

тн

Предлог текст на
**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

PRESOLOL 100 mg,
metoprolol
филм-обложени таблети 100 mg

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ **PRESOLOL® 100 mg филм-обложена таблета**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- ♦ **PRESOLOL® 100 mg филм-обложена таблета:** 1 филм-обложена таблета содржи 100 mg метопролол тартарат.

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

PRESOLOL® 100 mg филм-обложена таблета:

Филм-обложена таблета

Округла, биконвексна филм-обложена таблета, со бела до светло крем боја, со разделна линија од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

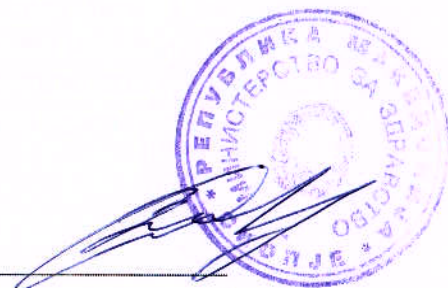
4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекот Presolol филм-обложени таблети е индициран за третман на:

- Хипертензија
- Ангина пекторис
- Аритмии (особено суправентрикуларна тахиаритмија).
- Инфаркт на миокардот (Presolol во раната фаза на терапијата на инфаркт на миокардот ја намалува големината на инфарктот и ја намалува инциденцата на вентрикуларна фибрилација; ублажената болка може да ја намали и потребата за употреба на опијати; докажано е дека неговата употреба кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот го намалува mortalitetot).
- Хипертиреозидизам (како дополнителна терапија).
- Превенција на мигрена.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Начин на употреба



За перорална употреба. Таблетите треба да се земаат на празен stomak.

Дозирање

Дозата на лекот треба да се прилагоди према индивидуалната реакција на болниот. Долунаведените предлози за дозирање треба да се земат како смерници:

Хипертензија

Препорачаната доза на одржување кај хипертонични пациенти е 100-200 mg/ден во една доза наутро или поделена на две дози (наутро и навечер). Терапијата треба да се започне со 50 mg два пати на ден или 100 mg во една доза. Зголемувањето на дозата треба да се прилагоди со терапискиот одговор на пациентот. Максималната доза обично изнесува 200 mg/ден. Се користат дози до 400 mg/ден. По потреба може да се додадат и други антихипертензивни. Долготрајната антихипертензивна терапија со метопролол во дневна доза од 100-200 mg довела до намалување на вкупниот морталитет, вклучувајќи и ненадејна кардиоваскуларна смрт, мозочен удар и несакани коронарни настани исто така кај хипертоничари.

Ангина пекторис

Препорачаното дозирање е 100-200 mg/ден, во две дози (наутро и навечер). Терапијата треба да се започне со 50 mg, два пати на ден. Зголемувањето на дозата треба да се прилагоди со терапискиот одговор на пациентот. Максималната доза обично изнесува 200 mg/ден (во две дози). Се користат дози до 300 mg/ден во поделени дози. По потреба може да се користат и други антихипертензивни лекови.

Аритмии

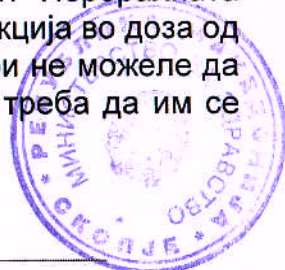
Препорачаното дозирање е 100-200 mg/ден, во две дози (наутро и навечер). По потреба може да се додадат и други антиаритмици.

Хипертиреозидизам

Препорачаната доза е 50 mg четири пати на ден.

Инфаркт на миокардот

- *Иницијална терапија:* за да се постигне оптимален ефект метопролол треба да се примени интравенски во рок од 12 часа од кога пациентот почувствувал болка во градите. Терапијата треба да се започне со 5 mg i.v. примена на метопролол на секои 2 минути до вкупно максимални 15 mg, во зависност од крвниот притисок и срцевата фреквенција. Втората и третата доза не треба да се даваат во колку систолниот крвен притисок е понизок од 90 mmHg, срцевата фреквенција е помала од 40 отчукувања/минута и P-Q интервалот е подолг од 0.26 секунди или во колку дошло до влошување на диспнејата или до појава на ладна пот. Пероралната терапија треба да се започне 15 минути по последната инјекција во доза од 50 mg на секои 6 часа во тек на 48 часа. На пациентите кои не можеле да ја поднесат употребата на целокупната интравенска доза треба да им се даде половина од препорачаната перорална доза.



- *Доза на одржување: вообичаената доза на одржување е 200 mg на ден (во поделени дози).*

Превенција на мигрена

Препорачаната доза е 100-200 mg на ден, дадени во поделени дози (наутро и навечер).

Пациенти со оштетена бубрежна функција

Не е потребно прилагодување на дозата.

Пациенти со оштетена функција на црниот дроб

Обично не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти кои имаат цироза на црниот дроб бидејќи метопролол во мал процент се врзува за плазматските протеини (5-10%). Сепак, намалувањето на дозата може да биде потребно во согласност со степенот на оштетувањето на црниот дроб.

Постари пациенти

Неколку студии покажале дека физиолошките промени кои го следат процесот на стареење имаат занемарлив ефект на фармакокинетиката на метопролол.

Деца

Ограничени се податоците за искуства од употреба на метопролол кај деца.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Позната преосетливост на метопролол или било која друга составна компонента на препаратот.
- AV блок II или III степен.
- Нестабилна декомпензирана срцева инсуфициенција (белодробен едем, хипоперфузија или хипотензија).
- Континуирана или повремена терапија со агонисти на бета рецепторите со инотропен ефект.
- Брадикардија (< 45 отчукувања/минута).
- Sick-sinus синдром.
- Кардиоген шок.
- Нелекуван феохромоцитом.
- Метаболна ацидоза.
- Тешка периферна артериска болест.
- Суспектен инфаркт на миокардот со компликации како што се: изразена брадикардија (< 45 отчукувања/минута), срцев блок од I степен (P-Q интервал > 0.24s) или систолен притисок < 100 mmHg.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Треба да се избегнува нагло прекинување на терапијата со бета-блокатори. Секогаш кога е можно, метопролол треба постепено да се повлекува од терапијата во период од 10-14 дена, додека последните 6 дена треба да се



Presolol® 100 mg

филм-обложена таблета

употребува во доза од 25 mg. Во текот на прекинувањето на терапијата, пациентот треба да биде под строг мониторинг, посебно оние пациенти со позната исхемиска болест. Тогаш се зголемува ризикот од коронарни настани, вклучувајќи и ненадејна смрт.

Анестезиологот треба да биде запознаен со податокот дека пациентот е на терапија со метопролол, пред примената на општа анестезија. Не се препорачува прекинување на употребата на метопролол кај пациентите кои ќе бидат подложени на хируршки зафат. Метопролол во високи дози не треба да се дава на пациенти кои се предвидени за некоја некардиолошка операција, бидејќи може да се јави брадикардија, хипотензија и мозочен удар со фатален исход, кај пациенти со кардиоваскуларен ризик.

Лекот е контраиндициран кај тешка периферна артериска болест (видете дел 4.3), а може да ги блоши помалку тешките нарушувања во циркулацијата на периферните артерии.

Лекот може да се користи кај контролирана срцева инсуфициенција. Кај пациенти со историја на срцева инсуфициенција или кај декомпензирани пациенти треба да се разгледа дигитализација и/или примена на диуретска терапија.

Лекот може да предизвика брадикардија, па во тие случаи е потребно амалување на дозата или постепено прекинување на употребата на лекот.

Поради негативниот ефект на срцевата спроводливост, може да се влошат веќе постоечките нарушувања во спроводливоста од умерен степен и да доведат до AV блок, па е потребно со посебна претпазливост да се дава кај пациенти со срцев блок од прв степен.

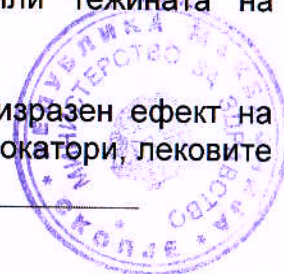
Лекот може да ја зголеми инциденцата и траењето на ангинозните напади кај пациентите со Prinzmetal-ова ангина поради констрикцијата на коронарните крвни садови која е предизвикана од нарушената стимулација на алфа рецепторите. Меѓутоа, со оглед на тоа дека метопролол е селективен бета-блокатор (делува на бета-1 рецепторите), може да се разгледа негова употреба кај овие пациенти, но со највисок степен на претпазливост.

Метопролол може да ги маскира раните знаци за акутна хипогликемија (посебно тахикардија). Сепак, ризикот од влијанието на метаболизмот на јаглениите хидрати или маскирањето на симптомите на хипогликемија е помал при употребата на овој лек отколку при употребата на неселективни бета-блокатори.

Лекот може да ги маскира симптомите на тиреотоксикоза.

Лекот може да ја зголеми осетливост на алергени или тежината на анафилактичката реакција.

Иако кардиоселективните бета-блокатори имаат помалку изразен ефект на белодробната функција во однос на неселективните бета-блокатори, лековите



од оваа група треба да се избегнуваат кај пациенти со реверзибилна опструктивна болест освен ако не постојат аначајни клинички причини за нивна употреба. Во поедини случаи се советува употреба на бета-2 бронходилататори (пр. тербуталин). Може да биде потребно зголемување на дозата на бета-2 агонистот кога ќе се започне терапијата со Presolol.

Како и при употребата на сите бета-блокатори, потребна е претпазливост кај пациенти со псоријаза.

Во случај на цироза на на црниот дроб, биорасположивост ана лекот Presolol филм-обложени таблети може да биде зголемена.

Кај пациенти со феохромоцитом, истовремено треба да се даде и алфа-блокатор.

Кај нестабилен и инсулин-зависен дијабет, може да биде потребно прилагодување на дозата на антидијабетикот.

Кај пациенти кои се на терапија со бета-блокатори, не треба интравенски да се даваат блокатори на калциумови канали од типот на верапамил.

Почетната терапија на тешка малигна хипертензија треба да биде таква да не доведе до нагло намалување на дијастолниот притисок со оштетување на авторегулаторните механизми.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Лекот Presolol фожилм-обложени таблети може да ја намалат контрактилноста на миокардот и да ја оштетат спроводливост низ срцето. Посебна претпазливост е потребна воколку истовремено се употребуваат други лекови со слична активност, на пример антиаритмици (од хинидински тип или амјодарон) или општи анестетици.

При истовремена употреба со калциумови антагонсти (како верапамил или дилтиазем), може да дојде до зголемување на негативниот инотропен и хронотропен ефект, доведувајќи до брадикардија, хипотензија и асистолија. Кај пациентите кои се на терапија со бета-блокатори, не треба истовремено да се дава интравенски верапамил.

Гликозидите на дигиталис со бета-блокаторите, може да го продолжат атриовентрикуларното време на спроведување и да индуцираат брадикардија.

Потребен е мониторинг на пациентите во случај бета-блокаторите да се даваат во комбинација со лекови кои ја блокираат активноста на симпатичкиот ганглион, други бета-блокатори (пр. капки за очи) или MAO-инхибитори.

Воколку истовремената терапија со клонидин мора да се прекине, лекот Presolol филм-обложени таблети треба да се прекине неколку дена пред

клонидинот.

Метопрололот ги антагонизира бета-1 ефектите на симпатомиметиците, но има мало влијание на бронходилататорните ефекти на бета-2 агонистите во терапевтски дози.

Употребата на адреналин (епинефрин) кај пациенти кои се на терапија со бета-блокатори може да доведе до зголемување на крвниот притисок и брадикардија, иако веројатноста тоа да се случи е помала со селективните бета-блокатори.

Метопролол може да влијае на елиминацијата на лидокаин.

Метопролол е метаболен супстрат за изоензимот CYP2D6 цитохром P450. Лековите кои се индуктори или инхибитори на овие ензими можат да имаат влијание на концентрацијата на метопролол во плазмата. Нивото на метопролол во плазмата може да се зголеми при истовремена употреба на лекови кои се метаболизираат преку CYP2D6 како што се антиаритмиците, антихистамините, антагонистите на H₂-рецепторите, антидепресивите, антипсихотиците и COX-2-инхибиторите. Нивото на метопролол се намалува при употреба на рифампицин и може да се зголеми под дејство на алкохол и хидралазин.

Како и кај другите бета-блокатори, истовремената терапија со дихидропиридините, на пример нифедипин, може да доведе до зголемен ризик од хипотензија и влошување на состојбата на пациентот со латентна срцева инсуфициенција.

Истовремената употреба со индометацин или други инхибитори на синтеза на простагландини може да го намали антихипертензивниот ефект на бета-блокаторите.

Бета-блокаторите може да ги маскираат симптомите на тиреотоксикоза и хипогликемија со инхибиција на функцијата на симпатичкиот нерв. Хипогликемскиот ефект на антидијабетиците може да биде појачан, посебно со неселективни бета-блокатори. Од таа причина, кај пациентите кои се на терапија со бета-блокатори, потребно е намалување на дозата на пероралните антидијабетици и инсулин. Тоа може да влијае на тахикардијата предизвикана со хипогликемија.

Бидејќи бета-блокаторите влијаат на периферната циркулација, потребна е посебна претпазливост при истовремена употреба со други лекови со слична активност (пр. ерготамин).

Влијанието на лекот Presolol филм-обложени таблети и другите антихипертензиви на крвниот притисок обично е адитивно, па е потребна претпазливост при комбинирање со други антихипертензиви или други лекови кои може да доведат до намалување на притисокот, како што се трицикличните антидепресиви, барбитуратите и фенотијазините. Сепак, комбинацијата на антихипертензивни лекови може да се користи за

подобрување на контролата на хипертензијата.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Метопролол не треба да се употребува во периодот на бременоста и доењето, освен во случаи кога евентуалната корист од употребата го надминува потенцијалниот ризик по фетусот/новороденчето. Бета блокаторите ја намалуваат плацентарната перфузија, што може да доведе до интраутерина смрт на плодот и предвремено породување.

Како и при употребата на сите бета-блокатори, лекот Presolol филм-обложени таблети може да доведе до брадикардија и хипогликемија кај фетусот, новороденчето или бебињата кои се дојат.

Метопролол, под строг надзор, е користен кај трудници после 20-тата гестациска недела кои имале хипертензија асоцирана со бременоста. Иако лекот ја поминува плацентарната бариера и е присутен во крвта во папочната врвца, не се регистрирани случаи на фетални абнормалности.

Доење

Количината на метопролол која се излучува во мајчиното млеко не би требало да предизвика значајни ефекти на бета-блокада кај доенчето, ако мајката ја прима вообичаената тераписка доза.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Како и при употреба на останатите бета блокатори и метопролол може да влијае на способноста за управување моторно возило и ракување со машини. Треба да се има во предвид дека повремено може да се јават вртоглавица или замор.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Лекот Presolol филм-обложени таблети добро се поднесува и обично несаканите дејства се благи и реверзибилни.

Подолу наведените несакани дејства се пријавени во клиничките испитувања или постмаркетиншки. Поврзаноста со метопролол не била секогаш утврдена. Фреквенциите на јавување се класифицирани на следниот начин:

- Многу често ($\geq 10\%$)
- Често ($1\% - 9.9\%$)
- Помалку често ($0.1 - 0.9\%$)
- Ретко ($0.01 - 0.09\%$)
- Многу ретко ($< 0.01\%$)

Кардиоваскуларни нарушувања



Presolol® 100 mg

филм-обложена таблета

Често: брадикардија, постурални нарушувања (многу ретко со синкопа), ладни стапала и раце, палпитации.

Помалку често: влошување на симптомите на срцева инсуфициенција, кардиоген шок кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот*, срцев блок од прв степен, едем, прекордијална болка.

Ретко: нарушена срцева спроводливост, срцеви аритмии.

Многу ретко: гангрена кај пациенти со веќе постоечки оштетувања на периферната циркулација.

*повеќе од 0.4% во споредба со плацебо во студијата спроведена кај 46000 пациенти со акутен инфаркт на миокардот, каде што зачестеноста на кардиоген шок била 2.3% во групата со метопролол и 1.9% кај плацебо групата кај подгрупата на пациенти кои имале мал ризик од шок. Индексот на ризикот се базира на апсолутниот ризик за пациентите од шок во зависност од годините, полот, времето на каснење, Killip класа, крвен притисок, срцева фреквенција, нарушувања во EKG и претходна историја на хипертензија. Пациентите со мал индекс од шок одговараат на групата пациенти кај кои метопролол е препорачан во акутен инфаркт на миокардот.

Нарушувања на нервниот систем

Многу често: замор.

Често: вртоглавица, главоболка.

Помалку често: парестезии, мускулни грчеви.

Гастроинтестинални нарушувања

Често: мачнина, абдоминална болка, дијареа, опстипација.

Помалку често: повраќање.

Ретко: сува уста.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу ретко: тромбоцитопенија.

Хепатобилијарни нарушувања

Ретко: нарушени функционални хепатални тестови.

Многу ретко: хепатитис.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Помалку често: зголемување на телесната маса.

Нарушувања на мускуло-скелетното, сврзното и коскениот ткиво

Многу ретко: артралгија.

Психијатриски нарушувања

Помалку често: депресија, нарушена концентрација, сомноленција или инсомнија, ноќни кошмари.

Ретко: нервоза, анксиозност, импотенција/сексуална дисфункција.

Многу ретко: амнезија/нарушена меморија, конфузија, халуцинации.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања



Presolol® 100 mg

филм-обложена таблета

Често: диспнеја при напор.

Помалку често: бронхоспазам.

Ретко: ринитис.

Нарушувања на сетилата

Ретко: нарушувања на видот, суво око/или иритација на окото, коњуктивитис.

Многу ретко: тинитус, нарушувања на сетилото за вкус.

Нарушувања на ниво на кожата и поткожното ткиво

Помалку често: исип по кожата (во форма на уртикарија, псоријазиформни и дистрофични промени на кожата), појачано потење.

Ретко: губиток на коса.

Многу ретко: фотосензитивни реакции, влошување на псоријазата.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на труење се брадикардија, хипотензија, акутна срцева инсуфициенција и бронхоспазам.

Општите мерки вклучуваат внимателен мониторинг, лекување во единиците за интензивна нега, гастрична лаважа, активен јаглен и лаксативи за спречување на понатамошна апсорбција ако е лекот се уште присутен во гастроинтестиналниот тракт, како и терапија со плазма или нејзини супституенти за лекување на хипотензија или шок.

Изразената брадикардија се лекува со интравенска употреба на атропин (1-2 mg) и/или со пејсмејкер. По потреба, во интравенски болус може да се даде глукагон во доза од 10 mg. Ако е потребно, глукагон може да се даде во интравенска инфузија во доза од 1-10 mg/h во зависност од одговорот. Ако нема адекватен одговор на глукагон или е недостапен, може интравенски да се даде добутамин за стимулација на бета-адренорецепторите во доза од 2.5-10 mcg/kg/min. Добутамин, поради позитивниот инотропен ефект може да се користи за лекување на хипотензија и акутна срцева инсуфициенција. Постои веројатност овие дози да не се адекватни и да не можат да го понишат ефектот на бета-блокадата ако труењето е со голема количина од лекот. Дозата на добутамин може да се зголеми до постигнување на адекватен клинички одговор.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Бета блокатор, селективен

АТС Код: C07AB02

Метопролол е кардиоселективен бета-адренергичен блокатор. Ги инхибира пред сè бета-1-рецепторите (на тој начин се постигнува кардиоселективност),



Presolol® 100 mg

филм-обложена таблета

не поседува интринзичка симпатомиметичка активност (парцијален агонист), а по степенот на блокада на бета-адренорецепторите е сличен на пропранолол.

Негативниот хронотропен ефект на срцето кој го има метопролол доведува до нагол пад на ејекционата фракција и систолниот притисок.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Метопролол скоро комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт во рок од 2 часа со константна биорасположивост во различни студии.

Метопролол подлежи на оксидативен метаболизам во црниот дроб, главно преку CYP2D6-изоензимите.

Главно се елиминира преку црниот дроб (>90%). Терминалното полувреме на елиминација изнесува околу 3-4 часа.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Акутната токсичност на метопролол е ниска до умерена. Знаците за токсичност се неспецифични и немаат некој посебен целен орган. Знаците за токсичност кај стаорци и кучиња укажуваат дека метопролол има кардиопресивен ефект при високи плазматски концентрации.

Нема знаци за специфична општа токсичност по примена на повторувани дози кај стаорци и кучиња. Во студиите не е докажан репродуктивен и мутаген потенцијал. Во канцерогените студии кај глувци и стаорци не е регистрирана зголемена инциденца на неоплазми поврзани со употребата на метопролол.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Presolol филм-обложени таблети 100 mg

Јадро

- Силициум-диоксид, колоиден, безводен
- Целулоза, микрокристална
- Натриум-скробгликолат (тип А)
- Магнезиум-стеарат

Филм-обвивка

- Хипромелоза 3ср
- Полисорбат 80
- Талк
- Титан-диоксид

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не се познати



6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Пет (5) години од датумот на производство.
Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

PRESOLOL® 100 mg филм-обложени таблети:

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување, заради заштита од светлина и влага.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 ПАКУВАЊЕ

PRESOLOL® 100 mg филм-обложени таблети:

Блистер (PVC/Al фолија) со 10 филм-обложени таблети. Пакувањето содржи 3 блистера, односно 30 филм-обложени таблети од по 100 mg.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Неупотребениот лек се уништува према важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р.Србија

МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

HEMOFARM A.D., ул. Београдски пут б.б., Вршац, Р.Србија

HEMOFARM d.o.o., ул. Новаковиќи бб, Бања Лука, Р.Босна и Херцеговина

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА
ПРЕТСТАВНИШТВО СКОПЈЕ, ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје,
Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

