

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

МЕТОПРОЛОЛУ ТАРТРАТ (METOPROLOL TARTRATE)

Склад:

діюча речовина: metoprolol

1 таблетка містить метопрололу тартрату 50 мг (0,05 г) або 100 мг (0,1 г) у перерахуванні на суху 100 % речовину;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, магніюстеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори β -адренорецепторів.

Код АТС C07A B02.

Клінічні характеристики.

Показання. Артеріальна гіпертензія; стенокардія (у тому числі остінфарктна); аритмії (включаючи суправентрикулярну тахікардію); попередження серцевої смерті та повторного інфаркту після гострої фази інфаркту міокарда. У складі комплексної терапії при тиреотоксикозі. Профілактика нападів мігрені.

Противоказання. Підвищена чутливість до метопрололу, інших β -блокаторів або інших компонентів препарату. Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, кардіогенний шок; серцева недостатність у стадії декомпенсації (набряк легень, синдром гіперперфузії або гіпотензії); тривала або періодична інотропна терапія агоністами β -рецепторів; клінічно значуща синусова брадикардія; синдром слабкості синусового вузла; виражена артеріальна гіпотензія, метаболічний ацидоз; тяжкі порушення периферичного кровообігу; бронхіальна астма або бронхоспазм в анамнезі; тяжка недостатність функції печінки; тяжке захворювання периферичних судин із загрозою гангрені, нелікована феохромоцитома.

Препарат не слід призначати пацієнтам з підозрою на гострий інфаркт міокарда при частоті серцевих скорочень менше 45 уд/хв, інтервалом P-Q > 0,24 або з систолічним артеріальним тиском < 100 мм рт.ст.

Спосіб застосування та дози.

Дозу Метопрололу тартрату встановлюють індивідуально. Максимальна добова доза становить – 400 мг. Таблетки приймають внутрішньо з невеликою кількістю рідини, не розжовуючи, після їжі.

Тривалість курсу лікування встановлюється індивідуально і може становити 3 роки.

При *артеріальній гіпертензії* початкова доза становить 100 мг на добу одноразово або розподілена на два прийоми (вранці та ввечері). При необхідності добову дозу можна збільшити до 200 мг.

При *стенокардії* призначають по 50-100 мг Метопрололу тартрату 2-3 рази на добу.

При *аритміях* призначають по 50 мг 2-3 рази на добу. При необхідності добову дозу збільшують до 300 мг, розподілену на 2-3 прийоми.

При *гіпертиреозі (тиреотоксикозі)* призначають по 50 мг 4 рази на добу. При досягненні терапевтичного ефекту дозу поступово зменшують.

При *інфаркті міокарда* (лікування бажано розпочати протягом перших 12 годин після появи болю у грудях): по 50 мг кожні 6 годин протягом 48 годин, підтримуюча рекомендована добова доза – 200 мг, розподілена на 2 прийоми. Курс лікування – не менше 3 місяців.

Профілактика нападів мігрені призначають Метопрололу тартрат в дозі 100-200 мг на добу, розподілену на 2 прийоми.

Потрібна корекція режиму дозування пацієнтам з порушенням функції печінки.

Пацієнтам літнього віку та пацієнтам з нирковою недостатністю корекція дози не потрібна.

Побічні реакції.

З боку центральної нервової системи: запаморочення, головний біль, депресія, порушення сну (жахливі сновидіння), безсоння, зміна настрою, короточасне погіршення пам'яті, відчуття оніміння шкіри і повзання мурашок, відчуття холоду в кінцівках, сплутаність свідомості, галюцинації, підвищена збудливість, знервованість, тривожність, погіршення концентрації уваги, розлади особистості.

З боку шлунково-кишкового тракту: диспептичні явища (нудота, блювання, діарея, закреп), печія, біль у животі, метеоризм, сухість у роті, ретроперитонеальний фіброз (чіткого причинно-наслідкового зв'язку між даною реакцією та прийомом метопрололу не встановлено).

З боку гепатобілярної системи: гепатит.

З боку системи дихання: у деяких хворих може відзначатися задишка при фізичному навантаженні, кашель, бронхоспазм, напади бронхіальної астми (у хворих на бронхіальну астму), риніт.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, уповільнення пульсу, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, подовження AV-провідності, погіршення симптомів серцевої недостатності, болі у ділянці серця, посилене серцебиття, брадикардія, почастищення нападів стенокардії, кардіогенний шок у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, периферичні набряки, синдром Рейно, аритмія, можливе також посилення наявних розладів периферичного кровообігу (аж до гангрени), посилення симптомів переміжної кульгавості.

З боку органів чуття: зниження зору, кон'юнктивіт, зменшення секреції слізної рідини (слід враховувати цю обставину хворим, які носять контактні лінзи), зниження слуху (шум у вухах).

Алергічні реакції: свербіж, шкірний висип (у більшості випадків висоріазоформні або дистрофічні ураження шкіри), кропив'янка, випадання волосся, фотосенсибілізація шкіри, загострення псоріазу.

З боку ендокринної системи: у хворих на цукровий діабет може розвинутися гіпоглікемія.

З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз.

Зміни лабораторних показників: підвищення активності «печінкових» ферментів, гіпербілірубінемія, збільшення рівня тригліцеридів у крові, зменшення рівня ліпопротеїнів високої щільності, поява антинуклеарних антитіл (не пов'язаних із системним червоним вовчаком).

Інші: підвищена стомлюваність, посилення потовиділення, неспецифічний біль у м'язах, суглобах, м'язові спазми, судоми, артрит, збільшення маси тіла, порушення лібідо, імпотенція, хвороба Шейрона (чіткого причинно-наслідкового зв'язку між даною реакцією та прийомом метопрололу не встановлено).

Передозування.

Симптоми: брадикардія, AV-блокада I-III ступеня, подовження інтервалу QT, асистолія, зниження артеріального тиску, недостатня периферична перфузія, серцева недостатність, кардіогенний шок, бронхоспазм, пригнічення дихання, зупинка дихання, стомлюваність, сплутаність свідомості, втрата свідомості, дрібно-размашистий тремор, судоми, підвищена пітливість, парестезії, нудота, блювання, спазм стравоходу, гіпоглікемія (особливо у дітей) або гіперглікемія, вплив на нирки, тимчасовий іастенічний синдром. Одночасне вживання алкоголю, гіпотензивних препаратів, хінідину або барбітуратів може погіршити стан пацієнта. Перші ознаки передозування можуть спостерігатися через 20 хвилин – 2 години після прийому препарату.

Лікування: проводять заходи загальної детоксикації (промивання шлунка, прийом активованого вугілля і проносних засобів). NB! Атропін (0,25-0,5 мг внутрішньовенно дорослим, 10-20 мкг/кг маси тіла – дітям) слід ввести до промивання шлунка (через ризик вагусної стимуляції). Може знадобитися інтубація та використання апарата штучного дихання; адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові; інфузія глюкози; моніторування ЕКГ; повторне внутрішньовенне введення атропіну 1-2 мг (головним чином при вагусних симптомах). У разі пригнічення функції міокарда інфузія добутаміну або допаміну та кальцію глюконату 9 мг/мл, 10-20 мл. Можна ввести глюкагон 50-150 мкг/кг внутрішньовенно протягом 1 хвилини з наступною інфузією а також амрион. В деяких випадках було ефективним додавання адреналіну (епінефрину). Інфузія натрію (хлориду або бікарбонату) у разі подовження QRS-комплексу та аритмії. Можна використати кардіостимулятор. У разі зупинки кровообігу можуть бути потрібні заходи з реанімації протягом кількох годин. При бронхоспазмі призначають тербуталін (ін'єкція або інгаляція). Симптоматична терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

У період вагітності (особливо в I триместрі) застосовувати Метопрололу тартрат при наявності життєвих

показань і лише тоді, коли очікуваний терапевтичний ефект перевищуватиме потенційний ризик для плода. Через можливий розвиток у новонародженої дитини брадикардії, артеріальної гіпотензії гіпоглікемії та депресії дихання курс лікування необхідно перервати за 48-72 години до пологів. Кількість метопрололу тартрату, яку може отримати дитина через грудне молоко, малоймовірно, призведе до β -блокуючих ефектів, якщо мати буде приймати препарат у звичайних терапевтичних дозах. Однак слід бути обережними, призначаючи β -блокатори матерям, що годують груддю та спостерігати за дитиною для своєчасного виявлення β -блокуючих ефектів.

Діти. Застосування Метопрололу тартрату дітям протипоказане.

Особливості застосування.

При прийомі метопрололу тартрату, як і при прийомі інших β -блокаторів, необхідно контролювати частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ) (спочатку щодня, потім 1 раз на місяць).

Пацієнтам, які приймають β -блокатори, не слід вводити внутрішньовенно верапаміл.

Особливо ретельний лікарський контроль необхідний при лікуванні хворих на цукровий діабет (контроль рівня глюкози в крові), пацієнтів з нестабільним рівнем цукру в крові, при застосуванні суворої дієти з голодуванням. Зрідка можлива маніфестація латентного діабету або погіршення стану хворих на цукровий діабет. Під час лікування метопрололом ризик впливу на метаболізм вуглеводів або ризик виникнення прихованої гіпоглікемії менший, ніж при застосуванні неселективних β -блокаторів.

Метопрололу тартрат може маскувати деякі клінічні прояви тиреотоксикозу (наприклад, тахікардію). Різка відміна препарату у хворих на тиреотоксикоз протипоказана через можливе посилення симптоматики.

Хворим на феохромоцитому при лікуванні Метопрололом тартратом необхідно одночасно призначити α -адреноблокатори.

Перед проведенням хірургічних втручань необхідно попередити анестезіолога про прийом метопрололу тартрату. Припиняти лікування не рекомендується.

Припиняти лікування препаратом необхідно поступово, скорочуючи дозу протягом 10 днів до 25 мг. При раптовій відміні препарату може виникнути синдром «відміни» (посилення нападів стенокардії, підвищення артеріального тиску).

При частоті серцевих скорочень менше 50-55 уд/хв доза препарату має бути зменшена або поступово відмінена.

При необхідності призначення препарату пацієнтам з бронхіальною астмою, можливо, буде необхідним збільшення дози стимуляторів β_2 -рецепторів.

При застосуванні метопрололу тартрату можливе посилення вираженості алергічних реакцій і відсутність ефекту від введення звичайних доз адреналіну. Анафілактичний шок у пацієнтів, які приймають блокатори β -адренорецепторів, має тяжкий перебіг.

Пацієнтам, які користуються контактними лінзами, слід враховувати, що препарат може зменшувати секрецію слізної рідини.

З обережністю слід застосовувати препарат у хворих на міастенію, депресію вазоспастичну стенокардію, хронічні захворювання бронхолегеневої системи, псоріаз, хворобу Рейно; пацієнтам літнього віку (контроль функції нирок).

Особливого нагляду потребують хворі зі стенокардією. З особливою обережністю треба призначати метопролол хворим зі стенокардією Принцметала.

Метопролол може призводити до загострення захворювань периферичних артерій, таких як переміжна кульгавість.

Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок, з серйозними гострими станами, що супроводжуються метаболічним ацидозом, та пацієнтам, які отримують комбіноване лікування препаратами наперстянки слід приділяти особливу увагу.

Препарат містить лактозу, тому не слід його призначати хворим зі спадковим дефіцитом лактази, непереносимістю галактози або порушеннями метаболізму глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Під час лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими потенційно небезпечними технічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному прийомі Метопрололу тартрату з інсуліном або пероральними цукрознижувальними засобами може посилюватись або пролонгуватись їхня дія. При цьому симптоми гіпоглікемії (особливо тахікардія і тремор) можуть маскуватись або зникати. У таких випадках необхідно проводити регулярний контроль рівня глюкози в крові.

Метопролол є субстратом ферменту CYP 2D6. На концентрацію метопрололу в плазмі крові можуть впливати препарати, що інгібують CYP 2D6, наприклад, хінідин, тербінафіл, пароксетин, флуоксетин, сертралін, целекоксиб, пропafenон та дифенгідрамін. На початку лікування цими препаратами може бути необхідне зменшити дози Метопрололу тартрату.

Слід уникати одночасного прийому Метопрололу тартрату з наступними препаратами:

Похідні барбітурової кислоти: барбітурати (досліджено для пентобарбіталу) стимулюють метаболізм метопрололу шляхом індукції ферменту.

Пропафенон: у чотирьох пацієнтів, які отримували лікування метопрололом, після прийому пропафенону концентрації метопрололу в плазмі крові збільшувалися у 2 - 5 разів, а у двох пацієнтів виникли побічні ефекти, типові для метопрололу. Взаємодія була підтверджена у восьми здорових добровольців. Ця взаємодія, можливо, пояснюється тим, що пропафенон, подібно хінідину, пригнічує метаболізм метопрололу через систему цитохрому P450 2D6. Результат такої комбінації непередбачуваний, оскільки пропафенон також має β -блокуючі властивості.

Верапаміл: у комбінації з β -блокаторами (описано для атенололу, пропранололу та піндололу) верапаміл може спричинити брадикардію та зниження артеріального тиску. Верапаміл та β -блокатори мають адитивну інгібіторну дію на атріовентрикулярну провідність та функцію синусового вузла.

Одночасне застосування Метопрололу тартрату з наступними препаратами можуть потребувати корегування доз:

Аміодарон: у пацієнтів, які приймають аміодарон, може розвинути виражена синусова брадикардія у разі одночасного застосування з метопрололом. Аміодарон має надзвичайно тривалий період напіввиведення (приблизно 50 діб), це означає, що взаємодія може виникати протягом тривалого часу після відміни цього препарату.

Антиаритмічні препарати класу I: антиаритмічні засоби I класу та β -блокатори мають адитивну негативну інотропну дію, що може призводити до серйозних гемодинамічних побічних ефектів у пацієнтів з порушеною функцією лівого шлуночка. Також слід уникати застосування цієї комбінації при синдромі слабкості синусового вузла та порушенні AV-провідності. Така взаємодія найкраще описана для дизопіраміду.

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати: показано, що НСПЗП протидіють антигіпертензивній дії β -блокаторів. Головним чином, вивчали індометацин. Ймовірно, що ця взаємодія не відбувається з суліндаком. Дослідження негативної взаємодії було проведено з диклофенаком.

Глікозиди наперстянки: одночасний прийом глікозидів наперстянки й блокаторів β -рецепторів може збільшувати час атріовентрикулярної провідності та спричинити брадикардію.

Дифенгідрамін: дифенгідрамін зменшує (у 2,5 раз) кліренс метопрололу до альфа-гідроксиметопрололу через систему CYP 2D6 в осіб, які мають швидку гідроксиляцію. Ефекти метопрололу посилюються. Можливо, що дифенгідрамін може інгібувати метаболізм інших субстратів CYP 2D6.

Дилтіазем: дилтіазем та блокатори β -рецепторів мають адитивну інгібуючу дію на AV-провідність та функцію синусового вузла. При лікуванні дилтіаземом спостерігалась (повідомлення про випадки) виражена брадикардія.

Епінефрин: після введення епінефрину (адреналіну) пацієнтам, які застосовували неселективні блокатори β -рецепторів (включаючи піндолол та пропранолол), розвивалася виражена гіпертензія та брадикардія (приблизно 10 повідомлень). При певних станах, коли адреналін призначають пацієнтам, що лікуються β -блокаторами, застосування кардіоселективних β -блокаторів менше впливає на кров'яний тиск, порівняно з неселективними β -блокаторами.

Фенілпропаноламін: фенілпропаноламін (норепедрин) у разовій дозі 50 мг може призводити до патологічного збільшення діастолічного артеріального тиску у здорових добровольців. Пропранолол загалом протидіє підвищенню артеріального тиску фенілпропаноламіном. Проте блокатори β -

рецепторів можуть провокувати парадоксальні гіпертензивні реакції у пацієнтів, які застосовують високі дози фенілпропраноламіну. У двох випадках було описано гіпертензивний криз під час лікування тільки фенілпропаноламіном

Хінідин: хінідин інгібує метаболізм метопрололу у так званих швидких метаболізаторів із значним підвищенням рівнів в плазмі крові та, внаслідок цього, посиленням блокади β -рецепторів. Відповідна взаємодія може спостерігатися з іншими β -блокаторами, що метаболізуються тим самим ферментом (цитохром P450 2D6).

Клонідин: β -блокатори можуть потенціювати гіпертензивну реакцію при раптовій відміні клонідину. У випадку, коли необхідно відмінити супутню терапію клонідином, β -блокатор слід відмінити за декілька днів до відміни клонідину.

Нітрогліцерин: спільне застосування може привести до різкої гіпотонії

Рифампіцин: рифампіцин може стимулювати метаболізм метопрололу, що призводить до зменшення його рівнів у плазмі крові.

Пацієнти, які отримують одночасно з Метопрололом тартратом інші β -блокатори (наприклад, очні краплі) або інгібітори моноаміноксидази (МАО), повинні знаходитися під ретельним спостереженням.

Призначення інгаляційних анестетиків пацієнтам, які отримують лікування блокаторами β -рецепторів, підсилює кардіодепресивний ефект. Концентрація метопрололу в плазмі крові може збільшитися, якщо одночасно вводяться циметидин або гідралазин.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Метопрололу тартрат є кардіоселективним β -адреноблокатором без внутрішньої симпатоміметичної активності і мембраностабілізуючої дії. Впливає переважно на β_1 -адренорецептори серця, має антиангінальний, гіпотензивний та антиаритмічний ефекти. У хворих, які перенесли інфаркт міокарда, знижує ризик повторного інфаркту міокарда, а у хворих на артеріальну гіпертензію – зменшує ризик серцево-судинних ускладнень (інсульту). Доведена його антиішемічна дія у випадку безбольової ішемії міокарда та зменшення гіпертрофії лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією.

Антиангінальний ефект зумовлений зменшенням частоти серцевих скорочень, скоротності міокарда, системного артеріального тиску, що призводить до зменшення потреби міокарда в кисні. Завдяки подовженню діастолі (внаслідок негативного хронотропного ефекту), покращується перфузія міокарда. На відміну від неселективних β -адреноблокаторів Метопрололу тартрат при застосуванні у середніх терапевтичних дозах виявляє менш виражену дію на гладеньку мускулатуру бронхів і периферичних артерій, вивільнення інсуліну, вуглеводний та ліпідний обмін.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо абсорбція Метопрололу тартрату зі шлунково-кишкового тракту майже повна (90 %) і не залежить від прийому їжі, проте біодоступність становить близько 50 % у зв'язку з інтенсивним метаболізмом при першому проходженні через печінку (65-80 %). При тривалому застосуванні біодоступність збільшується завдяки зниженню кровообігу у печінці і насиченню печінкових ферментів. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові реєструється через 1-2 години, але вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень спостерігається (після однократного прийому 100 мг) протягом 12 годин.

Період напіввиведення – 3-7 год. При нирковій недостатності він збільшується до 27 годин і більше.

Екскретується нирками у вигляді метаболітів. При печінковій недостатності препарат може кумулювати в організмі. Він добре проникає через гематоенцефалічний, плацентарний бар'єри та у грудне молоко.

Паління, вживання алкоголю, прийом деяких лікарських препаратів змінює метаболізм Метопрололу тартрату (наприклад, барбітурати, дифенін, рифампіцин – підвищують, хлорпромазин – зменшує).

Біотрансформація у печінці знижується при цирозі, тому таким пацієнтам дозу знижують, а концентрацію у плазмі крові – контролюють.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, з плоскою поверхнею, рискою і фаскою.

На поверхні таблеток допускаються сірі вкраплення.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 2 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.