

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 50 мг, таблетки.

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 100 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: метопролол

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 50 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 50 мг метопролола (в виде тартрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия (см. раздел 4.3., 4.4.).

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 100 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 100 мг метопролола (в виде тартрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, кроскармеллоза натрия, карбоксиметилкрахмал натрия (см. раздел 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 50 мг, таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 100 мг, таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской. Допускается наличие «мраморности».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

- стенокардия;
- в комплексной терапии после инфаркта миокарда (вторичная профилактика);
- нарушения сердечного ритма, включая суправентрикулярную тахикардию;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени;
- гипертиреоз (комплексная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

100–200 мг метопролола однократно утром или в два приема: утром и вечером. При необходимости дозу можно увеличить или добавить другое гипотензивное средство. Длительная гипотензивная терапия 100–200 мг метопролола в сутки позволяет снизить общую смертность, включая внезапную смерть, а также частоту возникновения мозговых 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 добавлено другое антиангинальное средство.

Нарушения сердечного ритма, включая суправентрикулярную тахикардию

100–200 мг в сутки в два приема (утром и вечером). При необходимости к терапии может быть добавлено другое антиаритмическое средство.

В комплексной терапии после инфаркта миокарда

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

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией

100 мг метопролола один раз в сутки, рекомендуется принимать таблетку утром.

При необходимости доза может быть увеличена.

Профилактика приступов мигрени

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

Гипертиреоз

По 150–200 мг в сутки в 3–4 приема.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

При нарушениях функции почек не требуется коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Учитывая низкую степень связи метопролола с белками плазмы крови коррекции дозы не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы метопролола.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам рекомендуется начинать лечение с 50 мг в сутки (так как резкое снижение АД или нарастающая брадикардия могут быть более выражены).

Действия при необходимости отмены препарата

Если возникает необходимость прервать или прекратить лечение метопрололом после продолжительной терапии, дозировка препарата должна быть постепенно уменьшена в 2 раза в течение минимум 2-х недель.

При появлении синдрома «отмены» снижение дозы должно происходить медленнее. Резкое прекращение приема препарата может вызвать ишемию миокарда и может привести к обострению течения стенокардии или инфаркту миокарда, а также усилить артериальную гипертензию.

Дети

Так как нет достаточного количества данных по применению препарата у детей, не рекомендуется назначать препарат детям до 18 лет.

Способ применения

Метопролол следует принимать внутрь, натошак, во время или сразу после приема пищи. Таблетки можно делить пополам (но не разжевывать) и запивать жидкостью.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метопрололу или к любому из вспомогательных веществ, или к другим β -адреноблокаторам, перечисленных в разделе 6.1;
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора);
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- пациенты, получающие длительную или интермиттирующую терапию инотропными средствами и средствами, действующими на β -адренорецепторы;
- клинически значимая синусовая брадикардия;
- синдром слабости синусового узла;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены;

- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- пациенты с острым инфарктом миокарда при ЧСС меньше 45 уд/мин, длительности интервала PQ более 0,24 с или систолическом АД менее 100 мм рт. ст.;
- пациентам, получающим β -адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила и дилтиазема (см. раздел 4.5).
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5.).
- феохромоцитома (без одновременного применения α -адреноблокаторов);
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Атриовентрикулярная (AV) блокада I степени;
- стенокардия Принцметала;
- сахарный диабет;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 40 мл/мин);
- ХОБЛ (эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит);
- бронхиальная астма;
- феохромоцитома (с одновременным применением α -адреноблокаторов);
- беременность;
- псориаз;
- тиреотоксикоз;
- аллергические реакции в анамнезе (возможно увеличение чувствительности к аллергенам, утяжеление течения артериальной гипертензии и снижение терапевтического ответа на эпинефрин (адреналин));
- пожилой возраст;
- депрессия (в том числе и в анамнезе);
- облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающая хромота, синдром Рейно);

– метаболический ацидоз.

Особые указания

Пациентам, принимающим β -адреноблокаторы, противопоказано вводить внутривенно БМКК типа верапамила и дилтиазема (см. раздел 4.9.).

Пациентам, с бронхиальной астмой или ХОБЛ, не рекомендуется назначать β -адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности, таким пациентам можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо применять минимально эффективную дозу метопролола. В случае применения метопролола у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ при необходимости следует назначить терапию β_2 -адреномиметиком в качестве сопутствующей терапии или увеличить дозу ранее назначенного β_2 -адреномиметика. Пациентам со стенокардией Принцметала, не рекомендуется применять неселективные β -адреноблокаторы.

Контроль состояния пациентов, принимающих β -адреноблокаторы, включает регулярное наблюдение за ЧСС и АД, концентрацией глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом. При необходимости, для пациентов с сахарным диабетом, дозу инсулина или гипогликемических средств, назначаемых внутрь, следует подобрать индивидуально.

При приеме дозы выше 200 мг в сутки уменьшается кардиоселективность метопролола.

При хронической сердечной недостаточности лечение метопрололом начинают только после достижения стадии компенсации.

Возможно усиление выраженности реакций повышенной чувствительности (на фоне отягощенного аллергологического анамнеза) и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина). У пациентов, принимающих β -адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме.

Метопролол может усилить симптомы нарушений периферического кровообращения (в основном вследствие снижения артериального давления).

Следует избегать резкой отмены препарата, т.к. при резком прекращении лечения может возникнуть синдром «отмены» (усиление приступов стенокардии, повышение АД). При необходимости отмены препарата отмену 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 особенно тщательным наблюдением.

При стенокардии подобранная доза препарата должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 65–70 уд/мин, при нагрузке – не более 110 уд/мин. Следует обучить пациента методике

подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 65 уд/мин.

Коррекция режима дозирования требуется в случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 65 уд/мин), выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт. ст.), атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени. Иногда необходимо прекратить лечение.

При сахарном диабете β -адреноблокаторы могут маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. При применении β_1 -адреноблокаторов риск влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных β -адреноблокаторов. В отличие от неселективных β -адреноблокаторов, метопролол практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня.

Пациентам с феохромоцитомой, одновременно с метопрололом следует применять α -адреноблокатор.

Метопролол может маскировать некоторые клинические проявления тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

Не рекомендуется отменять терапию β -адреноблокатором перед проведением хирургического вмешательства. Следует избегать применения высоких доз метопролола сразу без предварительного титрования пациентам, подвергающимся некардиологическим операциям, так как у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска это было ассоциировано с брадикардией, артериальной гипотензией и инсультом, в том числе с летальным исходом. При необходимости проведения хирургического вмешательства необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимой терапии (выбор лекарственного средства для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием).

У пациентов с исходным нарушением AV проводимости на фоне лечения метопрололом может наступить ухудшение (возможный исход – AV блокада). При развитии брадикардии необходимо постепенно уменьшить дозу препарата или отменить препарат.

Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие β -адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления чрезмерного снижения АД или брадикардии.

У пожилых пациентов рекомендуется регулярно осуществлять контроль функции печени.

При циррозе печени повышается биодоступность метопролола (см. разделы 4.2., 5.2.).

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения β -адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Следует проводить особый контроль состояния пациентов с депрессивными расстройствами, принимающими метопролол; в случае развития депрессии, вызванной приемом β -адреноблокаторов, рекомендуется прекратить терапию.

Эффективность β -адреноблокаторов у курильщиков ниже, чем у некурящих пациентов.

При решении вопроса о применении метопролола пациентам с псориазом следует тщательно соотнести предполагаемую пользу и возможный риск обострения течения псориаза.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит в своем составе лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Препарат МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ содержит 8 мг кроскармеллозы натрия на 1 таблетку дозировкой 50 мг и 16 мг кроскармеллозы натрия на 1 таблетку дозировкой 100 мг; содержит 6 мг карбоксиметилкрахмала натрия на 1 таблетку дозировкой 50 мг и 12 мг карбоксиметилкрахмала натрия на 1 таблетку дозировкой 100 мг. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Следует избегать одновременного применения метопролола со следующими лекарственными средствами:

Верапамил

Комбинация β -адреноблокаторов (атенолол, пропранолол и пиндолол) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и β -адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на АВ проводимость и функцию синусового узла. Противопоказано внутривенное введение верапамила пациентам, получающим β -адреноблокаторы.

Дилтиазем

Дилтиазем и β -адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на АВ проводимость и функцию синусового узла. При комбинации метопролола и дилтиазема отмечались случаи выраженной брадикардии. Противопоказано внутривенное введение дилтиазема пациентам, получающим β -адреноблокаторы.

Пропафенон

При применении пропафенона у четырех пациентов, получавших 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 изофермента CYP2D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами β -адреноблокатора, одновременное применение метопролола и пропафенона не представляется целесообразным.

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)

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

Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие β -адреноблокаторы (глазные капли), симпатомиметические средства, ганглиоблокаторы или ингибиторы МАО должны находиться под тщательным наблюдением.

Производные барбитуровой кислоты

Барбитураты (исследование проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола, вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Комбинация метопролола со следующими лекарственными средствами может потребовать коррекции дозы:

Антиаритмические средства I класса

Антиаритмические средства I класса и β -адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать данной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением AV проводимости. Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

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 блокады β -адренорецепторов. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других β -адреноблокаторов, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2D6.

Амиодарон

Одновременное применение амиодарона и метопролола повышает риск развития выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание длительный период полувыведения амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Эпинефрин (адреналин)

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

Фенилпропаноламин (норэфедрин)

Фенилпропаноламин в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение диастолического АД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол, в основном, препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако β -адреноблокаторы могут вызывать развитие парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получавших фенилпропаноламин. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Гипотензивные лекарственные средства

При одновременном применении с гипотензивными средствами, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, нитроглицерином или блокаторами «медленных» кальциевых каналов может развиваться резкое снижение АД. Особая осторожность необходима при сочетании метопролола с празозином.

Клонидин

Гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при одновременном применении с β -адреноблокаторами. Если метопролол и клонидин принимают одновременно, то при отмене метопролола клонидин отменяют через несколько дней (в связи с риском возникновения синдрома «отмены»).

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды при совместном применении с β -адреноблокаторами могут увеличивать время атриовентрикулярной проводимости и вызывать брадикардию.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП ослабляют антигипертензивное действие β -адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие

не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отсутствие взаимодействия было отмечено в исследованиях с диклофенаком.

Ингибиторы CYP2D6

Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6, в связи с чем, средства, ингибирующие изофермент CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропafenон и дифенгидрамин), могут влиять на концентрацию метопролола в плазме крови.

Концентрация метопролола в плазме крови может повышаться при сочетанном применении с циметидином, гидралазином, селективными ингибиторами серотонина (такими как пароксетин, флуоксетин и сертралин). Дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до α -гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Рифампицин

Рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Прочие лекарственные взаимодействия

На фоне применения метопролола может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств для приема внутрь.

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих метопролол.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства для внутривенного введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Метопролол снижает клиренс ксантинов (кроме дифиллина), особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения. Снижает клиренс лидокаина, повышает концентрацию лидокаина в плазме крови.

Метопролол усиливает и пролонгирует действие антидеполяризующих миорелаксантов; удлиняет антикоагуляционный эффект кумаринов.

При совместном применении метопролола с анксиолитиками и препаратами, обладающими снотворной активностью, антигипертензивный эффект усиливается.

При совместном применении с этанолом увеличивается риск выраженного снижения АД и усиливается угнетающее действие на центральную нервную систему.

Отмечается увеличение риска нарушений периферического кровообращения при совместном применении метопролола с алкалоидами спорыньи.

На фоне применения β -адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают

кардиодепрессивное действие.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Как и большинство препаратов, метопролол не следует применять 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.

β -адреноблокаторы уменьшают проницаемость плаценты, что может привести к задержке роста плода, внутриутробной гибели плода или преждевременным родам.

Как и другие гипотензивные средства, β -адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например, брадикардию у плода, новорожденных или детей, находящихся на грудном вскармливании. Также возможно развитие у новорожденного артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания.

Если применение β -адреноблокаторов во время беременности необходимо, то более предпочтительно применять селективные β_1 -адреноблокаторы. Лечение необходимо прерывать за 48–72 часа до родов.

Лактация

Количество метопролола, выделяющееся в грудное молоко, и β -адреноблокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными.

Если прием препарата в период лактации необходим, то грудное вскармливание следует прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияние метопролола на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось. Из-за возможного появления побочных эффектов, таких как головокружение и повышенная утомляемость, в период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 10 % назначений); часто (≥ 1 % и < 10 %); нечасто ($\geq 0,1$ % и < 1 %); редко ($\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %); очень редко ($< 0,01$ %); частота неизвестна (недостаточно данных для оценки

частоты развития).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Эндокринные нарушения: редко – гипо-, гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, маскировка симптомов тиреотоксикоза.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – увеличение массы тела; редко – усугубление течения латентно протекающего сахарного диабета.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – повышенная утомляемость; часто – головная боль, головокружение; нечасто – парестезия, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко – повышенная нервная возбудимость, тревога; очень редко – амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: очень редко – звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто – синусовая брадикардия, постуральные нарушения (очень редко сопровождающиеся обмороком), «похолодание» конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто – временное усиление симптомов сердечной недостаточности, АВ блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, периферические отеки, боль в области сердца; редко – другие нарушения проводимости миокарда, аритмии; 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 слизистой оболочки полости рта, очень редко – нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – нарушения функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз; очень редко – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь (по типу псориазоподобной, крапивница), повышенное потоотделение; редко – выпадение волос (алопеция); очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза; частота неизвестна – кожный зуд, гиперемия кожных покровов, ангионевротический отек (отек Квинке).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень редко –

артралгия; частота неизвестна – кардиалгия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – импотенция/сексуальная дисфункция, болезнь Пейрони.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – снижение концентрации холестерина высокой плотности и повышение концентрации триглицеридов в плазме крови.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Токсичность

Метопролол в дозе 7,5 г у взрослого вызывал интоксикацию с летальным исходом. У 5-летнего ребенка, принявшего 100 мг метопролола, после промывания желудка, не отмечалось признаков интоксикации. Прием 450 мг метопролола подростком 12 лет привел к умеренной интоксикации. Прием 1,4 г и 2,5 г метопролола взрослыми вызывал умеренную и тяжелую интоксикацию, соответственно.

Симптомы

При передозировке препаратом наиболее серьезными являются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны центральной нервной системы и подавление функции легких, брадикардия, АВ блокада II–III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, угнетение дыхания, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезия, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен гастроэзофагеальный спазм, гипогликемия (особенно у детей)

или гипергликемия, гиперкалиемия, нарушение функции почек, транзиторный миастенический синдром.

Сопутствующий прием этанола, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента.

Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин – 2 часа после приема препарата.

Лечение

Назначение активированного угля, в случае необходимости – промывание желудка.

Атропин (внутривенно в дозе 0,25–0,5 мг для взрослых пациентов, 10–20 мкг/кг массы тела для детей) должен быть назначен до промывания желудка (риск стимуляции блуждающего нерва).

При необходимости следует обеспечить проходимость дыхательных путей (интубация) и адекватную вентиляцию легких, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК), провести инфузию 5 % раствора декстрозы (глюкозы), контролировать ЭКГ (электрокардиограмму), внутривенно ввести атропин 1,0–2,0 мг (при необходимости введение повторяют, особенно в случае вагусных симптомов).

В случае выраженного снижения АД показано внутривенное введение β_1 -адреномиметика (например, добутамина) с интервалом 2–5 минут или инфузионно до достижения терапевтического эффекта. В случае недоступности селективного β_1 -агониста можно вводить внутривенно допамин или атропин сульфат для блокады блуждающего нерва. Можно также внутривенно ввести глюкагон в дозе 50–150 мкг/кг массы тела с интервалом в 1 минуту (положительное инотропное и хромотропное действие на миокард). Если терапевтический эффект не достигнут, можно применять другие симпатомиметики, такие как норэпинефрин (норадреналин). В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии эпинефрина (адреналина).

При аритмии и удлинении желудочкового комплекса QRS на ЭКГ инфузионно вводят растворы натрия (хлорид или бикарбонат). Возможна временная имплантация электрокардиостимулятора. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов.

Для купирования бронхоспазма следует применять β_2 -адреномиметик. При судорогах – медленное внутривенное введение диазепама. Необходимо учитывать, что дозы антидотов, необходимые для устранения симптомов, возникающих при передозировке β -адреноблокаторов, намного выше терапевтических, поскольку β -адренорецепторы находятся в связанном состоянии с β -адреноблокатором.

Метопролол плохо выводится с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C07AB02

Механизм действия

Кардиоселективный блокатор β -адренорецепторов, оказывает незначительное мембраностабилизирующее действие и не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим действием. Блокируя в невысоких дозах β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС), угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения β -адреноблокаторов (в первые 24 ч после приема внутрь) – увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α -адренорецепторов и устранения стимуляции β_2 -адренорецепторов), которое через 1–3 дня возвращается к исходному, а при длительном применении – снижается. Антигипертензивное действие обусловлено уменьшением сердечного выброса и синтеза ренина, угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (имеет большое значение у пациентов с исходной гиперсекрецией ренина) и центральной нервной системы, восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления (АД)) и, в итоге, уменьшением периферических симпатических влияний. Снижает повышенное АД в покое, при физическом напряжении и стрессе.

Антиангинальный эффект определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения частоты сердечных сокращений (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии и повышает переносимость физической нагрузки. АД снижается через 15 мин, максимально – через 2 часа и сохраняется в течение 6 ч, диастолическое АД изменяется медленнее: стабильное снижение наблюдается после нескольких недель регулярного применения.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии,

повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением атриовентрикулярной проводимости (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградных направлениях через атриовентрикулярный (AV) узел) и по дополнительным путям. При суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий, синусовой тахикардии, при функциональных заболеваниях сердца и гипертиреозе, урежает ЧСС, или даже может привести к восстановлению синусового ритма. Предупреждает развитие мигрени. При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных β -адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2 -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен. При многолетнем приеме снижает концентрацию холестерина в крови. При применении в больших дозах (более 100 мг/сут) оказывает блокирующий эффект на оба подтипа β -адренорецепторов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь метопролол практически полностью абсорбируется (около 95 %) из желудочно-кишечного тракта. При приеме препарата в пределах терапевтических доз концентрация метопролола в плазме крови находится в линейной зависимости от принятой дозы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5–2 часа после приема внутрь.

Подвергается интенсивному пресистемному метаболизму, поэтому после приема внутрь первой дозы метопролола системного кровообращения достигает около 50 % дозы. При повторных приемах показатель системной биодоступности возрастает до 70 %. Одновременный прием пищи повышает биодоступность на 20–40 %.

Распределение

Связь с белками плазмы крови низкая, около 5–10 %. Объем распределения составляет 5,6 л/кг. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Выделяется в грудное молоко в незначительных количествах.

Биотрансформация

Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени (в основном, при участии изофермента CYP2D6) с образованием 3-х основных метаболитов, ни один из которых не обладает клинически значимым β -блокирующим эффектом.

Элиминация

Средний период полувыведения метопролола из плазмы крови составляет около 3,5 часов

(минимально – 1 час, максимально – 9 часов у пациентов с «медленным» метаболизмом).

Плазменный клиренс составляет приблизительно 1 л/мин.

Выводится преимущественно почками (около 95 %). Около 5 % от принятой дозы выводится почками в неизменном виде, в отдельных случаях этот показатель может достигать 30 %. Не выводится при гемодиализе.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

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

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 β -адреноблокирующий эффект.

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 печени или портокавальным анастомозом, биодоступность метопролола может увеличиваться, а общий клиренс уменьшаться до 0,3 мл/мин. 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 50 мг, таблетки.

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон К-25

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ, 100 мг, таблетки.

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Карбоксиметилкрахмал натрия

Повидон К-25

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10, 14, 15, 20, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, этаж 1, помещ. I, ком. 9.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

e-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МЕТОПРОЛОЛ ВЕЛФАРМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.