

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Egilok® R 50 mg prolonged release tablets
Egilok® R 100 mg prolonged release tablets

Егилорк R 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Егилорк R 100 mg таблетки с удължено освобождаване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	ТЛЧ813 / 11.05.09
Одобрено:	33 / 11.03.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: 50 mg или 100 mg metoprolol tartrate във всяка таблетка с удължено освобождаване.

Помощни вещества: захарни сфери

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване за перорална употреба.

Описание:

Бели или белезникави, биконвексни, продълговати филмирани таблетки, с делителна ивица от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на хипертония, самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни лекарства.
- При стабилна стенокардия, като монотерапия или в комбинация с други антистенокардни лекарства.
- Поддържащо лечение – с цел вторична профилактика след инфаркт на миокарда.
- Адювантно лечение на компенсирана, но с проявени симптоми сърдечна недостатъчност, заедно с обичайното за сърдечната недостатъчност лечение (например диуретици, АСЕ инхибитори, дигиталис). Няма достатъчен клиничен опит за използване на metoprolol при пациенти в IV стадий по NYHA.



- Профилактика на сърдечни аритмии особено при надкамерни и камерни тахикардии, провокирани от адренергично индуцирано удължаване на QT-сегмента.
- Профилактика на мигренозните пристъпи.
- Функционални разстройства на сърдечната дейност, с палпитации.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Egilok R таблетки са предназначени за еднократен дневен прием при всички посочени индикации.

Препоръчва се таблетките да се приемат сутрин, без да се съдвкват, с малко течност. Лекарственият продукт се приема независимо от приема на храна.

При необходимост филмираните таблетки могат да бъдат разделени.

Дозата се определя с индивидуално титриране с цел избягване предизвикването на брадикардия и хипотония.

Обичайните дози са както следва:

Хипертония:

Препоръчваната начална доза е 50 mg един път дневно.

При недостатъчен клиничен отговор дозата може да бъде увеличена до 100-200 mg или да се добавят други антихипертензивни лекарства.

Стенокардия:

Препоръчваната начална доза е 50 mg един път дневно.

При недостатъчен клиничен отговор дозата може да бъде увеличена до 100-200 mg или да се добавят други антистенокардни лекарства.

Поддържащо лечение след прекаран инфаркт на миокарда:

Обикновено поддържащата доза е 200 mg веднъж дневно.

Сърдечна недостатъчност с проявени симптоми:

Препоръчваната начална 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. Препоръчва се постепенно увеличаване на дозата с metoprolol с незабавно действие, докато се достигне доза от 25 mg дневно. При по-тежки случаи (NYHA III степен сърдечна недостатъчност) се препоръчва приложението на по-ниски дози или лекарствени форми с незабавно освобождаване. Няма достатъчен клиничен опит за използване на metoprolol при пациенти в IV стадий по NYHA.

Аритмия:

Обичайната доза е 50-200 mg веднъж дневно.

Функционални разстройства на сърдечната дейност с палпитации:

Обичайната доза е 50-200 mg веднъж дневно.



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

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

Чернодробните заболявания могат да повлияят елиминирането на metoprolol, затова при тежка чернодробна недостатъчност дозата трябва да бъде редуцирана в съответствие с тежестта на заболяването.

Деца и юноши – опитът от лечение с metoprolol при деца и юноши е ограничен.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към metoprolol и/или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт;
- AV-блок втора или трета степен;
- сърдечна недостатъчност, в стадий на декомпенсация, неповлияваща се от обичайното лечение;
- клинично изявена синусова брадикардия;
- синдром на болния синусов възел;
- кардиогенен шок;
- тежки периферни артериални циркулаторни разстройства;
- лекарството е противопоказано при инфаркт на миокарда, ако сърдечната честота е по-ниска от 45 удара в минута, PQ-интервалът е по-дълъг от 0,24 sec., систолично налягане под 100 mm Hg, тежка сърдечна недостатъчност и AV-блок втора и трета степен са налице.
- псориазис;
- едновременно приложение на MAO-инхибитори (с изключение на MAO-B);
- едновременно интравенозно приложение на калциеви блокери от верапамилон или дилтиаземов тип или други антиаритмични лекарства (като дизопирамид) е противопоказано (освен в условията на отделение за интензивна терапия (виж т. 4.5.).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Metoprolol може да влоши налична брадикардия.

Metoprolol може да влоши симптомите на периферните циркулаторни нарушения.

Metoprolol може да маскира симптомите на тиреотоксикозата.



Рязкото преустановяване на лечението с metoprolol трябва да се избягва. Спирането на лечението с Egilok R трябва да става с постепенно намаляване на дозата, в течение на 7-10 дни. Рязкото преустановяване на лечението може да доведе до утежняване на стенокардната симптоматика и може да провокира настъпване на инфаркт на миокарда. Пациентите с коронарни заболявания трябва да бъдат внимателно наблюдавани при преустановяване на лечението.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, последната трябва да бъде компенсирана преди да се приложи metoprolol, като състоянието на пациента трябва да бъде контролирано, за да се поддържа компенсацията през цялото време на лечението.

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат стабилизирани преди започване на лечението с metoprolol, като е необходимо стабилното състояние да се поддържа по време на цялата терапия.

Макар че кардиоселективните β -блокери упражняват по-малко ефекти върху дихателната функция, отколкото неселективните β -блокери, препоръчва се да се избягва приложението им при пациенти с обструктивни белодробни заболявания. 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.

При пациенти със захарен диабет се налага по-често изследване на въглехидратния метаболизъм и ако е необходимо, уточняване на дозата на инсулина и оралните антидиабетни лекарства.

При лечението на пациенти с феохромоцитом metoprolol трябва да се комбинира с α -блокери.

Бионаличността на metoprolol може да се увеличи при чернодробна цироза.

При пациенти на лечение с β -блокери, епинефринът може да увеличи кръвното налягане и да причини (рефлекторна) брадикардия, като това се случва по-рядко при приложение на селективен β_1 -блокери.

Преди хирургични интервенции е необходимо анестезиологът да бъде уведомен за приемането на metoprolol. Ако е необходимо преустановяване на лечението с Egilok R поради хирургична намеса, постепенното спиране на лечението с лекарството трябва да започне поне 48 часа преди операцията, освен при състояния като тиреотоксикоза или феохромоцитом.

В някои случаи лечението с β -блокери преди хирургичната интервенция може да бъде от полза, тъй като то може да компенсира аритмогенния и намаляващия коронарния съдов ток ефекти на причинената от стреса симпатикова стимулация.

Ако на пациент ще са дава β -блокери във връзка с горното, трябва да се подбере анестетик с лек негативен инотропен ефект за да се намали рискът от потискане на сърдечната функция.



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

Таблетките с удължено освобождаване съдържат захарни сфери. Пациентите с редките наследствени заболявания фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром или захаразно-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект на Egilok R и този на другите антихипертензивни лекарства са адитивни, затова е необходимо повишено внимание, ако те се прилагат в комбинация с цел избягване на хипотония. Адитивният ефект на антихипертензивните лекарства обаче може да осигури по-ефективен контрол на кръвното налягане, ако това е необходимо.

Egilok R 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:

- дигиталисови гликозиди (риск от брадикардия, проводни нарушения), като metoprolol не повлиява положителния инотропен ефект на дигиталисовите лекарствени продукти.
- нитрати и антихипертензивни лекарства, от типа на guanethidine, reserpine, alphanethyldopa, clonidine и guanfacine (риск от хипотония и/или брадикардия).
- някои лекарства, повлияващи ЦНС, например хипнотици, анксиолитици, три- и тетрациклични антидепресанти, невролептици/алкохол (риск от хипотония).
- общи анестетици, поради техния кардиодепресивен ефект.
- α - и β -симпатикомиметици (риск от хипертония, изразена брадикардия, сърдечен арест).
- при едновременно приложение с clonidine, преустановяването на лечението трябва да стане като първо се спре metoprolol, а clonidine се спира няколко дни след това. Ако първо бъде спрян clonidine може да се провокира хипертонична криза.
- ерготамин (увеличава вазоконстрикторния ефект).
- β_2 -симпатикомиметици (функционален антагонизъм).
- 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).
- курареподобни миорелаксанти (увеличена нервно-мускулна блокада).



- 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 ефекта му.

Едновременно прилагане на metoprolol и ганглиоблокери и/или други бета-блокери (напр. капки за очи) изисква стриктно медицинско наблюдение.

Приемът на храна заедно с metoprolol не оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на лекарственото вещество.

4.6 Бременност и кърмене

Предклинични данни

В проучвания при плъхове, третирани с дози $\leq 55,5$ пъти максималната доза при хора, не са намерени доказателства за увреждане на фертилната функция.

Клинични данни

Поради липсата на адекватни контролирани клинични проучвания, Egilok R не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, освен ако ползата от приложението превишава евентуалния риск. Ако ще се прилага, лечението с metoprolol трябва да бъде преустановено 48-72 часа преди очакваното раждане. Ако лечението е абсолютно необходимо, новороденото трябва да бъде внимателно наблюдавано в продължение на няколко дни (48-72 часа), тъй като лекарството, навлязло във феталното кръвообращение може да предизвика брадикардия, потискане на дишането, хипотония и хипогликемия. Макар, че metoprolol преминава през плацентарната бариера, няма доказателства, че причинява аномалии на фетуса.

Макар, че ако е прилаган в терапевтични дози, в кърмата се екскретира малко количество metoprolol, което не причинява значителна β -блокада у новороденото, последното трябва да бъде наблюдавано (поради риск от развитие на брадикардия).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Приложението на metoprolol повлиява тези способности, особено в началото на лечението и ако по време на лечението се консумира алкохол, следователно дозата, която позволява да се шофира и работи с машини, се определя индивидуално.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са разделени в следните категории според честота на поява: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести



($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много рядко: тромбоцитопения и левкопения могат да настъпят.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Наблюдавани са нарушения в мастния метаболизъм, свързани с лечението с metoprolol. Намерени са намаляване на нивото на HDL-холестерола и увеличаване на нивото на серумните триглицериди, при почти нормално ниво на общия холестерол.

Нечести: може да се наблюдава наддаване на тегло.

Нарушения на нервната система:

Нежелани реакции от страна на ЦНС (такива като уморяемост, замаяност, главоболие) са много чести ($\leq 10\%$), особено в началото на лечението.

Нечести: нарушения в съня, сънливост, по-често сънуване, потиснато настроение, нарушение на способността за концентрация, мускулни спазми и парестезии.

Редки: раздразнителност и тревожност.

Много редки: нарушения на паметта, обърканост, халюцинации, мускулна слабост.

Промени в личността (например емоционални флуктуации и загуба на краткотрайната памет) са описани като изключителни случаи.

Нарушения на окото:

Редки: конюнктивит, ксерофталмия (която може да бъде проблем при пациенти носещи контактни лещи), нарушения в зрителната острота, раздразване на очите.

Сърдечно-съдови нарушения:

Ортостатичната хипотония е честа ($1\% - 10\%$), като в редки случаи ($< 0,01\%$) е свързана със синкоп. Сърцебиене, брадикардия и студени крайници също се наблюдават често.

Нечести ($0,1\% - 1\%$): атриовентрикуларни проводни нарушения, периферен едем, болки в сърдечната област, сърдечна недостатъчност.

Редки ($0,01\% - 0,1\%$): проводни и ритъмни нарушения.

Много редки: пациентите със стенокардия могат да изпитат увеличение на честотата и тежестта на пристъпите. Много рядко, съществуващите периферни циркулаторни разстройства могат да се влошат (до развитие на гангрена). Симптомите на claudicatio intermittens или синдрома на Raynaud може да се влошат.

Респираторни нарушения:

Поради потенциалното увеличение на импеданса на дихателните пътища при пациенти с предиспозиция към бронхоспазъм (особено такива с обструктивно белодробно заболяване), често задух, а по-рядко може да се наблюдава обструкция на дихателните пътища.

Рядко: сенна хрема.

Стомашно-чревни нарушения:

Могат да се наблюдават преходни нарушения (гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, констипация).

Редки: сухота в устата.



Хепато-билиарни нарушения:

Редки: абнормна чернодробна функция (повишени нива на серумните трансаминази).

Много редки: хепатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: алергични кожни реакции (еритем, пруритус, кожен обрив) и увеличено изпотяване.

Редки: алоpecia.

Много редки: фоточувствителност с кожен обрив при излагане на светлина, псориазис и подобни на псориазис дистрофични кожни промени.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан:

Много редки: болки в ставите (артралгия).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Редки: намалено либидо и импотентност, болест на Peyronie (induratio penis plastica).

Други нежелани реакции:

Metoprolol може да маскира симптомите на тиреотоксикозата.

4.9 Предозиране

Наблюдавани са много малко случаи на предозиране.

Симптоми: хипотония, синусова брадикардия, AV-блок, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, сърдечен арест, гадене, повръщане, бронхоспазъм, цианоза, хипогликемия, загуба на съзнание, кома, хиперкалиемия в някои случаи.

Горепосочените симптоми могат да бъдат по-тежки, ако предозирането се дължи на едновременната употреба на Egilok R с алкохол, други антихипертензивни лекарства, quinidine и барбитурати.

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

Лечение: между другите мерки трябва да се положат интензивни грижи и проследяване на пациента (следят се сърдечно-съдовата, дихателната и бъбречните функции, кръвната захар и серумните електролити).

Ако лечението се прилага скоро след поемането на свръхдозата, стомашната промивка и предизвиканото повръщане с активен въглен могат да намалят по-нататъшната резорбция на лекарството. 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 тежка брадикардия, рефрактерна на гореописаното лечение може да се наложи имплантирането на пейсмейкър. Бронхоспазмът може да бъде преодолян с приложението на β_2 -рецепторен агонист (terbutaline).

Антидотите могат да се използват в дози, надвишаващи терапевтичните



Metoprolol не подлежи на хемодиализиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бета-блокери, селективни
АТС код: C07A B02

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

- Механизъм на действие

Metoprolol потиска ефектите на повишена симпатикова активност върху миокарда, като води до значително понижаване на сърдечната честота и минутния обем на сърцето.

При хипертония, metoprolol намалява кръвното налягане както в изправено, така и в легнало положение. Дълготрайният антихипертензивен ефект на лекарственото вещество е свързан с постепенно намаляване на общото периферно съдово съпротивление.

При подостро и хронично приложение metoprolol намалява плазмената ренинова активност. Поне частично този ефект може би се дължи на потискането на бъбречните β_1 -рецептори, което води до намаляване образуването на ренин и като резултат – намаляване на ангиотензин медираната вазоконстрикция.

При пациенти с хипертония, дългосрочното приложение на metoprolol със незабавно освобождаване води до статистически значимо намаляване на масата на лявата камера.

Подобно на другите β -блокери, посредством намаляване на системното кръвно налягане, на сърдечната честота и контрактилитета metoprolol намалява кислородната потребност на миокарда. Чрез намаляване на сърдечната честота и по този начин удължаване на диастолата, metoprolol подобрява перфузията и оксигенирането на области на миокарда с влошено кръвоснабдяване. Подобно, при стенокардия лекарството намалява броя на пристъпите и подобрява възможностите за физическо натоварване.

Ако бъде приложен след инфаркт на миокарда, metoprolol намалява риска от ре-инфаркт.

Периферните вазоспастични и бронхоконстрикторни ефекти на metoprolol когато е даван в терапевтични дози са по-малко изразени от същите при прилагане на неселективни β -блокери.

В сравнение с неселективни β -блокери metoprolol повлиява инсулиновата синтеза и въглехидратния метаболизъм в малка степен. Той не повлиява в значителна степен сърдечно-съдовия отговор на хипогликемия и не удължава продължителността на хипогликемичното състояние.

5.2 Фармакокинетични свойства

Metoprolol tartrate се резорбира почти напълно (95 %) в гастроинтестиналния тракт. След резорбцията лекарството подлежи на екстензивно



метаболизиране от черния дроб при първото преминаване („first-pass“ метаболизъм). Затова бионаличността му е приблизително 35 %.

Кривата на плазмената концентрация на Egilok R във времето показва характерните особености за лекарства с удължено освобождаване. 4 - 6 часа след приемането, фазата на бавна резорбция се представя като 6 часово дълго плато ($C_{max} = 37,4 \text{ ng/ml}$ след приложението на единична доза и $54,7 \text{ ng/ml}$ при постигане на равновесно състояние), като се последва от бавна елиминационна фаза. Фактическият елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е 6 – 12 часа, т.е. доста по-дълъг от присъщия на metoprolol елиминационен полуживот (около 3 часа). Може да се приеме, че по-дългият му полуживот се дължи на по-продължителната резорбция (flip-flop ефект).

Поради метаболизирането му от полиморфни ензими, плазмените нива на metoprolol показват висока (до 17 пъти) интериндивидуална вариация. Свързването с плазмените протеини е 10 %.

Metoprolol показва екстензивно разпределение в тъканите и притежава голям фактически обем на разпределение ($5,5 \text{ l/kg}$).

Фармакокинетиката на metoprolol е линейна до доза от 800 mg. Областта под кривата (AUC) нараства с около 20 % при повтарящи се приеми.

Metoprolol се метаболизира в черния дроб от цитохром P-450 ензимите. Екскретира се предимно чрез бъбреците (около 95 %). Около 10 % от дозата се елиминира като непроменен metoprolol.

Метаболитите (O-desmethyl-metoprolol и α -hydroxy-metoprolol) не са от клинично значение. Те се елиминират с жлъчката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност

Не се наблюдава токсичност при продължително приложение, изследвана с терапевтични дози metoprolol при различни животински видове.

Изследванията за карциногенност при мишки и плъхове не показаха карциногенни ефекти.

При изследванията за мутагенност и тератогенност при животни не бяха намерени такива ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Талк, макрогол 6000, захарни сфери, триетилов цитрат, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стерат, етилцелулоза, силициев диоксид колоиден безводен, целулоза микрокристална.

Обвивката съдържа: макрогол 6000, талк, титанов диоксид (E171), хипромелоза.

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 Данни за опаковката

30 филмирани таблетки са поставени в полипропиленови с алуминиво фолио блистери, поставени в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Режим на отпускане: По лекарско предписание.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egilok R 50 mg tablets: 20040082/23.02.2004 г. (II-8619/23.02.2004 г.)
Egilok R 100 mg tablets: 20040083/23.02.2004 г. (II-8620/23.02.2004 г.)

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

Дата на първо разрешение за употреба: 23.02.2004 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2009 год.

