

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЕГІЛОК РЕТАРД**  
**(EGILOK RETARD)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг метопрололу тартрату;

*допоміжні речовини:* цукор сферичний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 6000, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, триетилцитрат.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

**Фармакотерапевтична група.** Селективний бета-адреноблокатор. Код АТС: C07A B02.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

- Лікування артеріальної гіпертензії як монотерапія або (за необхідності) у поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами.
- Лікування стабільної стенокардії як монотерапія або у поєднанні з іншими антиангінальними засобами.
- Підтримуюча терапія - для вторинної профілактики - після інфаркту міокарда.
- Стабільна хронічна серцева недостатність з порушенням систолічної функції як допоміжна терапія до базисного лікування серцевої недостатності.
- Профілактика порушень серцевого ритму, особливо суправентрикулярної тахікардії й шлуночкової тахікардії.
- Профілактика нападів мігрені.
- Функціональні розлади серця із серцебиттям.

**Противоказання.**

- Підвищена чутливість до метопрололу й/або будь-якого іншого компонента препарату.
- Атріовентрикулярна блокада II і III ступеня.
- Серцева недостатність у стадії декомпенсації
- Клінічно значуща синусова брадикардія.
- Синдром слабості синусового вузла.
- Кардіогенний шок.
- Порушення периферичного артеріального кровотоку.
- Через обмеженість клінічних даних застосування метопрололу протипоказане при інфаркті міокарда за таких умов:
  - частота серцевих скорочень менше 45 ударів за хвилину;
  - інтервал P-Q перевищує 0,24 секунди;
  - систолічний артеріальний тиск нижче 100 мм рт.ст.;
  - виражена серцева недостатність.
- Псоріаз.

**Спосіб застосування та дози.**

При всіх показаннях препарат слід приймати один раз на добу.

Добову дозу рекомендується приймати вранці з невеликою кількістю води, не розжовуючи таблетку. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі або під час їжі.

За необхідності таблетку, вкриту оболонкою, можна розламати навпіл.

Щоб уникнути брадикардії дозу слід підбирати індивідуально.

*Артеріальна гіпертензія:* середня добова доза становить 50 мг в один прийом. За необхідності дозу можна збільшити до 100-200 мг в один прийом. Для посилення гіпотензивного ефекту Егілок Ретард можна застосовувати з іншими гіпотензивними засобами.

*Стенокардія:* доза препарату становить 50 мг на добу в один прийом. За необхідності дозу можна збільшувати до 100-200 мг в один прийом. Для посилення клінічного ефекту Егілок Ретард можна застосовувати з іншими антиангінальними препаратами.

*Після інфаркту міокарда* підтримуюча доза становить 200 мг один раз на добу.

*Стабільна хронічна серцева недостатність:* рекомендована початкова доза препарату протягом перших двох тижнів становить 25 мг на добу. Після 2 тижнів доза може збільшена до 50 мг один раз на добу, і далі кожні 2 тижні може подвоюватися до 100 мг, потім до 200 мг. Рекомендується поступове підвищення дози з прийомом препаратів метопрололу негайного механізму дії до досягнення добової дози 25 мг. При більш тяжких випадках серцевої недостатності рекомендується застосовувати низькі дози або таблетки метопрололу не пролонгованої дії.

При *аритмії* початкова доза препарату становить 50 - 200 мг один раз на добу.

При *функціональних розладах серця*, що супроводжуються серцебиттям, звичайна доза препарату становить 50 – 200 мг один раз на добу.

Для профілактики *нападів мігрені* звичайною дозою препарату є 100-200 мг на добу в один прийом.

### **Побічні реакції.**

Для оцінки частоти виникнення застосовували наступні критерії: дуже часто – не менше 10%, часто – 1–9,9%, нечасто – 0,1–0,9%, рідко – 0,01–0,09%, та дуже рідко – менше 0,01%.

*З боку системи кровотворення:* дуже рідко - тромбоцитопенія, лейкопенія.

*З боку обміну речовин і харчування:* порушення жирового обміну; зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищення рівня тригліцеридів при нормальному рівні загального холестерину; іноді - збільшення маси тіла.

*З боку нервової системи:* підвищена стомлюваність, запаморочення, головний біль (дуже часто; < 10 %, особливо на початку курсу лікування); іноді - порушення сну, сонливість, сновидіння, депресія, ослаблення концентрації уваги, м'язові спазми, парестезії; рідко - нервова збудливість, тривога; дуже рідко - порушення пам'яті або ослаблення пам'яті, сплутаність свідомості, галюцинації, м'язова слабкість. В поодиноких випадках - зміни особистості (емоційна лабільність і ослаблення короткочасної пам'яті).

*З боку органів чуття:* рідко - кон'юнктивіт, ксерофтальмія, порушення зору, подразнення очей, порушення смакових відчуттів, шум у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* часто - ортостатична гіпотензія, що дуже рідко (< 0,01 %) супроводжується непритомністю, нечасто - посилене серцебиття, брадикардія, відчуття холоду в кінцівках, атріовентрикулярна блокада I ступеню, набряки, біль у перикарді; рідко: порушення синоатріальної провідності, аритмія.

Нечасто - порушення передсердно-шлуночкової провідності, периферичні набряки. Дуже рідко у хворих на стенокардію збільшується частота й інтенсивність нападів. Дуже рідко посилюються раніше існуючі порушення периферичного кровообігу (аж до розвитку гангрені). Посилюються симптоми переміжної кульгавості або хвороби Рейно.

*З боку системи дихання:* у пацієнтів, схильних до бронхоспазму (особливо за наявності обструктивних захворювань дихальних шляхів), часто спостерігається порушення дихання, рідше - обструкція дихальних шляхів; дуже рідко - пропасниця.

*З боку травної системи:* нудота, блювання, біль в животі, діарея, запор; рідко - сухість у роті.

*З боку гепатобіліарної системи:*

Рідко - порушення функції печінки (підвищення рівня трансаміназ сироватки крові), дуже рідко - гепатит.

*Шкіра й підшкірні тканини:* в окремих випадках - шкірні алергічні реакції (еритема, свербіж, шкірний

висип), посилене потовиділення; рідко - алопеція; дуже рідко - фотосенсибілізація зі шкірним висипом при освітленні. Дуже рідко – псоріаз, псоріазоподібне ураження шкіри.

*З боку скелетно-м'язової системи й сполучної тканини:* дуже рідко - біль у суглобах (артралгія).

*З боку сечостатевої системи:* рідко - зниження лібідо, імпотенція.

*Інші побічні ефекти:* метопролол може маскувати симптоми тиреотоксикозу.

### **Передозування.**

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, синусова брадикардія, передсердно-шлуночкова блокада, серцева недостатність, кардіогенний шок, асистолія, нудота, блювання, бронхоспазм, ціаноз, гіпоглікемія, втрата свідомості, кома, в деяких випадках – гіпокаліємія.

Ці симптоми можуть посилюватися при одночасному застосуванні алкоголю, антигіпертензивних засобів, хінідину, барбітуратів. Перші симптоми проявляються через 20 хв. – 2 год. після прийому препарату.

*Лікування:* необхідні інтенсивна терапія й пильне спостереження за пацієнтом (параметри кровообігу й дихання, функція нирок, рівень глюкози в крові, електроліти сироватки крові).

Якщо препарат прийнятий недавно, його подальше всмоктування може бути знижено промиванням шлунка, стимуляцією блювання й введенням активованого вугілля. При тяжкій гіпотензії, брадикардії й загрозі серцевої недостатності слід ввести внутрішньовенно  $\beta_1$ -агоніст або атропін. За відсутності достатнього ефекту слід застосовувати дофамін, добутамін або норепінефрин (норадреналін). Введення глюкагону в дозах 1 - 10 мг може усунути ефекти сильної блокади бета-рецепторів. При вираженій брадикардії, резистентній до фармакотерапії, може знадобитися імплантація водія серцевого ритму. Бронхоспазм можна зняти внутрішньовенним введенням  $\beta_2$ -агоніста (наприклад, тербуталіну). Ці антидоти іноді потрібно вводити в кількостях, що перевищують звичайні терапевтичні дози.

Метопролол не може бути ефективно видалений за допомогою гемотрансплантації.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Через відсутність належним чином контрольованих клінічних досліджень у період вагітності та годування груддю, Егілок® Ретард можна застосовувати лише у тих випадках, коли користь від застосування препарату для матері виправдовує можливий ризик для плода/дитини.

За можливістю застосування метопрололу слід припинити за 48-72 год до очікуваного строку пологів. Якщо введення препарату неминуче, за немовлятами необхідне пильне спостереження протягом декількох днів (48 - 72 год) після народження, оскільки препарат може потрапити в кровотік плода й спричинити брадикардію, пригнічення дихання, зниження артеріального тиску й гіпоглікемію.

Незважаючи на здатність метопрололу проникати через плацентарний бар'єр, не було виявлено ніяких ознак його фетотоксичності. Незважаючи на те, що при введенні терапевтичних доз метопрололу лише незначна кількість препарату проникає у грудне молоко й не чинить істотного бета-блокуючого впливу на немовлят, за ними слід встановити пильний контроль (можлива брадикардія).

### **Діти.**

Досвід застосування препарату у дітей відсутній.

### **Особливості застосування.**

Анафілактичний шок може бути особливо тяжким у хворих, які приймають метопролол.

Метопролол може посилити існуючу брадикардію.

Метопролол може посилювати симптоми порушення периферичного кровообігу.

Слід уникати різкого припинення прийому препарату. Егілок® Ретард потрібно відмінити поступово шляхом ступінчастого зниження доз протягом 7-10 днів.

Різка відміна препарату може посилити симптоми стенокардії й призвести до розвитку інфаркту міокарда. Пацієнти із захворюванням коронарних артерій потребують особливої уваги в період відміни

препарату.

Серцева недостатність повинна бути компенсована до початку прийому метопрололу й стан компенсації повинен підтримуватися протягом всього періоду лікування.

Незважаючи на те, що кардіоселективні бета-блокатори слабше впливають на дихання, ніж неселективні бета-блокатори, за можливістю рекомендується не призначати їх пацієнтам із хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів. За необхідності призначення метопрололу хворим на бронхіальну астму може знадобитися одночасне введення  $\beta_2$ -агоністів (у таблетках або спреї) або зміна дози раніше застосовуваних  $\beta_2$ -агоністів.

При призначенні препарату хворим на діабет слід частіше контролювати вуглеводний обмін і за необхідності уточнювати дозу інсуліну й пероральних антидіабетичних препаратів.

У хворих з феохромоцитомою метопролол потрібно поєднувати з альфа-блокаторами.

Біодоступність метопрололу може підвищуватися при цирозі печінки.

У пацієнтів, які отримують бета-блокатори, адреналін може підвищити артеріальний тиск і спричинити (рефлекторну) брадикардію; ця реакція менш імовірна при застосуванні селективних бета-блокаторів.

Перед будь-якою хірургічною операцією анестезіолог повинен бути попереджений, що пацієнт приймає метопролол.

Оскільки перед хірургічною операцією Егілок® Ретард необхідно відмінити, відміну слід здійснити не пізніше ніж за 48 годин до операції, за винятком особливих випадків, наприклад, тиреотоксикозу або феохромоцитом.

У деяких випадках введення бета-блокаторів перед операцією може бути корисним, оскільки вони можуть знижувати аритмогенні ефекти й зменшувати коронарний кровообіг при хірургічному стресі, що викликає перевагу симпатичного тону. Якщо із цих міркувань пацієнту застосовують бета-блокатор, слід вибрати анестетик зі слабкою негативною інотропною дією, щоб знизити ризик пригнічення міокарда.

Дуже рідко можуть посилитися раніше існуючі помірні порушення передсердно-шлуночкової провідності, іноді - з розвитком передсердно-шлуночкової блокади.

Цей препарат не можна призначати пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози, порушенням всмоктування глюкози-галактози, а також з недостатністю сахарози/ізомальтози.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами***

Оскільки при прийомі препарату Егілок® Ретард можуть виникнути запаморочення та слабкість на період лікування слід утримуватись від керування автотранспортом та роботи зі складними механізмами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Антигіпертензивний ефект препарату Егілок® Ретард та інших антигіпертензивних засобів, як правило, сумується. Щоб уникнути гіпотензії необхідне пильне спостереження за пацієнтами, які отримують комбінації таких засобів. Однак сумацією ефектів антигіпертензивних препаратів можна за необхідності користуватися для досягнення ефективного контролю артеріального тиску.

*Препарат не можна поєднувати з такими лікарськими засобами:*

- верапамілом (внутрішньовенно введеним) або іншими аналогічними блокаторами кальцієвих каналів (ризик асистолії);
- інгібіторами MAO.

*Слід дотримуватися обережності при комбінації з такими засобами:*

- пероральні протиаритмічні засоби, кальцієві блокатори типу верапамілу й дилтіазему, парасимпатоміметики (ризик гіпотензії, брадикардії й атріовентрикулярної блокади);
- глікозиди наперстянки (ризик брадикардії, порушення провідності; метопролол не впливає на позитивний інотропний ефект препаратів наперстянки);
- нітрати й інші антигіпертензивні препарати (особливо групи гуанетидину, резерпіну, альфа-метилдофи, клонідину й гуанфацину) через ризик гіпотензії й/або брадикардії;
- деякі препарати, що діють на центральну нервову систему, наприклад: снодійні, транквілізатори, три- і тетрациклічні антидепресанти, нейролептики й алкоголь (ризик гіпотензії);

- наркотики (ризик пригнічення серцевої діяльності);
- $\alpha$ - і  $\beta$ -симпатоміметики (ризик гіпертензії, тяжкої брадикардії; можливість зупинки серця).
- при поєднанні з клонідином лікування слід припинити, обов'язково спочатку відмінюючи метопролол, а потім (через кілька днів) клонідин. Якщо спочатку відмінити клонідин, може наступити гіпертонічний криз.
- ерготамін (посилення вазоконстрикторного ефекту);
- $\beta_2$ -симпатоміметики (функціональний антагонізм).
- нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, індометацин) через можливе зниження антигіпертензивного ефекту.
- естрогени (можливе зниження антигіпертензивного ефекту метопрололу);
- пероральні антидіабетичні препарати й інсулін (метопролол може посилити їх гіпоглікемічні ефекти й замаскувати симптоми гіпоглікемії);
- курарепоподібні міорелаксанти (посилення нервово-м'язової блокади).
- інгібітори ферментів (наприклад, циметидин) через можливе посилення ефектів метопрололу внаслідок підвищення його концентрації в плазмі;
- індуктори ферментів (рифампіцин і барбітурати) - ефекти метопрололу можуть знижуватися внаслідок підвищення печінкового метаболізму.

Одночасне застосування засобів, що блокують симпатичні ганглії, інших бета-блокаторів (наприклад, очних крапель) потребує пильного медичного спостереження.

Одночасний прийом їжі помітно не впливає на фармакокінетику препарату.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Метопролол - селективний бета-адреноблокатор, що має антиангінальну, антигіпертензивну та антиаритмічну дію. Метопролол пригнічує вплив підвищеної активності симпатичної системи на серце, а також спричиняє швидке зниження частоти серцевого ритму й серцевого викиду.

При гіпертензії метопролол знижує артеріальний тиск у пацієнтів у положенні стоячи й лежачи. Тривалий антигіпертензивний ефект препарату пов'язаний з поступовим зниженням загального периферичного опору.

При одноразовому й короткочасному багаторазовому введенні метопрололу знижується активність реніну плазми. Принаймні деякою мірою цей ефект можна пояснити пригніченням ниркових  $\beta_1$ -рецепторів, що призводить до зниження продукції реніну й відповідного зниження вазоконстрикції, опосередкованої ангіотензином. При гіпертензії тривале застосування препаратів метопрололу негайного вивільнення призводить до статистично значущого зниження маси лівого шлуночка. Як і інші бета-блокатори, метопролол знижує потребу міокарда в кисні через зниження системного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень. Шляхом зниження частоти серцевих скорочень і відповідного подовження діастолі метопролол поліпшує кровопостачання й оксигенацію ділянок міокарда з порушеним кровотоком. Тому препарат знижує частоту нападів стенокардії й підвищує фізичну працездатність хворих. При введенні після інфаркту міокарда метопролол знижує ризик рецидиву інфаркту. У терапевтичних дозах периферичні вазоконстрикторні й бронхоконстрикторні ефекти метопрололу менш виражені, ніж такі ж ефекти неселективних бета-блокаторів.

У порівнянні з неселективними бета-блокаторами метопролол менш впливає на продукцію інсуліну й вуглеводний обмін. Він істотно не змінює серцево-судинні реакції на гіпоглікемію й не збільшує тривалість нападів гіпоглікемії.

#### *Фармакокінетика.*

Метопрололу тартрат майже повністю (приблизно 95 %) всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Однак після всмоктування метопролол значною мірою зазнає метаболізму першого проходження через печінку. Біодоступність препарату становить приблизно 35 %.

Крива залежності концентрації в плазмі від часу для препарату Егілок<sup>®</sup> ретард має особливості, характерні для препаратів уповільненого вивільнення. Протягом 4 – 6 годин після прийому фаза повільного всмоктування переходить в майже 6-годинне плато ( $C_{\text{макс}} = 37,4$  нг/мл після введення разової дози і 54,7 нг/мл у рівноважному стані), після чого слідує фаза повільного виведення. Уявний

**ЗАТВЕРДЖЕНО**                      Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) становить 6 – 12 годин, що значно більше, ніж реальний період напіввиведення метопрололу (приблизно 3 години). Більш тривалий період напіввиведення пояснюється уповільненим всмоктуванням.

Оскільки метаболізм препарату здійснюється поліморфними ферментами, його рівень в плазмі крові має значні (до 17-кратних) відмінності у різних пацієнтів.

Зв'язування з білками плазми крові становить 10 %.

Метопролол метаболізується у печінці ферментами цитохрому P<sub>450</sub>.

Препарат виділяється переважно нирками (приблизно 95 %). Близько 10 % введеної дози метопрололу виводиться у незміненому стані.

Метаболіти (О-дезметилметопролол і □-гідроксиметопролол) не мають клінічного значення. Вони виводяться з жовчю.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***основні фізико-хімічні властивості:***

білі або майже білі, двоопуклі, довгастої форми таблетки з розподільчою рисою з обох боків.

***Термін придатності.*** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати препарат при температурі не вище 30 °С, у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ВАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

**Місцезнаходження.** EGIS Pharmaceuticals PLC, 1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, HUNGARY.