

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕТОПРОЛОЛ, таблетки 25 мг, 50 мг и 100 мг.

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ГЛАСОВАНО

Каждая таблетка содержит: *активное вещество* – метопролола тартрат – 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1. Республики Беларусь

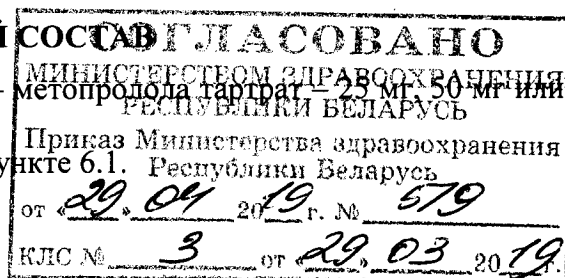
## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки 25 мг, 50 мг: белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические с фаской, допускается наличие мраморности.

Таблетки 100 мг: белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические с риской\* и фаской, допускается наличие мраморности.

\*Риска не предназначена для деления таблетки на равные дозы, при этом может применяться для разламывания таблетки с целью облегчения ее проглатывания.



## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

### 4.1 Показания к применению

- Гипертензия. Применяется в качестве монотерапии или при необходимости в сочетании с другими антигипертензивными препаратами.
- Стенокардия. Препарат можно применять в качестве монотерапии и в сочетании с другими антиангинальными средствами.
- Поддерживающая терапия – для вторичной профилактики и снижения риска сердечно-сосудистой смерти и повторного инфаркта после острого периода инфаркта миокарда.
- Нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, желудочковые экстрасистолы).
- Гипертиреоз (для снижения частоты сердечного ритма).
- Профилактика приступов мигрени.
- Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией.

### 4.2 Режим дозирования и способ применения

Дозу следует подбирать постепенно и индивидуально во избежание чрезмерной брадикардии.

#### Режим дозирования

##### *Взрослые*

##### *Артериальная гипертензия*

При мягкой или умеренной степени артериальной гипертензии начальная доза – 25-50 мг два раза в день (утром и вечером). При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 100-200 мг/сут.

Для дальнейшего снижения артериального давления также можно рассматривать комбинированную терапию с другими антигипертензивными средствами.

##### *Стенокардия*

Начальная доза – 25-50 мг от двух до трех раз в сутки. В зависимости от эффекта эту дозу можно постепенно (недельный интервал) повысить до 200 мг в сутки, разделенных на два приема, или добавить другой антиангинальный препарат.

##### *Вторичная профилактика инфаркта миокарда*

Пероральный прием метопролола может быть начат после гемодинамической стабилизации пациента.

Обычная поддерживающая доза составляет 50-100 мг два раза в день (утром и вечером).

#### *Нарушения сердечного ритма*

Начальная доза составляет 25-50 мг два – три раза в сутки. При необходимости суточную дозу можно постепенно повысить до 200 мг/сут, разделенных на несколько приемов, или добавить другое противоаритмическое средство.

#### *Гипертиреоз*

Обычная суточная доза составляет 150-200 мг, разделенные на 3-4 приема.

#### *Профилактика приступов мигрени*

Обычная доза составляет 50 мг два раза в сутки (утром и вечером); при необходимости разовую дозу можно повысить до 100 мг два раза в сутки.

#### *Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией*

Обычная доза составляет 50 мг два раза в сутки (утром и вечером); при необходимости разовую дозу можно повысить до 100 мг, сохраняя прежний режим приема.

#### Особые группы пациентов

##### *Нарушение функции почек*

Коррекция дозы у пациентов со сниженной функцией почек не требуется.

##### *Нарушение функции печени*

Учитывая низкую степень связывания метопролола с белками плазмы крови, коррекция дозы не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Метопролол.

##### *Пожилые пациенты*

Данные, указывающие на необходимость коррекции дозы в случае пожилых пациентов, отсутствуют. Однако требуется соблюдать осторожность при назначении метопролола данной категории пациентов из-за возможности чрезмерного снижения артериального давления или чрезмерно выраженной брадикардии.

##### *Дети*

Клинический опыт применения метопролола у детей ограничен. Применение у детей не рекомендовано.

#### Способ применения

Таблетки принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством питьевой воды после еды.

### **4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к метопрололу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Атриовентрикулярная блокада II или III степени.
- Нестабильная или острая декомпенсированная сердечная недостаточность (отек легких, гипоперфузия или гипотония); в этом случае рекомендуется внутривенная инотропная терапия.
- Пациенты, нуждающиеся в постоянном или периодическом лечении инотропными средствами ( $\beta$ -агонистами).
- Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС < 50 ударов в минуту).
- Синдром слабости синусового узла.
- Кардиогенный шок.
- Тяжелые нарушения периферического кровообращения.
- Бронхоспазм и астма в анамнезе.
- Нелеченая феохромоцитома.
- Метаболический ацидоз.

– Сопутствующее внутривенное введение кальциевых блокаторов типа верапамила или дилтиазема, из-за риска развития гипотонии, нарушения атриовентрикулярной проводимости или недостаточности левого желудочка.

– Гипотензия.

– Детский возраст до 18 лет.

Метопролол не показан пациентам при остром инфаркте миокарда с частотой сердечных сокращений < 50 ударов/минуту, интервалом P-Q > 0,24 секунды, или с систолическим артериальным давлением < 100 мм рт. ст. и/или с тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Следует избегать резкого прекращения терапии бета-блокаторами, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца. При возможности, метопролол следует отменять постепенно в течение 10-14 дней, дозы уменьшаются до 25 мг в течение последних 4 дней. При необходимости в это же время следует начать заместительную терапию, чтобы предотвратить обострение стенокардии. Кроме того, могут развиваться гипертония и аритмии. Во время отмены метопролола пациенты, особенно пациенты с ишемической болезнью сердца, должны находиться под пристальным наблюдением из-за повышенного риска развития коронарного синдрома, включая внезапную сердечную смерть. Также могут развиваться гипертония и аритмия.

Несмотря на то, что кардиоселективные бета-блокаторы могут оказывать меньшее влияние на функцию легких, чем неселективные бета-блокаторы, требуется соблюдать меры предосторожности при их назначении. Пациентам с бронхиальной астмой, получающим лечение метопрололом, может потребоваться одновременное введение бронходилататоров, которые селективно стимулируют  $\beta_2$ -рецепторы, например тербуталина, или изменение дозы ранее принимаемых  $\beta_2$ -агонистов.

Поскольку бета-блокаторы могут влиять на метаболизм глюкозы, необходимо тщательное наблюдение за пациентами с сахарным диабетом. Влияние на метаболизм глюкозы и эффект маскирования симптомов гипогликемии менее выражены у пациентов, получавших метопролол, чем у пациентов, получавших неселективные бета-блокаторы (в частности, тахикардия).

Таблетки метопролола нельзя принимать пациентам с нелеченой застойной сердечной недостаточностью. В первую очередь необходимо контролировать застойную сердечную недостаточность. Если пациент получает сопутствующее лечение дигоксином, следует иметь в виду, что оба лекарственных средства замедляют атриовентрикулярную проводимость, поэтому существует риск атриовентрикулярного расстройства. Кроме того, могут возникать небольшие сердечно-сосудистые осложнения, проявляющиеся в виде головокружения, брадикардии и склонности к коллапсу.

При приеме бета-блокаторов может произойти серьезное, иногда даже жизнеугрожающее ухудшение сердечной деятельности, особенно у пациентов, у которых деятельность сердца зависит от наличия поддержки симпатической нервной системы. Это объясняется в меньшей степени избыточным эффектом бета-блокирования и в большей степени тем фактом, что пациенты со сниженной функцией сердца плохо переносят снижение активности симпатической нервной системы, даже если это снижение незначительно. Это приводит к ослаблению сократительной способности и снижению частоты сердечных сокращений и замедлению атриовентрикулярной проводимости. Следствием этого может быть отек легких, атриовентрикулярная блокада и шок. Иногда имеющиеся нарушения атриовентрикулярной проводимости могут ухудшаться, что может привести к атриовентрикулярной блокаде.

В случае увеличения брадикардии доза должна быть снижена или лечение постепенно прекращено.

Несмотря на то, что применение метопролола при тяжелых нарушениях периферического

кровообращения противопоказано (см. раздел 4.3), в случае нарушений периферического кровообращения, таких как болезнь Рейно или периферическая артериальная болезнь, клиническая картина может ухудшиться, главным образом из-за гипотензивного эффекта лекарственного средства. Следует соблюдать осторожность при введении бета-блокаторов, если происходит ухудшение клинической картины.

У пациентов с феохромоцитомой альфа-блокаторы следует назначать одновременно с приемом метопролола.

Следует предупреждать анестезиолога о приеме метопролола перед хирургической операцией и анестезией, однако не рекомендуется прекращать лечение данным лекарственным средством. Следует избегать резкого начала приема высоких доз метопролола у пациентов, перенесших некардиальные хирургические вмешательства, поскольку это связано с брадикардией, гипотонией и инсультом, включая летальные исходы у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Анафилактический шок может иметь более тяжелое течение у пациентов, принимающих бета-блокаторы.

Бета-блокаторы маскируют некоторые клинические признаки тиреотоксикоза. Поэтому метопролол следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим или склонным к развитию тиреотоксикоза, а также следует тщательно следить за щитовидной и сердечной функцией.

Применение адреналина у пациентов, получающих бета-блокаторы, может привести к увеличению артериального давления и брадикардии, хотя это менее вероятно при приеме  $\beta_1$ -селективных лекарственных средств.

Бета-блокаторы могут увеличить количество и продолжительность приступов стенокардии у пациентов со стенокардией Принцметала (разновидность стенокардии). Тем не менее, селективные  $\beta_1$ -блокаторы, такие как метопролол, с крайней осторожностью могут использоваться у таких пациентов.

Пациенты с анамнестически диагностированным псориазом должны принимать бета-блокаторы только после тщательного рассмотрения.

При наличии цирроза печени биодоступность метопролола может быть увеличена.

При лабильном и инсулинозависимом диабете может потребоваться коррекция гипогликемической терапии.

Внутривенное введение антагонистов кальция типа верапамила не следует назначать пациентам, получающим бета-блокаторы.

Первоначальное лечение тяжелой злокачественной гипертензии должно быть спланировано таким образом, чтобы избежать внезапного снижения диастолического артериального давления с нарушением механизмов саморегуляции.

Может появиться сухость глаз, иногда с кожными высыпаниями. В большинстве случаев при отмене лечения метопрололом симптомы проходили. Необходимо внимательно наблюдать за пациентами из-за возможности развития офтальмологических осложнений. Если наблюдаются такие осложнения, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема метопролола.

#### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Метопролол является метаболическим субстратом для изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Лекарственные средства, которые оказывают фермент-индуцирующее и фермент-ингибирующее действие, могут влиять на концентрацию метопролола в плазме. Уровень метопролола в плазме повышается в случае совместного использования лекарственных средств, метаболизируемых CYP2D6, таких как антиаритмические препараты, антигистаминные средства, антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа, антидепрессанты, нейрореплетические средства и ингибиторы ЦОГ-2. Рифампицин снижает

концентрацию метопролола в плазме. Алкоголь и гидралазин повышают концентрацию метопролола в плазме.

Блокаторы каналов кальция. В случае одновременного применения блокаторов каналов кальция, типа верапамила или дилтиазема, может наблюдаться увеличение отрицательных инотропных и хронотропных эффектов. Блокаторы каналов кальция типа верапамила не должны вводиться внутривенно пациентам, которые проходят лечение бета-блокаторами, из-за риска гипотензии, нарушений атриовентрикулярной проводимости и недостаточности левого желудочка (см. раздел 4.3). У пациентов с нарушенной сердечной функцией комбинация противопоказана. Как и для других бета-блокаторов, сопутствующая терапия дигидропиридинами (такими как нифедипин и амлодипин) может увеличить риск гипотонии, а сердечная недостаточность может возникнуть у пациентов с латентной сердечной недостаточностью.

Блокаторы симпатического ганглия или другие бета-блокаторы. Пациенты, которые одновременно получают блокаторы симпатического ганглия или другие бета-блокаторы (в том числе в виде глазных капель), должны находиться под тщательным наблюдением.

Ингибиторы MAO. Ингибиторы MAO следует использовать с осторожностью, поскольку сопутствующее введение с бета-блокаторами может привести к брадикардии и усиленному гипотензивному эффекту. В начале терапии рекомендуется мониторинг артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Антигипертензивные средства центрального действия (клонидин, гуанфацин, моксонидин, метилдофа, рилменидин). Резкая отмена, особенно если до прекращения лечения бета-блокаторами, может увеличить риск «рикошетной гипертензии».

Сопутствующее применение клонидина с неселективным бета-блокаторами и, возможно, также с селективным бета-блокаторами, увеличивает риск развития рикошетной гипертензии. Если клонидин принимается одновременно, прием клонидина необходимо продолжать в течение некоторого времени после прекращения терапии.

Антиаритмические средства. Следует соблюдать осторожность в случае одновременного использования некоторых антиаритмических средств, типа хинидина или амиодарона, и пропafenона, поскольку бета-блокаторы могут усиливать отрицательные инотропные и отрицательные дромотропные эффекты.

Пароксетин может повышать концентрацию метопролола в плазме, что приводит к увеличению эффектов бета-блокаторов.

Эрготамин. Поскольку бета-блокаторы могут влиять на периферическое кровообращение, следует проявлять осторожность при приеме лекарственных средств с аналогичной активностью, например, при совместном приеме с эрготамином.

Нитраты. Нитраты могут усиливать гипотензивный эффект метопролола.

Наркотические средства. Наркотические средства при применении с метопрололом могут вызывать угнетение деятельности сердца.

Гликозид наперстянки. Одновременное применение гликозида наперстянки может привести к чрезмерной брадикардии и/или увеличению времени атриовентрикулярной проводимости.

Парасимпатомиметики. Параллельное использование парасимпатомиметиков может привести к длительной брадикардии.

Симпатомиметики. Метопролол будет противодействовать  $\beta_1$ -эффекту симпатомиметических средств, но оказывает незначительное влияние на бронходилататорные эффекты  $\beta_2$ -агонистов при нормальной терапевтической дозе. Введение адреналина (эпинефрина) пациентам, принимавшим бета-блокаторы, может привести к увеличению артериального давления и брадикардии, хотя это менее вероятно для  $\beta_1$ -селективных блокаторов.

Ингаляционные анестетики. Возможно усиление угнетения деятельности сердца из-за сопутствующего введения ингаляционных анестетиков; однако, поскольку применение бета-блокаторов может предотвратить чрезмерные колебания артериального давления, во

время интубирования пациента и интенсивно противодействует бета-симпатомиметикам, сопутствующее использование не противопоказано (см. раздел 4.4).

Ингибиторы простагландинсинтетазы. Сопутствующее применение бета-блокаторов с индометацином или другими ингибиторами простагландинсинтетазы может снизить гипотензивный эффект лекарственного средства.

Инсулин и пероральные противодиабетические средства. Способность инсулина и пероральных противодиабетических средств снижать сахар в крови, может усиливаться бета-блокаторами, в частности, неселективными бета-блокаторами. В этом случае необходимо отрегулировать дозу препарата для снижения уровня сахара в крови.

Альфа-блокаторы, такие как празозин, тамсулозин, теразозин, доксазозин. Повышенный риск гипотонии, особенно тяжелой ортостатической гипотензии.

Нестероидные противовоспалительные средства. Одновременное лечение нестероидными противовоспалительными средствами, такими как индометацин, может снизить антигипертензивный эффект метопролола.

Флоктафенин. Бета-блокаторы могут препятствовать компенсаторным сердечно-сосудистым реакциям, связанным с гипотензией или шоком, которые могут быть вызваны флоктафенином.

Миорелаксанты скелетных мышц. Мышечный релаксант кураре с метопрололом усиливает нервно-мышечную блокаду. В частности, баклофен повышает риск возникновения ортостатической гипотензии. При необходимости проводится мониторинг артериального давления и коррекция дозы гипотензивного средства.

Лидокаин. Метопролол может снижать клиренс лидокаина.

Индукторы/ингибиторы ферментов печени. Фермент-индуцирующие средства (например, рифампицин) могут снижать концентрацию метопролола в плазме, тогда как ингибиторы ферментов (например, циметидин) могут увеличивать концентрацию в плазме.

Мефлохин. Повышенный риск возникновения брадикардии.

Антацид. Показано увеличение концентрации метопролола в плазме при совместном приеме с антацидом.

Эффекты метопролола и других антигипертензивных препаратов на артериальное давление обычно являются аддитивными. Следует проявлять осторожность при сочетании с другими антигипертензивными средствами или лекарствами, которые могут снизить артериальное давление, например, трициклические антидепрессанты, барбитураты и фенотиазины. Однако комбинации антигипертензивных средств часто можно использовать с преимуществом для улучшения контроля гипертонии.

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация**

Исследования на животных не показали тератогенного эффекта в клинически значимых концентрациях.

##### *Беременность*

Бета-блокаторы снижают плацентарный кровоток, что может привести к внутриутробной гибели плода, ранним и преждевременным родам, но на сегодняшний день в проспективных исследованиях не сообщалось о повышенном риске врожденных пороков у людей. Метопролол проникает через плацентарный барьер и присутствует в пуповинной крови, но сообщений об аномалиях плода не было.

В качестве меры предосторожности предпочтительнее избегать использования метопролола во время беременности. Тем не менее, метопролол применялся при гипертонии, связанной с беременностью, под пристальным наблюдением, после 20 недель беременности. Однако у новорожденных, родившихся у матерей, получавших метопролол, фармакологические эффекты бета-блокаторов могут сохраняться в течение нескольких дней после рождения и могут вызывать брадикардию, гипогликемию и угнетение дыхания. Поэтому, если метопролол используется на более поздних сроках беременности, необходимо тщательно контролировать состояние плода и новорожденного

в первые дни после рождения из-за возможного развития нежелательных явлений (в частности, гипогликемии, гипотонии и брадикардии).

#### Лактация

Описаны случаи гипогликемии новорожденных и брадикардии при применении бета-блокаторов с низким связыванием с белками плазмы. Метопролол выделяется с грудным молоком. Несмотря на то, что концентрация метопролола в молоке очень низкая, грудное вскармливание должно быть прекращено во время лечения метопрололом. В случае прохождения лечения во время грудного вскармливания следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденного по поводу появления признаков и симптомов, которые могут вызвать бета-блокаторы.

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

Как и все бета-блокаторы, метопролол может влиять на способность управления транспортными средствами и занятия потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания. Следует учитывать, что иногда могут возникать головокружение или повышенная усталость. Пациентов следует предупреждать о возможных нежелательных реакциях. Эти эффекты могут быть усилены в случае сопутствующего приема алкоголя или после перехода на другой лекарственный препарат.

#### 4.8 Нежелательные реакции

Метопролол хорошо переносится, нежелательные явления обычно незначительные и обратимые. Наиболее частой побочной реакцией во время лечения является усталость. Гангрена (у пациентов с тяжелым нарушением периферического кровообращения), тромбоцитопения и агранулоцитоз могут встречаться очень редко (менее 1 случая на 10000 пациентов). Следующие нежелательные явления были зарегистрированы в ходе клинических исследований или были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде. Во многих случаях связь с использованием метопролола не была точно установлена.

Частота развития побочных эффектов приведена в следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), в том числе отдельные сообщения.

Системно-органный класс	Очень часто (>1/10)	Часто (>1/100, <1/10)	Нечасто (>1/1000, <1/100)	Редко (>1/10000, <1/1000)	Очень редко (<1/10000)
Нарушения со стороны системы кроветворения и лимфатической системы					тромбоцитопения, агранулоцитоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			увеличение массы тела		увеличение ЛПНП, снижение ЛПВП, усиление инсулин-индуцированной гипогликемии
Нарушения со стороны психики			депрессия, снижение концентрации	нервозность, беспокойство, импотенция	амнезия/нарушение памяти, спутанность

			и внимания, сонливость или бессонница, кошмары		сознания, галлюцинации, деперсонализация
Нарушения со стороны нервной системы	усталость	головокружение, головная боль	парестезия, мышечная слабость и судороги		
Нарушения со стороны органов зрения				помутнение зрения, сухость глаз и/или раздражение глаз, конъюнктивит	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия					шум в ушах, обратимая потеря слуха
Нарушения со стороны сердца		брадикардия, гипотония и постуральные расстройства (очень редко с обмороком), ощущение сердцебиения, холодные руки и ноги	ухудшение сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда*, атриовентрикулярная блокада первой степени, отек, перикардальная боль	нарушение проводимости, различные аритмии	
Нарушения со стороны сосудов		феномен Рейно			гангрена у пациентов с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		диспноэ напряжения	бронхоспазм, включая, пациентов с отсутствием обструктивной болезни	ринит	



			легких в анамнезе		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		тошнота, боль в животе, диарея, запор	рвота	сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				отклонения биохимических показателей функции печени	гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			кожная сыпь (в виде крапивницы, псориаза и дистрофических поражений кожи), повышенное потоотделение	обратимое выпадение волос	светочувствительность, ухудшение псориаза
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани					артралгия
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				нарушения либидо и потенции	болезнь Пейрони
Общие расстройства и реакции в месте введения					дисгевзия (искажение вкусовых ощущений)

\* Превышение частоты на 0,4% по сравнению с плацебо регистрировали в исследовании COMMIT у 46 000 пациентов с острым инфарктом миокарда, в котором частота кардиогенного шока составила 2,3% у пациентов, получавших метопролол (до 15 мг внутривенно, а затем 200 мг перорально) и 1,9% в группе плацебо, в подгруппе пациентов с низким коэффициентом риска шока. Коэффициент риска шока основывался на абсолютном риске шока у каждого отдельного пациента и зависел от возраста, пола, временной задержки, классификации Киллипа, артериального давления, частоты сердечных сокращений, аномалий ЭКГ и предшествующей истории гипертензии. Группа пациентов с низким коэффициентом риска шока соответствует пациентам, у которых метопролол рекомендуется для использования при остром инфаркте миокарда.

#### *Опыт пострегистрационного применения*

Сообщалось о следующих побочных реакциях во время пострегистрационного применения метопролола: спутанность сознания, повышение уровня триглицеридов в

крови и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Поскольку эти сообщения относятся к популяции точно неизвестного размера и подвержены факторам, искажающим результаты, невозможно достоверно оценить их частоту.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», <http://www.rceth.by>).

### **4.9 Передозировка**

#### *Симптомы:*

Симптомы передозировки могут включать брадикардию, гипотонию, острую сердечную недостаточность и бронхоспазм.

#### *Лечение:*

Мониторинг жизненно-важных функций, лечение в отделении интенсивной терапии, промывание желудка, введение активированного угля и слабительного для предотвращения всасывания любого лекарственного средства, все еще присутствующего в желудочно-кишечном тракте, использование плазмы или заменителей плазмы для лечения гипотонии и шока.

Чрезмерную брадикардию следует лечить путем введения атропина 1-2 мг внутривенно и/или кардиостимулятора. При необходимости, возможно болюсное введение дозы глюкагона 10 мг внутривенно. При необходимости можно повторять или добавить внутривенное введение глюкагона 1-10 мг/час в зависимости от ответа. Если никакого ответа на глюкагон не происходит или если глюкагон невозможно использовать, может быть использован стимулятор бета-адренорецепторов (добутамин, изопреналин, норадrenalин). Добутамин можно вводить от 2,5 до 10 мкг/кг/мин в виде внутривенной инфузии.

Добутамин, благодаря его положительному инотропному эффекту, также может быть использован для лечения гипотонии и острой сердечной недостаточности. Вероятно, эти дозы были бы недостаточными для того, чтобы нейтрализовать эффекты бета-блокаторов на сердце в случае массивной передозировки. Поэтому, если необходимо, доза добутамина должна быть увеличена для достижения требуемого ответа в зависимости от клинического состояния пациента.

Также можно рассмотреть возможность введения ионов кальция. Бронхоспазм можно снять бронходилататорами.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

**Фармакотерапевтическая группа:** Селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор.

**АТС:** C07AB02.

#### **5.1.1 Механизм действия и фармакодинамические эффекты**

Метопролол является конкурентным  $\beta_1$ -селективным бета-блокатором: он блокирует рецепторы  $\beta_1$  в дозах, которые намного ниже, чем те, которые необходимы для блокирования  $\beta_2$ -рецепторов.

Благодаря этим свойствам, метопролол подходит для лечения гипертонии, стенокардии, различных типов аритмий, гипертиреоза и умеренной или тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с идиопатической дилатационной кардиомиопатией и для предотвращения повторного возникновения инфаркта и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и у которых существует значительный риск повторного инфаркта или внезапной сердечной смерти.

Метопролол обладает несущественным эффектом стабилизации мембраны и не проявляет активности частичного агониста. Метопролол снижает или ингибирует агонизм катехоламинов на сердце. Катехоламины высвобождаются, когда у человека наблюдается физический или нервно-психический стресс. Это означает, что обычное увеличение частоты сердечных сокращений, минутного объема сердца, сократимости сердца и артериального давления, вызванного резким увеличением уровня катехоламинов, снижается с помощью метопролола. При наличии высоких уровней эндогенного адреналина метопролол оказывает значительно меньшее влияние на контроль артериального давления, чем неселективные бета-блокаторы. Метопролол оказывает меньшее влияние на высвобождение инсулина и углеводный обмен, чем неселективные бета-блокаторы. Метопролол оказывает гораздо меньшее влияние на сердечно-сосудистые реакции при гипогликемии, чем неселективные бета-блокаторы. Краткосрочные исследования показали, что метопролол может приводить к небольшому увеличению уровней триглицеридов и снижению количества свободных жирных кислот в крови. В некоторых случаях наблюдалось небольшое снижение доли ЛПВП (липопротеинов высокой плотности), хотя это было менее выражено, чем в случае использования неселективных бета-блокаторов.

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

### *Абсорбция*

Метопролол полностью абсорбируется после перорального приема. В пределах терапевтического диапазона доз, концентрации в плазме увеличиваются линейно по отношению к дозе. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1,5-2 часа после приема. Несмотря на значительные индивидуальные колебания уровня лекарственного средства в плазме крови, у каждого отдельного пациента эти различия являются незначительными. После всасывания метопролол в значительной степени подвергается метаболизму первого прохождения через печень. Биодоступность метопролола составляет примерно 50 % при однократном и приблизительно 70 % при многократном приеме. Одновременный прием с пищей может повысить биодоступность метопролола на 30-40 %.

### *Распределение*

Метопролол незначительно связывается с белками плазмы, примерно 5-10%.

### *Метаболизм и выведение*

Метопролол метаболизируется путем окисления в печени главным образом изоферментом CYP2D6. Несмотря на то, что были идентифицированы три основных метаболита, ни один из них не имеет клинически значимого эффекта бета-блокаторов. Как правило, 95% принятой пероральной дозы выводится с мочой. Только 5% от дозы выводится в неизменном виде через почки; в отдельных случаях этот показатель может достигать 30%. Период полувыведения метопролола в среднем составляет 3,5 часа (с экстремумами 1 и 9 часов). Общий клиренс метопролола составляет около 1 л/мин.

### *Особые группы пациентов*

#### *Пожилые*

Существенных различий фармакокинетики метопролола у пожилых пациентов в сравнении с более молодыми пациентами не выявлено.

#### *Почечная недостаточность*

Нарушение функции почек не влияет на системную биодоступность метопролола, однако экскреция метаболитов снижается. У пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 5 мл/мин наблюдалось значительное накопление метаболитов. Однако это накопление метаболитов не приводит к увеличению степени бета-блокады.

#### *Печеночная недостаточность*

Снижение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику метопролола. Однако у пациентов с серьезным циррозом печени и портокавальным анастомозом

биодоступность метопролола может увеличиваться, а общий клиренс может снизиться. У пациентов после наложения портокавального анастомоза общий клиренс составляет примерно 0,3 л/мин, и значения AUC повышаются примерно в 6 раз по сравнению со здоровыми людьми.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

Данные доклинических исследований не показали особой опасности для людей на основе исследований токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной токсичности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Каждая таблетка содержит *вспомогательные вещества*:

целлюлоза микрокристаллическая (E460)

картофельный крахмал

натрия крахмалгликолят (тип А)

повидон К-25

тальк (E553b)

магния стеарат (E572).

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности**

3 года.

Препарат нельзя использовать по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Храните препарат в недоступном для детей месте.

Храните препарат при температуре от 15 °С до 25 °С.

### **6.5 Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток дозировкой 25 мг, 50 мг и 100 мг или по 20 таблеток дозировкой 25 мг, 50 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги для лекарственных препаратов.

По две, три или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по две или три контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожать в соответствии с местными правилами по обращению с лекарственными средствами.

### **6.7 Условия отпуска**

По рецепту врача.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РУП «Белмедпрепараты»,  
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,



ул. Фабрициуса, 30, тел./факс:(+375 17) 220 37 16,  
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

**8. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ**

Дата первой регистрации: 26 декабря 2013 г.

**9. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**