ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭГИЛОК® РЕТАРД

Регистрационный номер_____

Торговое название: ЭГИЛОК® РЕТАРД

Международное непатентованное название: метопролол

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Состав: каждая таблетка содержит соответственно 50 или 100 мг активного вещества - метопролола тартрата. Вспомогательные вещества: сахарная крупка [сахароза, патока крахмальная], макрогол 6000, тальк, этилцеллюлоза, триэтилцитрат, гипролоза, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171).

Описание: Белые или почти белые двояковыпуклые продолговатой формы таблетки с риской на обеих сторонах таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: бета1-адреноблокатор селективный

Код АТХ: С07А В02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Метопролол - кардиоселективный β_1-адреноблокатор, не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующими свойствами.

Механизм действия

Метопролол подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение частоты сердечного ритма и сердечного выброса.

При артериальной гипертензии метопролол снижает артериальное давление (АД) у пациентов в положении стоя и лежа. Длительный антигипертензивный эффект препарата связан с постепенным снижением общего периферического сосудистого сопротивления.

При однократном и кратковременном многократном приеме метопролол снижает активность ренина плазмы крови, что объясняется подавлением почечных β_1-адренорецепторов, что приводит к снижению продукции ренина и соответственно снижению вазоконстрикции, опосредованной ангиотензином.

При артериальной гипертензии длительное применение метопролола приводит к статистически значимому снижению массы левого желудочка.

Как и другие бета-адреноблокаторы, метопролол снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения системного артериального давления, частоты сердечных сокращений и сократимости сердца. Путем урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и соответствующего удлинения диастолы, метопролол улучшает кровоснабжение и оксигенацию областей миокарда с нарушенным кровотоком. Поэтому препарат снижает частоту приступов стенокардии и повышает физическую работоспособность больных.

При приеме после инфаркта миокарда метопролол снижает риск повторного инфаркта миокарда.

В терапевтических дозах периферические вазоконстрикторные и бронхоконстрикторные эффекты метопролола менее выражены, чем такие же эффекты неселективных бета-адреноблокаторов.

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами метопролол меньше влияет на продукцию инсулина и углеводный обмен. Он существенно не изменяет сердечно-сосудистые реакции на гипогликемию и не увеличивает продолжительность приступов гипогликемии.

Фармакокинетика

Метопролол почти полностью (примерно 95%) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Однако после всасывания метопролол в значительной степени подвергается метаболизму «первого прохождения» через печень. Биодоступность составляет примерно 35 %.

Кривая зависимости концентрации в плазме крови от времени имеет особенности, характерные для препаратов замедленного высвобождения. На протяжении 4-6 часов после приема фаза медленного всасывания переходит в примерно 6-часовое плато (C_{max} = 37,4 нг/мл после введения однократной дозы и 54,7 нг/мл в равновесном состоянии), после чего следует фаза медленного выведения. Период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 6-12 часов, что гораздо больше, чем период полувыведения метопролола (примерно 3 часа). Более длительный период полувыведения можно объяснить замедленным всасыванием.

Поскольку метаболизм препарата осуществляется полиморфными ферментами, его уровень в плазме крови имеет значительные (до 17-кратных) различия у разных пациентов.

Связь с белками плазмы крови составляет 10 %.

Метопролол хорошо распределяется в тканях и имеет высокий объем распределения (5,5 л/кг).

Фармакокинетика метопролола линейна до дозы 800 мг. При многократном приеме площадь под фармакокинетической кривой (AUC) увеличивается примерно на 20%.

Метопролол метаболизируется в печени ферментами цитохрома Р-450.

Препарат выделяется преимущественно через почки (примерно 95%). Около 10 % введенной дозы метопролола выводится в неизмененном виде.

Метаболиты (О-дезметилметопролол и α-гидроксиметопролол) не обладает бета-адреноблокирующей активностью. Они выводятся с желчью.

Не удаляется при гемодиализе. Лечение пациентов со сниженной функцией почек не требует коррекции дозы препарата. Нарушение функции печени замедляет метаболизм метопролола, и в случаях недостаточности функции печени, доза препарата должна быть снижена.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими антигипертензивными средствами).

Хроническая сердечная недостаточность в стадии компенсации (в сочетании со стандартной терапией диуретиками, ингибиторами АПФ и сердечными гликозидами).

Ишемическая болезнь сердца: инфаркт миокарда (вторичная профилактика – комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии.

Гиперкинетический кардиальный синдром, тахикардия.

Профилактика нарушений ритма сердца, особенно наджелудочковой тахикардии и желудочковой тахикардии, вызванной зависимым от адренергических механизмов удлинением интервала QT.

Гипертиреоз (комплексная терапия).

Профилактика приступов мигрени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метопрололу и/или любому другому компоненту препарата.

Атриовентрикулярная блокада (AV) II и III степени.

Синоатриальная (SA) блокада.

Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.

Стенокардия Принцметала.

Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин).

Артериальная гипотензия.
Синдром слабости синусового узла.
Кардиогенный шок.
Выраженные нарушения периферического артериального кровотока.
Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) или одновременное внутривенное введение верапамила (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)
Период лактации (см. раздел «Беременность и период лактации»).
Из-за ограниченности клинических данных применение препарата противопоказано при инфаркте миокарда в следующих условиях: ЧСС менее 45 уд./мин., интервал PQ превышает 0,24 сек., систолическое АД менее 100 мм рт.ст., выраженная сердечная недостаточность и атриовентрикулярная блокада II или III степени.
Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит), облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно), хроническая почечная и/или печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитома, AV блокада I степени, тиреотоксикоз, депрессия (в том числе в анамнезе), псориаз, беременность, пожилой возраст, непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы/изомальтазы (см. раздел «Особые указания»).

Беременность и период лактации
Ввиду отсутствия контролируемых клинических исследований у беременных и кормящих женщин, Эгилок® Ретард можно назначать во время беременности только по строгим показаниям с учетом соотношения польза/риск (в связи с возможностью развития у плода брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии). При этом проводят тщательное наблюдение, особенно за развитием плода. Лечение необходимо прерывать за 48-72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, необходимо обеспечивать наблюдение за новорожденными в течение 48-72 ч после родоразрешения.
Влияние препарата Эгилок® Ретард на новорожденного, при кормлении грудью не изучено, поэтому женщинам, принимающим препарат, рекомендуется прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы
Таблетки принимают один раз в день, утром, не разжевывая, запивая жидкостью. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи. При необходимости таблетку можно разломить пополам. С целью предупреждения брадикардии дозу подбирают индивидуально и увеличивают постепенно.
Артериальная гипертензия: рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг один раз в день. При недостаточности терапевтического эффекта суточную дозу можно увеличить до 100 мг или 200 мг, либо добавить другое антигипертензивное средство.
Максимальная суточная доза 200 мг.
Стенокардия: рекомендуемая начальная доза при стенокардии составляет 50 мг один раз в день.
При недостаточности терапевтического эффекта суточную дозу можно увеличить до 100 мг или 200 мг, либо добавить другое антиангинальное средство.
Вторичная профилактика инфаркта миокарда: обычная поддерживающая доза равна 200 мг один раз в день.
Сердечная недостаточность в стадии компенсации: рекомендуемая начальная доза - 25 мг один раз в день. Через две недели суточную дозу можно повысить до 50 мг, затем через две недели до 100 мг и наконец, еще через две недели до 200 мг.
Аритмии: обычная доза составляет 50-200 мг один раз в день.
Гипертиреоз: обычная доза составляет 50-200 мг один раз в день.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: обычная доза составляет 50-200 мг один раз в день.
Профилактика приступов мигрени: 100-200 мг один раз в день.
Пожилым пациентам, при почечной недостаточности или пациентам, находящимся на гемодиализе, коррекции дозы не требуется.
Нарушения функции печени влияют на выведение метопролола, в связи с чем, при тяжелой печеночной недостаточности следует снижать дозу препарата в соответствии с клиническим состоянием пациента.

Побочное действие
Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10), часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.
Со стороны центральной нервной системы: очень часто (особенно в начале курса лечения) наблюдаются: повышенная утомляемость, слабость, головокружение и головная боль; иногда: снижение концентрации внимания, замедление скорости психических и двигательных реакций, нарушения сна, сонливость, бессонница, «кошмарные» сновидения, депрессия, тремор, судороги, беспокойство. Редко: возбудимость, тревога, парестезии в конечностях (у больных с "перемежающейся" хромотой и синдромом Рейно). Очень редко: кратковременная потеря памяти спутанность сознания и галлюцинации, мышечная слабость, астения, миастения.
Со стороны органов чувств: редко - снижение зрения, снижение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит, шум в ушах, снижение слуха.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто: чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия (головокружение, иногда потеря сознания), усиленное сердцебиение, синусовая брадикардия; редко: снижение сократимости миокарда, развитие (усугубление) сердечной недостаточности (отеки, отечность стоп и/или нижней части голеней, одышка), нарушения ритма сердца, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), нарушение проводимости миокарда, кардиалгия; очень редко - усугубление ранее существовавших нарушений AV проводимости.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, сухость во рту, запоры или диарея, в отдельных случаях - нарушение функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса.
Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения; редко: высыпания на коже (обострение псориаза), гиперемия кожи, экзантема, обратимая алопеция; очень редко: фотодерматоз, псориазоподобные кожные реакции.
Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, сыпь.
Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, бронхоспазм при назначении в высоких дозах (утрата селективности и/или у предрасположенных пациентов), одышка.
Лабораторные показатели: очень редко: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, повышение активности "печеночных" ферментов, гипербилирубинемия.
Со стороны эндокринной системы: снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение уровня триглицеридов (наряду с нормальным уровнем общего холестерина), гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.
Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.
Прочие: боль в спине или суставах, увеличение массы тела, снижение либидо и/или потенции, при резком прекращении лечения - синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, выраженная тяжелая синусовая брадикардия, головокружение, тошнота, рвота, цианоз, аритмия, желудочковая экстрасистолия, бронхоспазм, обморок, при острой передозировке – кардиогенный шок, потеря сознания, кома, атриовентрикулярная блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), кардиалгия.

Первые симптомы передозировки появляются через 20 минут - 2 часа после приема препарата.

Перечисленные выше симптомы могут усилиться при одновременном приеме алкоголя, антигипертензивных препаратов, хинидина и барбитуратов.

Лечение: интенсивная терапия и тщательное наблюдение за пациентом (параметры кровообращения и дыхания, функция почек, уровень глюкозы крови, электролиты сыворотки крови).

Если препарат принят недавно, его дальнейшее всасывание может быть снижено промыванием желудка, стимуляцией рвоты и введением активированного угля.

При выраженном снижении АД – больной должен находиться в положении Тренделенбурга; в случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и угрозе сердечной недостаточности следует внутривенно ввести бета-адреностимуляторы с интервалом в 2-5 минут, до достижения желаемого эффекта или внутривенно ввести 0,5 – 2 мг атропина сульфата.

При отсутствии достаточного эффекта следует применять допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин).

В качестве последующих мер, возможно назначение 1 - 10 мг глюкагона, постановка искусственного водителя ритма.

Бронхоспазм можно снять внутривенным введением стимуляторов β_2-адренорецепторов (например, тербуталина).

Метопролол плохо выводиться с помощью гемодиализа.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивного действия. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и метопролола должен составлять не менее 14 дней.

Одновременное в/в введение верапамила может спровоцировать остановку сердца.

При сочетании с гипотензивными средствами, диуретиками, нитроглицерином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов может развиться резкое снижение артериального давления (особая осторожность необходима при сочетании с празозином); увеличение выраженности урежения ЧСС и угнетение атриовентрикулярной проводимости – при применении метопролола с верапамилом, дилтиаземом, антиаритмическими средствами (амиодароном), резерпином, метилдопой, клонидином, гуанфацином, средствами для общей анестезии и сердечными гликозидами.

Средства для ингаляционного наркоза (производные углеводородов) повышают риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии.

Одновременное назначение нифедипина приводит к значительному снижению артериального давления.

Бета-адреностимуляторы, теофиллин, кокаин, эстрогены (задержка натрия), индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (задержка натрия и блокирование синтеза простагландинов почками) ослабляют гипотензивный эффект.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение ЦНС.

При совместном приеме с гипогликемическими средствами для приема внутрь возможно снижение их эффекта; с инсулином – повышение риска развития гипогликемии, усиление ее выраженности и

удлинение, маскировка некоторых симптомов гипогликемии (тахикардия, потливость, повышение АД).
Если метопролол и клонидин принимают одновременно, то при отмене метопролола клонидин отменяют через несколько дней (в связи с риском возникновения синдрома «отмены»).
Индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, барбитураты) приводят к усилению метаболизма метопролола, к снижению концентрации метопролола в плазме крови и уменьшению эффекта. Ингибиторы (циметидин, пероральные контрацептивы, фенотиазины) – повышают концентрацию в плазме крови.
Аллергены, используемые для иммунотерапии или экстракты аллергенов для кожных проб при совместном применении с метопрололом, повышают риск возникновения системных аллергических реакций или анафилаксии; йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.
Снижает клиренс производных ксантина, особенно с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения. Снижает клиренс лидокаина, повышает концентрацию лидокаина в плазме крови.
Усиливает и пролонгирует действие антидеполяризующих миорелаксантов; удлиняет антикоагулянтный эффект кумаринов.
При совместном применении с этанолом увеличивается риск выраженного снижения АД и отмечается усиление угнетающего действия на центральную нервную систему.
При совместном применении с алкалоидами спорыньи увеличивается риск развития нарушений периферического кровообращения.

Особые указания
Контроль за больными, принимающими бета-адреноблокаторы, включает регулярное наблюдение за частотой сердечных сокращений (ЧСС) и АД, содержанием глюкозы у больных сахарным диабетом.
Следует обучить больного методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин. При приеме препарата в дозе выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность.
Хроническая сердечная недостаточность должна быть компенсирована до начала лечения и состояние компенсации должно быть поддержано на всем протяжении лечения.
Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности (на фоне отягощенного аллергологического анамнеза) и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина). У больных, принимающих препарат, анафилактический шок может протекать особенно тяжело.
Препарат может усилить существующую брадикардию. У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, эпинефрин (адреналин) может повышать АД и вызвать (рефлекторную) брадикардию; эта реакция менее вероятна в случае применения селективных бета-адреноблокаторов.
Препарат может усилить симптомы нарушения периферического кровообращения.
При необходимости назначения препарата больным бронхиальной астмой может потребоваться одновременное применение β_2-адреностимуляторов (изменение дозы ранее применяемых β_2-адреностимуляторов). При необходимости назначения препарата больным феохромоцитомой следует назначать альфа-адреноблокаторами.
Прием препарата может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.
При стенокардии напряжения подобранная доза препарата должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55-60 уд./мин., при нагрузке – не более 110 уд./мин.
У курильщиков эффективность препарата может быть ниже.

При назначении препарата больным сахарным диабетом следует более часто контролировать показатели углеводного обмена и при необходимости корректировать дозу инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.
Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие препарата Эгилок® Ретард, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным контролем врача на предмет выявления чрезмерного снижения АД и брадикардии.
Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется осуществлять контроль функции почек (1 раз в 4-5 месяцев).
Биодоступность метопролола может повышаться при циррозе печени.
У пожилых пациентов – рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин.), выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени, иногда лечение необходимо прекратить.
Следует проводить особый контроль за состоянием пациентов с депрессивными расстройствами, принимающими препарат; в случае развития депрессии, рекомендуется прекратить терапию.
Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения препаратом, возможно уменьшение продукции слезной жидкости.
Перед любой хирургической операцией врач-анестезиолог должен быть предупрежден, что пациент принимает Эгилок® Ретард. Отмену препарата следует выполнить не менее чем за 48 часов до хирургической операции, за исключением особых случаев, например, тиреотоксикоза или феохромоцитомы. В случаях, когда отмена препарата перед хирургической операцией не возможна, следует выбрать средство для общей анастезии с минимальным отрицательным инотропным действием.
При комбинированной терапии с клонидином прием последнего следует прекращать через несколько дней после отмены препарата Эгилок® Ретард, во избежание гипертонического криза.
При резком прекращении лечения может возникнуть синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышения АД), поэтому отмену препарата проводят постепенно, сокращая дозу в течении 10 дней. Особое внимание при отмене препарата необходимо уделять больным стенокардией.
Принимая во внимание, что препарат содержит сахарозу, его не рекомендуется назначать пациентам с непереносимостью фруктозы, нарушениями всасывания глюкозы-галактозы, а также с недостаточностью сахаразы/изомальтазы.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.
По 10 таблеток в блистер из пленки ПП и алюминиевой фольги. 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Произведено: Цимекс АГ, Швейцария
Держатель регистрационного удостоверения: ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ, телефон: (36-1)265-5555, факс: (36-1)265-5529
Претензии направлять по адресу:
Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко д. 8, телефон: (495) 363-39-66

И.о. Директора ИДКЭЛС А.Н.Васильев

Представитель фирмы: Е.В. Творогова