

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### **Беталок®**

*наименование лекарственного препарата*

Регистрационный номер: П N014187/01

Торговое название: Беталок®

Международное непатентованное название: метопролол

Лекарственная форма: таблетки

#### **Состав**

*Активное вещество:* одна таблетка содержит 100 мг метопролола тартрата.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 35 мг, магния стеарат 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая 120 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 40 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 9 мг, повидон 7 мг.

#### **Описание**

Двойковыпуклые таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, с риской на одной стороне и гравировкой А над риской и ME под риской.

**Фармакотерапевтическая группа:** бета-адреноблокатор селективный.

**Код АТХ –** C07 A B02

#### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

##### **Фармакодинамика**

Метопролол –  $\beta_1$ -адреноблокатор, блокирующий  $\beta_1$ -рецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования  $\beta_2$ -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 (АД), вызываемых резким выбросом катехоламинов.

Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролол в сочетании с

$\beta_2$ -адреномиметиками. При совместном использовании с  $\beta_2$ -адреномиметиками Беталок в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую  $\beta_2$ -адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата Беталок на реакцию сердечно-сосудистой системы в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами.

Клинические исследования показали, что Беталок 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  $\beta$ -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 Беталок не ухудшается или улучшается. Улучшение качества жизни при лечении препаратом Беталок наблюдали у пациентов после инфаркта миокарда.

### **Фармакокинетика**

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

### *Метаболизм и выведение*

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

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.

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  $\beta$ -блокирующий 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. 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**

- Артериальная гипертензия: снижение артериального давления и уменьшение риска сердечно-сосудистой и коронарной смерти (включая внезапную смерть).
- Стенокардия.
- Нарушения ритма сердца, включая суправентрикулярную тахикардию.
- В комплексной терапии после инфаркта миокарда.
- Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией.
- Профилактика приступов мигрени.
- Гипертиреоз (комплексная терапия).

### **Противопоказания**

Атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или интермиттирующую терапию инотропными средствами и действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, выраженные нарушения периферического кровообращения, артериальная гипотензия.

Беталок противопоказан больным с острым инфарктом миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст.

Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим  $\beta$ -адреноблокаторам.

При серьезных периферических сосудистых заболеваниях при угрозе гангрены. Пациентам, получающим  $\beta$ -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, хроническая обструктивная болезнь легких (эмфизема легких, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма), сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность.

#### **Применение в период беременности и грудного кормления**

Как и большинство препаратов Беталок не следует назначать во время беременности и в период грудного кормления, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Как и другие антигипертензивные средства,  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например, брадикардию у плода, новорожденных или детей, находящихся на грудном вскармливании.

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

#### **Способ применения и дозы**

Таблетки можно принимать как вместе с пищей, так и натощак.

##### *Артериальная гипертензия*

100-200 мг препарата Беталок 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 Беталок 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 добавлен другой антиангинальный препарат.

#### *Нарушения ритма сердца*

100-200 мг в сутки в два приема; утром и вечером. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиаритмический препарат.

#### *Поддерживающая терапия после инфаркта миокарда*

Поддерживающая доза составляет 200 мг в сутки в два приема; утром и вечером. Назначение Беталока 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 препарата Беталок 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*

150-200 мг в сутки в 3-4 приема.

#### *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*

Опыт применения препарата Беталок у детей ограничен.

### **Побочное действие**

Беталок хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми.

В результате клинических исследований или при применении препарата Беталок (метопролол тартрат) в клинической практике были описаны следующие нежелательные побочные эффекты. Во многих случаях

причинно-следственная связь с приёмом препарата Беталок не была установлена. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9,9%), не часто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%).

#### *Сердечно-сосудистая система*

Часто: брадикардия, постуральные нарушения (очень редко сопровождающиеся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение;

Не часто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда;

Редко: другие нарушения сердечной проводимости, аритмии;

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

#### *Центральная нервная система*

Очень часто: повышенная утомляемость;

Часто: головокружение, головная боль;

Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция;

Не часто: парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары;

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

#### *Желудочно-кишечный тракт*

Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор;

Не часто: рвота;

Редко: сухость во рту.

#### *Печень*

Редко: нарушения функции печени;

Очень редко: гепатит.

#### *Кожные покровы*

Не часто: сыпь (в виде крапивницы), повышенная потливость;

Редко: выпадение волос;

Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза.

#### *Органы дыхания*

Часто: одышка при физическом усилии;

Не часто: бронхоспазм;

Редко: ринит.

#### *Органы чувств*

Редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит;

Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

*Со стороны скелетно-мышечной системы*

Очень редко: артралгия.

*Обмен веществ*

Не часто: увеличение массы тела.

*Кровь*

Очень редко: тромбоцитопения.

## **Передозировка**

*Симптомы*

Последствиями передозировки препарата Беталок могут быть выраженное снижение АД, 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 промывание желудка. В случае выраженного снижения АД, брадикардии или угрозы сердечной недостаточности следует вводить  $\beta_1$ -адреномиметик (например, добутамин) внутривенно с интервалом 2-5 минут или инфузионно до достижения терапевтического эффекта. В случае недоступности селективного  $\beta_1$ -агониста можно вводить внутривенно допамин или атропин сульфат для блокады блуждающего нерва.

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

Можно ввести глюкагон в дозе 1-10 мг. Иногда может возникнуть необходимость применения водителя сердечного ритма. Для купирования бронхоспазма следует вводить внутривенно  $\beta_2$ -адреномиметик.

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия**

Следует избегать совместного назначения препарата Беталок со следующими препаратами:

*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 P4502D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами  $\beta$ -адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропафенона не представляется целесообразным.

*Верапамил:* комбинация  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолола, пропранолола и пиндолола) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и  $\beta$ -адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на атрио-вентрикулярную проводимость и функцию синусового узла.

*Комбинация препарата Беталок со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы:*

*Антиаритмические средства I класса:* антиаритмические средства I класса и  $\beta$ -адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьёзным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением AV 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  $\beta$ -адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусового узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.



*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* НПВП ослабляют антигипертензивный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов. Данное взаимодействие наиболее документировано для индометацина. Не отмечено описанного взаимодействия для сулиндака. В исследованиях с диклофенаком описанной реакции не отмечалось.

*Дифенгидрамин:* дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до  $\alpha$ -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  $\beta$ -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 этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

*Фенилпропаноламин:* фенилпропаноламин (норэфедрин) 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,  $\beta$ -адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

*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  $\beta$ -блокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других  $\beta$ -адреноблокаторов в метаболизме которых участвует цитохром P4502D6.

*Клонидин:* гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме  $\beta$ -адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема  $\beta$ -адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

*Рифампицин:* рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Концентрация метопролола в плазме крови может повышаться при сочетанном применении с циметидином, гидралазином, селективными ингибиторами

серотонина, такими как пароксетин, флуоксетин и сертралин. Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие  $\beta$ -адреноблокаторы (глазные капли) или ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов пациентам, получающим пероральные гипогликемические средства, может потребоваться коррекция дозы последних. Сердечные гликозиды при совместном применении с  $\beta$ -адреноблокаторами могут увеличивать время атриовентрикулярной проводимости и вызывать брадикардию.

### **Особые указания**

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

Пациентам, страдающим обструктивной болезнью легких, не рекомендуется назначать  $\beta$ -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  $\beta_2$ -адреномиметика.

При использовании  $\beta_1$ -адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при использовании неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов.

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

Пациентам, страдающим стенокардией Принцметала, не рекомендуется назначать неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы.

Очень редко у пациентов с нарушением AV проводимости может наступать ухудшение (возможный исход – AV блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу Беталока 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, страдающим тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, совместном назначении с сердечными гликозидами.

Пациентам, страдающим феохромоцитомой, параллельно с препаратом Беталок следует назначать альфа-адреноблокатор.

У пациентов с циррозом печени биодоступность метопролола увеличивается.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает  $\beta$ -адреноблокатор.

Следует избегать резкой отмены препарата. При необходимости отмены препарата, отмену следует проводить постепенно. У большинства пациентов прием препарата можно отменить за 14 дней. Дозу препарата снижают постепенно, в несколько приёмов, 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  $\beta$ -адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме.

#### **Влияние на способность водить машину и работать с техническими устройствами**

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 по 100 мг. По 100 таблеток в пластиковом флаконе с завинчивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия, 1 флакон помещают в картонную пачку с инструкцией по применению.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden*

**Производитель**

1. АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden*

2. АстраЗенека Фармасьютикал Ко., Лтд., № 2, Хунгшан Роуд, Вукси, 214028, Китай

*AstraZeneca Pharmaceutical Co., Ltd., No2, Huangshan Road, Wuxi, 214028, China*

**Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества**

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden*

Дополнительная информация предоставляется по требованию:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр. 1

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

Беталок – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2015