

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

PRESOLOL 5 mg/5 ml,
metoprolol
раствор за инјектирање

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- ♦ **PRESOLOL® 5 mg/5 ml** раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

- ♦ **PRESOLOL® 5 mg/5 ml** раствор за инјектирање:
1 ампула (5 ml) содржи 5 mg метопролол тартарат.

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

PRESOLOL® 5 mg/5 ml раствор за инјектирање
Раствор за инјектирање
Бистар, безбоен раствор, без мирис.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Контрола на тахиаритмии, посебно суправентрикуларни тахиаритмии.

Употребата на лекот Presolol раствор за инјектирање во раната фаза на акутен инфаркт на миокардот ја намалува големината на инфарктот и инциденцата на вентрикуларни фибрилации. Олеснувањето на болката исто така може да ја намали потребата за опиоидни аналгетици.

Употребата на лекот Presolol раствор за инјектирање го намалува mortalitetot кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозата на лекот секогаш треба да се прилагоди према индивидуалните потреби на пациентот. Долунаведените предлози за дозирање треба да се земат како смерници:



Аритмии

Почетната доза изнесува 5 mg метопролол, која се дава споро интравенски (1-2 mg/min). Истата доза може да се повтори во интервали од 5 минути додека не се постигне задоволителен одговор. Кај повеќето случаи е доволна вкупна доза од 10-15 mg.

Поради ризикот од изразит пад на притисокот, метопролол кај пациентите со систолен притисок понизок од 100 mmHg мора да се дава со посебна претпазливост.

Употреба во тек на анестезија

Инјектирање на доза од 2-4 mg споро интравенски обично е доволно да превенира развој на аритмии во текот на воведувањето во анестезија. Истата доза исто така може да се користи за контрола на развој на аритмии во текот на анестезијата. По потреба може да се продолжи со примена на инјекции од 2 mg до максимална вкупна доза од 10 mg.

Инфаркт на миокардот

Интравенска примена на лекот Presolol раствор за инјектирање, треба да се иницира во коронарна (или слична) единица, после хемодинамска стабилизација на пациентот. 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 висината на крвниот притисок и срцевата фреквенција. Втората и третата доза не треба да се даваат воколку 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.

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 кај пациентите со сериозна дисфункција на црниот дроб.

Постари пациенти

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



Presolol® 5 mg/5 ml

Раствор за инјектирање

Прилагодување на дозата не е потребно кај постарите пациенти, но сепак треба внимателна титрација на дозата кај сите пациенти.

Деца

Нема доволно податоци за употреба на метопролол кај деца.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Лекот Presolol раствор за инјектирање, како и другите бета-блокатори, не треба да се корсити во следните случаи:

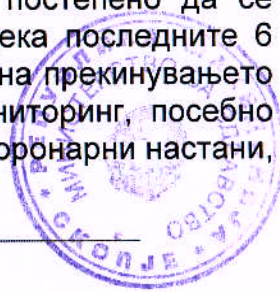
- Позната преосетливост на метопролол или било која друга составна компонента на препаратот или други бета блокатори.
- Хипотензија.
- AV блок II или III степен.
- Декомпензирана срцева инсуфициенција (белодробен едем, хиперфузија или хипотензија).
- Брадикардија (< 45 отчукувања/минута).
- Sick-sinus синдром.
- Кардиоген шок.
- Нелекуван феохромоцитом.
- Метаболна ацидоза.
- Тешка периферна артериска болест.
- Континуирана или повремена терапија со агонисти на бета рецепторите со инотропен ефект.
- 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

При лекување на пациенти со суспектен или потврден инфаркт на миокардот потребно внимателно да се следи хемодинамскиот статус на пациентот после секоја од трите дози од 5 mg интравенски применет лек. Втората или третата доза не треба да се дава ако е систолниот притисок <90 mmHg, срцевата фреквенција < 40 отчукувања во минута и P-Q интервал > 0.26 s или ако дојде до влошување на диспнејата или појава на ладна пот.

При употреба на лекот Presolol, како и при употреба на други бета-блокатори, важи:

- Терапијата со лекот Presolol при перорална употреба не треба нагло да се прекинува. 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 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. Ризикот од коронарни настани,



Presolol® 5 mg/5 ml

Раствор за инјектирање

вклучувајќи и ненадејна смрт, може да биде зголемен при во текот на прекинувањето на терапијата со бета-блокатори.

- Неопходно е во случај на примена на општа анестезија, анестезиологот да биде запознаен со податокот дека пациентот е на терапија со Presolol. 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. Кај поедини пациенти може да биде потребно во премедикацијата да се даде некој бета-блокатор. Во тој случај да се избере анестетик со слабо негативно инотропно дејство за да се минимизира депресијата на миокардот.
- Лекот Presolol 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 Presolol 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 Presolol треба со претпазливост да се користи кај пациенти со слаба срцева резерва.
- Лекот Presolol 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, треба со посебна претпазливост да се дава кај пациенти со срцев блок од прв степен.
- Лекот Presolol 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 јаглените хидрати или маскирањето на симптомите на хипогликемија е помал при употребата на метопролол инјекции 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. Воколку е неопходна примена на бета-блокатори кај овие пациенти потребен е мониторинг на пациентот. 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 лекот Presolol раствор за инјектирање.

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

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.

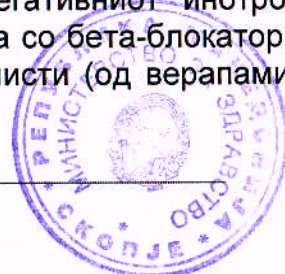
4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

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.

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 раствор за инјектирање треба да се прекине неколку дена пред клонидинот.

При истовремена употреба со калциумови антагонсти (како верапамил или дилтиазем), може да дојде до зголемување на негативниот инотропнен хронотропен ефект. Кај пациентите кои се на терапија со бета-блокатори, не треба истовремено да се даваат калциумови антагонисти (од верапамилски тип).



Presolol® 5 mg/5 ml
Раствор за инјектирање

Бета-блокаторите можат да го појачаат негативниот инотропен и негативно дромотропен ефект на антиаритмиците (хинидински тип и амјодарон).

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

Кај пациентите на терапија со бета-блокатори, инхалационите анестетици го зголемуваат кардиодепресивниот ефект.

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

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-1-блокатори.

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

Метопролол може да влијае на елиминацијата на лидокаин.

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.

Кај пациенти кои се на терапија со бета-блокатори може да биде потребно намалување на дозата на пероралните антидијабетици и инсулин.

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 раствор за инјектирање и на другите антихипертензивни на крвниот притисок е обично адитивен, поради што е потребна претпазливост при комбинирање со други антихипертензивни или други лекови кои може да доведат до намалување на притисокот, како што се трицикличните антидепресиви или други лекови кои може да доведат до намалување на притисокот, како што се трицикличните антидепресиви, барбитурати и фенотијазини. Сепак, комбинацијата на антихипертензивни лекови може да се користи за подобрување на контролата на хипертензија.



4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Се препорачува метопролол да не 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 раствор за инјектирање може да доведе до брадикардија и хипогликемија кај фетусот, новороденчето или бебињата кои се дојат.

Постои зголемен ризик од срцеви и белодробни компликации кај неонатуси.

Метопролол во форма на раствор за инјектирање, 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

Во текот на употребата на лекот не се препорачува доење. При употреба на метопролол во тераписки доза не би требало да се очекуваат значајни ефекти на бета-блокадата кај доенчето.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

При управување со 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

Подолу наведените несакани дејства се пријавени во клиничките испитувања или постмаркетиншки.

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 ($<0.01\%$)

Инфекции и инфестации

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

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Многу ретко: тромбоцитопенија.



Психијатриски нарушувања

Помалку често: депресија, инсомнија, ноќни кошмари.

Ретко: нервоза, анксиозност.

Многу ретко: конфузија, халуцинации.

Нарушувања на нервениот систем

Често: вртоглавица, главоболка.

Помалку често: нарушена концентрација, сомноленција, парестезии.

Многу ретко: амнезија/оштетена меморија, нарушување на сетилата за вкус.

Нарушувања на окото

Ретко: нарушувања на видот (пр. заматен вид), суво око/или иритација на окото, коњуктивитис.

Срцеви нарушувања

Често: брадикардија, палпитации.

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

Ретко: нарушена срцева спроводливост, срцеви аритмии, влошување на постоечки AV блок.

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.

Васкуларни нарушувања

Често: постурални нарушувања (многу ретко со синкопа).

Ретко: Raynaud-ов феномен.

Многу ретко: влошување на веќе постоечката интермитентна клаудикација.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Често: диспнеја при напор.

Помалку често: бронхоспазам..

Ретко: ринитис.

Гастроинтестинални нарушувања

Често: мачнина, абдоминална болка, дијареа, опстипација.

Помалку често: повраќање.

Ретко: сува уста.



Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретко: хепатитис.

Нарушувања на ниво на кожата и поткожното ткиво

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

Ретко: губиток на коса.

Многу ретко: фотосензитивни реакции, влошување на псоријазата.

Нарушувања на мускуло-скелетното, сврзното и коскено ткиво

Помалку често: мускулни грчеви.

Многу ретко: артралгија.

Нарушувања на репродуктивните органи и на ниво на дојка

Ретко: импотенција/сексуална дисфункција.

Општи нарушувања и реакции на местото на примената

Многу често: замор.

Често: ладни стапала и раце.

Помалку често: болка во градите, едем.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Помалку често: зголемување на телесната маса.

Лабораториски анализи

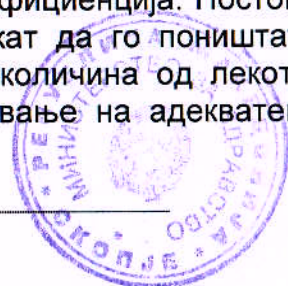
Ретко: нарушувања во функционалните хепатални тестови, позитивни антинуклеарни антител (кои не се пропратени со SLE).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптомите на труење може да бидат брадикардија, хипотензија, акутна срцева инсуфициенција и бронхоспазам.

Општите мерки вклучуваат внимателен мониторинг, лекување во единиците за интензивна нега 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 поништат 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.



Може да се разгледа и примена на калциумови јони. За бронхоспазам се користат бронходилататори.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:
Бета блокатор, селективен

АТС Код: C07AB02

Метопролол е компетитивен антагонист на бета-адренергичните рецептори. Тој првенствено ги инхибира бета-1-рецепторите (на тој начин се постигнува кардиоселективност), не поседува интринзичка симпатомиметичка активност (парцијален агонист), а по степенот на блокада на бета-адренорецепторите е сличен на пропранолол.

Резултат од примената на метопролол е негативен хронотропен ефект на срцето. Од таа причина, после примената на метопролол доаѓа до брзо намалување на ејекционата фракција и пад на систолниот притисок.

Во клиничката студија COMMIT учествувале 45852 пациенти, кои биле примени во болница во рок од 24 часа од појавата на симптоми суспектни за инфаркт на миокардот со промени во ЕКГ (ST елевација, депресија на ST сегментот или блок на левата гранка). Пациентите со рандомизација биле поделени во група која примала метопролол (до 15 mg i.v., потоа 200 mg перорално) или плацебо и биле лекувани до отпуштањето од болница или бо траење од 4 недели. Двата примарни исходи биле: 1) смртен исход, повторен инфаркт или срцев застој и 2) смрт од било која причина во текот на периодот на лекување. Ниту еден од споменатите исходи не бил значајно намален во групата која примала метопролол. Сепак, терапијата со метопролол довела до поретки појави на повторен инфаркт и вентрикуларна фибрилација, но и до зголемена зачестеност на кардиоген шок во првиот ден од терапијата. Кај хемодинамски нестабилните пациенти биле присутни значајни пасности. Регистрирана е умерена корист кај стабилните пациенти, посебно после нултиот и првиот ден.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Метопролол главно се елиминира со метаболизам во црниот дроб и просечното полувреме на елиминација изнесува 3.5 часа (во ранг од 1-9 часа). Степенот на метаболизам е индивидуален, слабите метаболизери (приближно 10%) имаат поголеми концентрации на лек во плазмата и поспора елиминација отколку екстензивните метаболизери. Интраиндивидуалните концентрации се стабилни.

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



5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Бидејќи безбедносниот профил на метопролол е потврден, неа релевантни претклинички податоци кои би се додале на информациите кои се наоѓаат во останатите делови на овој Збирен Извештај за особините на лекот.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

PRESOLOL раствор за инјектирање 5 mg/5 ml

- Натриум хлорид
- Вода за инјекции

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

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 раствор за инјектирање 5 mg/5 ml

Кутија со 5 ампули (5ml) од безбојно стакло (I хидролитичка група) со зелен прстен.

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

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

