprolol и verapamil и/или друг калциев антагонист от типа на diltiazem, води до засилване на отрицателните им инотропни и хронотропни ефекти.

Интравенозното приложение на калциеви антагонисти от типа на верапамил не се препоръчва при пациенти, лекувани с β -блокери.

Внимателно да се комбинира с:

- Перорални антиаритмици (от типа на quinidine и amiodarone) и парасимпатомиметици (риск от хипотония, брадикардия, А-V блок);
- дигиталисови гликозиди (риск от брадикардия, проводни нарушения), като metoprolol не повлиява положителния инотропен ефект на дигиталисовите лекарства);
- други антихипертензивни лекарства, особено от типа на guanethidine, reserpine, α -methyl-dopa, clonidine и guanfacine (риск от хипотония и/или брадикардия);
- При комбинирано лечение с metoprolol и clonidine, последният трябва да бъде спрян няколко дни след прекратяване на лечението с metoprolol, поради риск от хипертонична криза;
- Някои лекарства, повлияващи ЦНС, напр. хипнотици, транквилизатори, три- и тетрациклични антидепресанти, невroleптици / и алкохол (риск от хипотония);
- Наркотици (кардиодепресивен ефект);
- α - и β -симпатомиметици (риск от хипертония, тежка брадикардия, сърдечен арест);
- ergotamine (засилване на вазоконстрикторния ефект);
- β_2 -симпатомиметици (функционален антагонизъм);
- нестероидни противовъзпалителни средства (напр. indomethcine, антихипертензивният ефект може да се намали);
- естрогени (съществува риск от редуциране на антихипертензивния ефект на metoprolol);
- орални противодиабетни средства и инсулин (metoprolol може да усилва техния хипогликемичен ефект и да маскира симптомите на хипогликемия);
- курареподобни миорелаксанти (засилване на нервномускулната блокада);
- Ензимни инхибитори, като cimetidine, алкохол, hydralazine, SSRIs: paroxetine, fluoxetine, sertraline (засилване на ефектите на metoprolol поради по-високите му плазмени нива);
- Ензимни индуктори, като rifampicin, барбитурати (ефектите на metoprolol може да бъдат инхибирани поради индукция на чернодробния метаболизъм);
- Особено внимание трябва да се обръща при едновременното приложение на metoprolol с ганглиоблокери или други β -блокери (напр. капки за очи) или MAO инхибитори.



4.6 Бременност и лактация

Предклинични проучвания:

Няма данни за нежелани ефекти.

Клинични данни:

Изисква се внимателна преценка на съотношението полза / риск при евентуално приложение на лекарството. Ако лечението е абсолютно необходимо, плодът и новороденото трябва да бъдат внимателно проследени за няколко дни (48-72 часа) след раждането, тъй като лекарството предизвиква редуция на плацентарния кръвоток и следователно може да забави растежа на плода или да предизвика брадикардия, подтискане на дишането, хипотония, хипогликемия. Въпреки, че много малка част от терапевтичната доза на metoprolol се екскретира чрез майчиното мляко, кърмачето трябва да бъде внимателно наблюдавано (поради риск от брадикардия).

4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечение с Egilok

Употребата на metoprolol повлиява способностите за шофиране и извършване на дейност с повишен риск, особено в началото на лечението и ако по време на лечението се консумира алкохол (могат да се появят замаяност и уморяемост), следователно дозата, при която тези дейности могат да бъдат извършвани, се определя индивидуално.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Лечението с metoprolol обикновено се понася добре от пациентите, а нежеланите реакции са леки и обратими. Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на клинични проучвания и при клиничното приложение на metoprolol. При някои от случаите не е било възможно да се верифицира лекарствената свързаност на нежеланите реакции.

Термините, използвани по долу за обозначаване на честотата на настъпване се дефинират както следва:

Много чести: $\geq 10\%$; чести: 1 – 9.9%; нечести: 0.1 – 0.9 %;

редки: 0.01 – 0.09%; много редки: ≤ 0.01 %.

Нервна система:

Много чести:	уморяемост;
Чести:	замаяност, главоболие;
Нечести:	парестезии, мускулни крампи, депресия, нарушение на способността за концентрация, Сънливост, безсъние, кошмари;
Редки:	нервност, напрегнатост, сексуални проблеми;
Много редки:	амнезия, нарушения на паметта, обърканост, халюцинации.



Сърдечно-съдова система:

Чести:	брадикардия, постурална хипотония (много рядко със синкоп, студени крайници, палпитации;
Нечести:	влошаване на сърдечната недостатъчност, I степен AV-блок, едем, болки в сърдечната област;
Редки:	аритмия, проводни нарушения;
Много редки:	гангрена, при налични периферни съдови разстройства.

Гастроинтестинален тракт:

Чести:	гадене, болки в корема, диария, запек;
Нечести:	повръщане;
Редки:	сухота в устата и нарушение в чернодробните функции.

Кожна:

Нечести:	еритем (подобни на уртикария, подобни на псориазис и дистрофични кожни лезии), увеличено изпотяване;
Редки:	алопеция;
Много редки:	фоточувствителност, прогресиращ псориазис.

Дихателна система:

Чести:	задух при физически усилия;
Нечести:	бронхоспазъм (дори без клинични данни за обструктивни нарушения);
Редки:	ринит.

Сетивни органи:

Редки:	зрителни нарушения, ксерофталмия и/или конюнктивити;
Много редки:	шум в ушите, дисгеузия.

Метаболизъм:

Нечести:	увеличение на телесното тегло.
----------	--------------------------------

Кръвна картина:

Много редки:	тромбоцитопения.
--------------	------------------

Опорно-двигателен апарат:

Много редки:	артралгия.
--------------	------------

Приложението на Egilok трябва да бъде спряно при поява на някоя от горепосочените нежелани лекарствени реакции ако интензитетът ѝ е клинично значим и причината за това не може да бъде намерена със сигурност.



4.9 Предозиране

Може да се очаква появата на хипотония, синусова брадикардия, атрио-вентрикуларен блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, асистолия, гадене, повръщане, бронхоспазъм, цианоза, хипогликемия, загуба на съзнание, кома.

Изброените симптоми могат да са по-тежко изразени при комбинирането на metoprolol с алкохол, други антихипертензивни лекарства, quinidine и барбитурати.

Първите симптоми на предозиране се развиват 20 минути до 2 часа след приложението на свръхдозата.

Лечението на предозирането, освен другите мерки изисква интензивни грижи и внимателно наблюдение на пациента (следене на циркулаторната, дихателната, бъбречната функция, кръвната глюкоза и серумните електролити).

Ако свръхдозата е приета не преди много време, стомашната промивка (или провокираното повръщане, асистирано от опитен медицински персонал, в случай, че промивката е неприложима или пациентът е в съзнание) с добавен активен въглен може да намали резорбцията на лекарството.

В случаите с тежка хипотония, брадикардия и заплашваща сърдечна недостатъчност се прилага β_1 -агонист венозно, през 2-5 min. или в инфузия, до постигане на желания резултат. Ако няма такъв наличен, прилага се атропин или допамин венозно.

При незадоволителен ефект може да се използва dopamine, dobutamine или terbutaline.

Може да се приложи glucagon 1-10 mg с цел потискане на ефектите на силната бета-блокада. В случай, че тежката брадикардия е рефрактерна на фармакологично лечение, може да се наложи имплантация на пейсмейкър. Бронхоспазмът се повлиява чрез венозно приложение на β_2 -рецепторен агонист (напр. terbutaline).

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

Metoprolol не се отстранява ефективно чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

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

АТС: C07A B02

Механизъм на действие:

Намалява ефектите на повишената симпатомиметична активност върху сърцето като предизвиква намаляване на сърдечната честота, контрактилитета, ударния обем на сърцето и кръвното налягане.

При *хипертония*, намалява повишеното кръвно налягане в изправено и легнало положение. Антихипертензивният му ефект в дългосрочен план се



дължи на постепенното намаляване на общото периферно съдово съпротивление.

Дългосрочното приложение на лекарството при пациенти с хипертония, причинява статистически значимо намаление на левокамерната маса и подобряване на диастолната функция на лявата камера.

При мъже с лека, умерена и тежка хипертония, metoprolol намалява сърдечно-съдовата смъртност (главно честотата на внезапната смърт, фатални и не-фатални инфаркти на миокарда и инсултите).

Подобно на другите β -блокери, чрез понижаване на системното артериално налягане, сърдечната честота и контрактилитета, metoprolol намалява кислородната потребност на миокарда. Чрез намаляване на сърдечната честота и следователно удължаване на диастолата, лекарството подобрява перфузията и оксигенацията на миокардни региони с влошена перфузия.

Metoprolol намалява броя на стенокардните пристъпи, тежестта и продължителността им (а също и на "тихите" исхемични епизоди) и подобрява физическото състояние на пациентите с *ангина пекторис*. Приложен след прекаран инфаркт на миокарда, metoprolol намалява смъртността чрез намаляване на риска от внезапна сърдечна смърт. Този ефект най-вече се дължи на профилактика на епизодите на камерно мъждене. Ефектът на намаляване на смъртността се наблюдава в еднаква степен при приложението на лекарството в ранната или късната фаза на инфаркта, а също и при високо-рискови пациенти и такива с диабет. Приложението на metoprolol след инфаркт на миокарда намалява риска от не-фатален реинфаркт.

При суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене и камерни екстрасистоли, лекарството намалява камерната честота и броя на екстрасистолите.

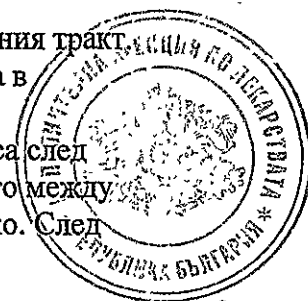
В терапевтични дози metoprolol има по-малък периферен вазо- и бронхоконстриктивен ефект в сравнение с неселективните β -блокери. В сравнение с неселективните β -блокери, metoprolol в много по-малка степен повлиява синтеза на инсулин и въглехидратния метаболизъм. Не променя значително кардиоваскуларният отговор при хипогликемия и не увеличава продължителността на хипогликемичния шок.

В краткосрочни клинични проучвания беше наблюдавано леко увеличение на нивата на серумните триглицериди и леко увеличение на нивата на серумните свободни мастни киселини, при приложението на metoprolol. Също така в някои случаи беше наблюдавано леко намаление на нивото на HDL-холестерола, което беше по-малко от това при неселективните бета-блокери. Резултатите от дългосрочни клинични проучвания (след няколко години лечение) показват значително намаляване на нивата на серумния холестерол.

5.2 Фармакокинетика

Metoprolol се резорбира бързо и напълно от стомашно-чревния тракт. Лекарственото вещество показва линейна фармакокинетика в терапевтичния дозов диапазон.

Максимална плазмена концентрация се получава 1.5 – 2 часа след приложението му. Макар, че плазмените нива варират много между отделните индивиди, при един индивид вариациите са малко. След



резорбцията в храносмилателния тракт metoprolol подлежи на значителен "first-pass" метаболизъм. Бионаличността на лекарственото вещество е около 50% след единична и около 70% след повтаряща се доза.

Едновременното приемане на лекарството с храна води до увеличение на бионаличността му с 30-40 %.

Свързването му с плазмените протеини е ниско – около 5-10 %.

Обемът на разпределение е голям – 5.6 L/kg.

Metoprolol се метаболизира в черния дроб от цитохром P-450 изоензимите, като метаболитите му са неактивни.

Времето на полуживот е средно 3.5 часа (между 1 и 9 часа).

Общият клирънс на лекарственото вещество е 1 L/min.

Повече от 95% от приложената доза се открива в урината, като 5% от нея се екскретира непроменена с урината. Тази стойност може да нарастне до 30% в известни случаи.

Фармакокинетиката на лекарственото вещество не показва различия при пациенти в напреднала възраст.

Нарушението на бъбречната функция не променя системната бионаличност и елиминирането му. Въпреки това, в такива случаи има намаление на екскрецията на метаболитите му. Значително кумулиране на метаболити е наблюдавано при тежка бъбречна недостатъчност (GFR 5 ml/min), което обаче не задълбочава степента на бета-блокадата.

Нарушения в чернодробната функция причиняват незначителен ефект върху фармакокинетиката на metoprolol. При тежка чернодробна цироза и след порто-кавален шънт бионаличността на лекарството може да се увеличи, а клирънсът му да се намали. При пациенти след такава анастомоза общият клирънс намалява до 0.3 L/min и областта под кривата плазмена концентрация/време се увеличава до около 6 пъти тази при здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дългосрочните изследвания по отношение на токсичността, които бяха проведени с терапевтични дози metoprolol при различни животински видове, не показаха токсичност.

Тестовите за карциногенност, проведени на мишки и плъхове бяха негативни.

При изследванията за мутагенност и тератогенност при животни не се получиха позитивни резултати.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Микрокристална целулоза
Натриев скорбелен гликолат (Тип А)
Безводен силициев диоксид
Повидон (К-90)
Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Препоръки за съхранение

Да се съхранява под 25⁰С и да се пази от влага.

6.5 Вид и състав на опаковката

Бутилка от кафяво стъкло, картонена кутия.

6.6 Инструкции за употреба/съхранение

Виж точка 6.4

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company
1106 BUDAPEST, Keresztúri út 30-38.
УНГАРИЯ

8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

EGIS Pharmaceuticals Public Limited Company
1106 BUDAPEST, Keresztúri út 30-38.
УНГАРИЯ

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Egilok таблетки 25 mg:	20020974 / 29.11.2002
Egilok таблетки 50 mg:	20000270 / 14.03.2006
Egilok таблетки 100 mg:	20000271 / 14.03.2006



10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТЕРА

Egilok таблетки 25 mg:	Ноември 2002
Egilok таблетки 50 mg:	Юни 2000
Egilok таблетки 100 mg:	Юни 2000

11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари, 2006

