

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метопролол

Регистрационный номер: ЛП-№(001685)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Метопролол

Международное непатентованное наименование: Метопролол

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: метопролола тартрат – 50 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), кремния диоксид коллоидный (аэросил), крахмал картофельный, повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), кросповидон, магния стеарат.

Описание: таблетки белого с сероватым или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской. Допускается «мраморность».

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; селективные бета-адреноблокаторы.

Код АТХ: C07AB02.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Метопролол – бета1-адреноблокатор, блокирующий бета1-рецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокировки бета2-рецепторов. Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста. Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению артериального давления, вызываемых резким выбросом катехоламинов.

Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролол в сочетании с бета2-адреномиметиками. При совместном применении с бета2-адреномиметиками препарат Метопролол в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую бета2-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные бета-адреноблокаторы.

Метопролол в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата на реакцию сердечно-сосудистой системы в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами.

Клинические исследования показали, что метопролол может вызывать незначительное повышение уровня триглицеридов и уменьшение содержания свободных жирных кислот в крови. В некоторых случаях отмечалось незначительное уменьшение фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что менее выражено, чем в случае применения неселективных бета-адреноблокаторов. Однако в одном из клинических исследований было показано значительное снижение уровня общего холестерина в сыворотке крови при лечении метопрололом в течение нескольких лет.

Качество жизни в период лечения препаратом Метопролол не ухудшается или улучшается. Улучшение качества жизни при лечении препаратом Метопролол наблюдали у пациентов после инфаркта миокарда.

Фармакокинетика

Абсорбция

Метопролол почти полностью абсорбируется после приема внутрь. При приеме препарата в пределах терапевтических доз концентрация препарата в плазме крови находится в линейной зависимости от принятой дозы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2 часа после приема препарата.

После приема внутрь первой дозы метопролола системного кровообращения достигает около 50 % дозы. При повторных приемах показатель системной биодоступности возрастает до 70 %. Прием препарата вместе с пищей может повысить системную биодоступность на 30–40 %.

Распределение

Связь с белками плазмы крови низкая, около 5–10 %.

Биотрансформация

Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени с образованием 3-х основных метаболитов, ни один из которых не обладает клинически значимым бета-блокирующим эффектом.

Элиминация

Около 5 % от принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде, в отдельных случаях этот показатель может достигать 30 %.

Средний период полувыведения метопролола из плазмы крови составляет около 3,5 часов (минимально – 1 час, максимально – 9 часов). Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не наблюдается значительных изменений в фармакокинетике метопролола по сравнению с пациентами молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Системная биодоступность и выведение метопролола не меняется у пациентов со сниженной функцией почек. Выведение метаболитов у таких пациентов, однако, снижено. Значительное накопление метаболитов наблюдалось у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин. Однако такое накопление метаболитов не усиливает бета-блокирующий эффект.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со сниженной функцией печени фармакокинетика метопролола (в связи с низким уровнем связи с белками) меняется незначительно. Однако у пациентов с тяжелой формой цирроза или портокавальным анастомозом биодоступность метопролола может увеличиваться, а общий клиренс уменьшаться. У пациентов с портокавальным анастомозом общий клиренс составлял приблизительно 300 мл/мин, а площадь под кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) была в 6 раз больше по сравнению с аналогичным показателем у здоровых пациентов.

Показания к применению

Препарат применяется у взрослых пациентов по показаниям:

- артериальная гипертензия: снижение артериального давления и уменьшение риска сердечно-сосудистой и коронарной смерти (включая внезапную смерть);
- стенокардия;
- нарушение ритма сердца, включая суправентрикулярную тахикардию;
- в комплексной терапии после инфаркта миокарда;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени;

- гипертиреоз (комплексная терапия).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метопрололу, другим бета-адреноблокаторам или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- атриовентрикулярная блокада (AV-блокада) II и III степени;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- постоянная или интермиттирующая терапия инотропными средствами, действующими как бета-адреноблокатор;
- клинически значимая синусовая брадикардия;
- синдром слабости синусового угла (у пациентов без функционирующего постоянного электрокардиостимулятора);
- кардиогенный шок;
- выраженные нарушение периферического кровообращения;
- артериальная гипотензия;
- препарат Метопролол противопоказан пациентам с острым инфарктом миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервал PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст.;
- при серьезных периферических сосудистых заболеваниях при угрозе гангрены;
- пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов типа верапамила;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью – атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Метопролол не следует назначать во время беременности и в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. В целом, бета-адреноблокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может приводить к замедлению роста плода, внутриутробной гибели плода, выкидышу и преждевременным родам. В связи с чем при

применении метопролола у беременной женщины следует проводить соответствующее наблюдение за состоянием плода и матери. Бета-адреноблокаторы могут вызвать брадикардию у плода, новорожденного или ребенка, находящегося на грудном вскармливании, что следует учитывать при назначении этих препаратов в последнем триместре беременности и непосредственно перед родами.

Отмену препарата Метопролол следует проводить постепенно за 48–72 часа до планируемых родов. Если это невозможно, следует проводить наблюдение за состоянием новорожденного в течение 48–72 часов после родов для выявления возможных признаков и симптомов блокады бета-адренорецепторов (например, осложнений со стороны сердца и легких).

Период грудного вскармливания

Метопролол концентрируется в грудном молоке в количестве, которое примерно в три раза превышает количество, обнаруженное в плазме крови матери. Риск возникновения неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, является низким при применении препарата в терапевтических дозах. Однако следует проводить наблюдение за ребенком, находящимся на грудном вскармливании, для выявления признаков блокады бета-адренорецепторов.

Фертильность

Данные о влиянии метопролола на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует принимать натощак.

Артериальная гипертензия: снижение артериального давления и уменьшение риска сердечно-сосудистой и коронарной смерти (включая внезапную смерть)

100–200 мг препарата Метопролол однократно утром или в два приема (утром и вечером). При необходимости дозу можно увеличить или добавить другое антигипертензивное средство. Длительная антигипертензивная терапия 100–200 мг препарата Метопролол в сутки позволяет снизить общую смертность, включая внезапную смерть, а также частоту возникновения инсультов и нарушений коронарного кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией.

Стенокардия

100–200 мг в сутки в два приема (утром и вечером). При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Нарушения ритма сердца, включая суправентрикулярную тахикардию

100–200 мг в сутки в два приема (утром и вечером). При необходимости к терапии может

быть добавлен другой антиаритмический препарат.

В комплексной терапии после инфаркта миокарда

Лечение в остром периоде

При развитии симптомов, указывающих на острый инфаркт миокарда, следует как можно скорее начать внутривенное введение метопролола.

Данную терапию следует начинать в отделении кардиореанимации или аналогичном незамедлительно после стабилизации показателей гемодинамики пациента. Следует провести три болюсные инъекции по 5 мг с 2-минутным интервалом в зависимости от гемодинамического состояния пациента (см. раздел «Противопоказания»).

Если пациент хорошо перенес внутривенное введение полной дозы препарата (15 мг), через 15 минут после последней внутривенной инъекции следует назначить препарат Метопролол в дозе 50 мг четыре раза в сутки и продолжать его применение в течение 48 часов.

Если пациент не переносит внутривенное введение полной дозы препарата (15 мг), следует с осторожностью назначать препарат для приема внутрь, начиная с более низкой дозы.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза составляет 200 мг в сутки в два приема (утром и вечером). Назначение препарата Метопролол в дозе 200 мг в сутки позволяет снизить смертность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и снизить риск развития повторного инфаркта миокарда (в том числе у пациентов с сахарным диабетом).

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией
100 мг препарата один раз в сутки, рекомендуется принимать таблетку утром. При необходимости доза может быть увеличена до 200 мг.

Профилактика приступов мигрени

100–200 мг в сутки в два приема (утром и вечером).

Гипертиреоз (комплексная терапия)

150–200 мг в сутки в 3–4 приема.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Нет необходимости корректировать дозу у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Обычно из-за низкой степени связи с белками плазмы коррекция дозы метопролола не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы.

Пожилой возраст

Нет необходимости корректировать дозу у пациентов пожилого возраста.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Препарат Метопролол хорошо переносится пациентами, нежелательные реакции, в основном, являются легкими и обратимыми. Перечисленные ниже побочные эффекты зарегистрированы в клинических испытаниях и при терапевтическом применении метопролола. Во многих случаях причинно-следственная связь с приемом метопролола не была установлена.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) распределены по системно-органным классам в соответствии со словарем MedDRA со следующей градацией частоты: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным частоту определить невозможно.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: увеличение массы тела.

Психические расстройства

Нечасто: депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары;

Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность;

Очень редко: амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: повышенная утомляемость;

Часто: головокружение, головная боль;

Нечасто: парестезия;

Очень редко: нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень редко: звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: брадикардия, ощущение сердцебиения;

Нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, атриовентрикулярная блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда;

Редко: другие нарушения сердечной проводимости, аритмии.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей;

Очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка при физической нагрузке;

Нечасто: бронхоспазм;

Редко: ринит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, боль в животе, диарея, запор;

Нечасто: рвота;

Редко: сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: нарушение функции печени;

Очень редко: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: кожная сыпь (в виде крапивницы), повышенная потливость;

Редко: выпадение волос;

Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: судороги;

Очень редко: артралгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: импотенция/сексуальная дисфункция

Передозировка

Симптомы

Последствиями передозировки препарата Метопролол могут быть выраженное снижение артериального давления, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада, сердечная

недостаточность, кардиогенный шок, остановка сердца, бронхоспазм, нарушение сознания/кома, тошнота, рвота и цианоз.

Сопутствующее употребление алкоголя, прием антигипертензивных средств, хинидина или барбитуратов могут привести к ухудшению состояния пациента.

Первые признаки передозировки могут проявляться в течение 20 минут – 2-х часов после приема препарата.

Лечение

Принять активированный уголь, при необходимости выполнить промывание желудка. В случае выраженного снижения артериального давления, брадикардии или угрозы сердечной недостаточности следует вводить бета1-адреномиметик (например, добутамин) внутривенно с интервалом 2–5 минут или инфузионно до достижения терапевтического эффекта. В случае недоступности селективного бета1-агониста можно вводить внутривенно допамин или атропина сульфат для блокады блуждающего нерва.

Если терапевтический эффект не достигнут, можно использовать другие симпатомиметики, такие как добутамин или норэпинефрин (норадреналин).

Можно ввести глюкагон в дозе 1–10 мг. Иногда может возникнуть необходимость применения электрокардиостимулятора. Для купирования бронхоспазма следует вводить внутривенно бета2-адреномиметик.

Необходимо учитывать, что дозы антидотов, необходимые для устранения симптомов, возникающих при передозировке бета-адреноблокаторов, намного выше терапевтических, поскольку бета-адренорецепторы находятся в связанном состоянии с бета-адреноблокатором.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует избегать совместного назначения препарата Метопролол со следующими лекарственными средствами:

Производные барбитуровой кислоты

Барбитураты (исследование проводилось с фенобарбиталом) незначительно усиливают метаболизм метопролола вследствие индукции ферментов.

Пропафенон

При назначении пропафенона четырем пациентам, получавшим лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2–5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Данное взаимодействие было подтверждено в ходе исследования на 8 добровольцах. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством системы цитохрома CYP2D6. Принимая во

внимание тот факт, что пропafenон обладает свойствами бета-адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропafenона не представляется целесообразным.

Верапамил

Комбинация бета-адреноблокаторов (атенолола, пропранолола и пиндолола) и верапамила может вызвать брадикардию и приводить к снижению артериального давления. Верапамил и бета-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на атриовентрикулярную проводимость и функцию синусового узла.

Комбинация препарата Метопролол со следующими лекарственными средствами может потребовать коррекции дозы:

Антиаритмические средства I класса

Сочетание антиаритмических средств I класса и бета-адреноблокаторов может приводить к усилению отрицательного инотропного эффекта, что может быть причиной серьезных гемодинамических побочных эффектов у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением атриовентрикулярной проводимости. Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

Амиодарон

Совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный период полувыведения амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Дилтиазем

Дилтиазем и бета-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на атриовентрикулярную проводимость и функцию синусового узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП ослабляют антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Не отмечено описанного взаимодействия для сулиндака. В исследованиях с диклофенаком описанной реакции не отмечалось.

Дифенгидрамин

Дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до альфа-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Эпинефрин (адреналин)

Сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные бета-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин (адреналин). Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что тот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных бета-адреноблокаторов.

Хинидин

Хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90 % населения), вызывая, главным образом, значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление бета-блокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других бета-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует CYP2D6.

Клонидин

Гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме бета-адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема бета-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин

Рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды при совместном применении с бета-адреноблокаторами могут замедлять атриовентрикулярную проводимость и вызывать брадикардию.

Концентрация метопролола в плазме крови может повышаться при совместном применении с циметидином, гидралазином, алкоголем, селективными ингибиторами серотонина, такими как пароксетин, флуоксетин и сертралин. Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие бета-адреноблокаторы (глазные капли) или ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема бета-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приема бета-адреноблокаторов пациентам, получающим пероральные гипогликемические средства, может потребоваться коррекция дозы последних.

Особые указания

Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить внутривенно блокаторы «медленных» кальциевых каналов типа верапамила.

Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других антигипертензивных средств или их неэффективности, можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета2-адреномиметика.

При применении бета1-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации необходимо добиться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом.

Пациентам со стенокардией Принцметала не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы.

Очень редко у пациентов с нарушением атриовентрикулярной проводимости может наступать ухудшение (возможный исход – атриовентрикулярная блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата Метопролол необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Метопролол может ухудшать симптомы нарушения периферического кровообращения, в основном, вследствие снижения артериального давления.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, совместном назначении с сердечными гликозидами.

Пациентам с феохромоцитомой параллельно с препаратом Метопролол следует назначать альфа-адреноблокатор.

У пациентов с циррозом печени биодоступность метопролола увеличивается.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача–анестезиолога, что пациент принимает бета-адреноблокатор.

Следует избегать резкой отмены препарата. При необходимости отмены препарата ее следует проводить постепенно. У большинства пациентов прием препарата можно отменить за 14 дней. Дозу препарата снижают постепенно, в несколько приемов, до достижения конечной дозы 25 мг один раз в сутки. Пациенты с ишемической болезнью сердца должны находиться под тщательным наблюдением врача во время отмены препарата.

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме.

Вспомогательные вещества

Препарат Метопролол содержит лактозы моногидрат (сахар молочный). Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При применении препарата возможны эпизоды головокружения или общей слабости, в связи с чем необходимо воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, 50 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

3 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения /

Организация, принимающая претензии потребителей, адрес

ОАО «Авексима»

125284, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр.1.

Тел. +7 (495) 258-45-28

Производитель

(выпускающий контроль качества)

Российская Федерация

АО «Ирбитский химфармзавод»

Свердловская обл., г. Ирбит, ул. Карла Маркса, д. 124, стр. 1.