

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ВАЗОКАРДИН® (VASOCARDIN®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* метопролол;

1 таблетка містить метопрололу тартрату 50 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид метильований, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А).

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТС С07А В02.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Артеріальна гіпертензія.
- Стенокардія (у тому числі постінфарктна).
- Аритмія (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 будь-якого компонента препарату або доінших  $\beta$ -блокаторів;
- атріовентрикулярна блокада (II і III ступенів), синоатріальна блокада;
- синдром слабкості синусового вузла;
- декомпенсована серцева недостатність;
- виражена брадикардія (ЧСС  $\leq$  50 за 1 хв);
- шоківий стан;
- тяжкі порушення периферичного кровообігу з болем або трофічними змінами;
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск  $<$  100 мм рт.ст.);
- бронхіальна астма, тяжка форма хронічних обструктивних бронхолегеневих захворювань;
- метаболічний ацидоз;
- нелікована фєрохромоцитома;
- тривала або періодична інотропна терапія агоністами  $\beta$ -рецепторів;
- застосування верапамілу (особливо внутрішньовенне).

Метопролол не слід призначати пацієнтам з підозрою на гострий інфаркт міокарда при частоті серцевих скорочень менше 50 уд/хв, інтервалом P–Q  $>$ 0,24 с або систолічним артеріальним тиском  $<$ 100 мм рт.ст. Примітка: Пацієнтам з декомпенсованою серцевою недостатністю, які добре переносять інші лікарські засоби, застосування метопрололу можливе при індивідуальному титруванні дози.

**Спосіб застосування та дози.** Вазокардин® призначений для щоденного прийому, бажано зранку.

Таблетку слід приймати не розжовуючи, запивати достатньою кількістю питної води. У період підбору дози слід контролювати частоту серцевих скорочень для попередження брадикардії. Максимальна добова доза – 400 мг.

#### **Артеріальна гіпертензія**

Рекомендована доза становить 100 мг (одноразово вранці або розподіляючи на два прийоми – вранці та ввечері). Якщо при цьому дозуванні терапевтичного ефекту не досягнуто, добова доза може бути збільшена до 200 мг (одноразово вранці або розподіляючи на два прийоми – вранці та ввечері) або препарат слід комбінувати з іншими антигіпертензивними препаратами.

### *Стенокардія*

Рекомендована доза препарату становить 50-100 мг 2-3 рази на добу. У разі необхідності препарат можна комбінувати з іншими препаратами для лікування стенокардії.

### *Аритмія.*

Рекомендована доза становить 50 мг 2-3 рази на добу. При необхідності добову дозу збільшити до 300 мг, розподілену на 2-3 прийоми.

*При інфаркті міокарда (лікування бажано розпочати протягом перших 12 годин після появи болю в грудях.*

Рекомендована доза становить 50 мг кожні 6 годин протягом 48 годин, підтримуюча рекомендована добова доза – 200 мг, розподілена на два прийоми. Курс лікування – не менше 3-х місяців.

### *Гіпертереоз (териотоксикоз)*

Рекомендована доза становить 50 мг 4 рази на добу. При досягненні терапевтичного ефекту дозу слід поступово зменшувати.

### *Профілактика нападів мігрені*

Рекомендована добова доза становить 100-200 мг на добу, розподілена на 2 прийоми.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Немає потреби коригувати дозу.

### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Коригування дози (зменшення дози метопрололу) зазвичай необхідне для пацієнтів з обмеженими печінковими функціями (наприклад, для пацієнтів з цирозом печінки).

### *Пацієнти літнього віку*

Немає потреби коригувати дозу.

### ***Побічні реакції.***

У нижченаведеній таблиці побічні реакції на метопролол згруповані за класифікацією органів MedDRA:

Таблиця

<b>Система-орган-клас згідно з термінологією MedDRA</b>	<b>Небажаний ефект</b>
З боку крові та лімфатичної системи	тромбоцитопенія, агранулоцитоз
Метаболічні та аліментарні розлади	збільшення маси тіла
З боку психіки	порушення сну, сонливість, безсоння, нічні кошмари, депресія, розлад концентрації уваги, розлади пам'яті, амнезія, сплутаність свідомості, галюцинації, нервозність, тривожність
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль, парестезія, порушення смакових відчуттів
З боку органів зору	порушення зору, сухість в очах або запалення кон'юнктиви*
З боку органів слуху та рівноваги	відчуття шуму/дзвону у вухах
З боку серця	постуральні порушення (дуже рідко – із запамороченням), холодні кінцівки, брадикардія, атріовентрикулярна блокада I, II або III ступеня, біль у перикарді, біль у грудній клітці, минуще посилення симптоматики серцевої недостатності, посилене серцебиття, аритмії, порушення серцевої провідності, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда
З боку судин	ортостатична артеріальна гіпотензія (що в дуже рідкісних випадках супроводжується синкопе), синдром Рейно, гангрена у пацієнтів з наявними важкими порушеннями периферичного кровообігу
З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	задишка при фізичному навантаженні, бронхоспазм, риніт

З боку шлунково-кишкового тракту Гепатобілярні розлади	нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор, сухість у роті, печія гепатит
З боку шкіри та підшкірної клітковини*	кропив'янка, висипання (у формі псоріатичних та дистрофічних уражень шкіри), фоточутливість, посилення важкості перебігу псоріазу, посилена пітливість, випадання волосся
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	м'язові спазми, артралгія, посилення симптомів переміжної кульгавості
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	імпотенція/статева дисфункція, хвороба Пейроні
Загальні розлади та реакції у місці введення	підвищена втомлюваність, периферичний набряк
Результати обстежень	відхилення від норми з боку показників функції печінки, поява антинуклеарних антитіл (не пов'язаних із системним червоним вовчаком)

\*Частота виникнення таких небажаних ефектів як шкірні реакції або подразнення очей, є низькою, і симптоми зазвичай зникають після припинення терапії.

**Передозування. Симптоми:** передозування метопрололом може призвести до сильного зниження артеріального тиску, синусової брадикардії, антріовентрикулярної блокади

I-III ступеня, подовження інтервалу QT, асистолії, недостатньої периферичної перфузії, серцевої недостатності, кардіогенного шоку, зупинки серця, бронхоспазму, пригнічення або зупинки дихання, підвищеної стомлюваності, порушення або втрати свідомості, тремору, судом, підвищеної пітливості, парестезії, коми, нудоти, блювання, спазмів стравоходу, гіпоглікемії (особливо у дітей), гіперглікемії, ціанозу, впливу на нирки та тимчасового міастенічного синдрому.

Супутнє вживання алкоголю, прийом антигіпертензивних препаратів, хінідину або барбітуратів можуть погіршити стан пацієнта. Перші ознаки передозування можуть виникнути через 20 хвилин – 2 години після передозування.

**Лікування** проводиться в умовах відділення інтенсивної терапії. Прийом активованого вугілля, у разі необхідності – промивання шлунка. У випадку важких форм гіпотензії, брадикардії або загрози серцевої недостатності слід вводити  $\beta_1$ -агоніст внутрішньовенно (наприклад, преналтерол) з інтервалом 2-5 хв, або інфузійно до досягнення терапевтичного ефекту. У разі відсутності селективного  $\beta_1$ -агоніста можна вводити внутрішньовенно допамін або атропіну сульфат для блокади блукаючого нерва. Атропін (0,25-0,5 мг дорослим, 10-20 мкг/кг маси тіла дітям) слід ввести до промивання шлунка через ризик вагусної стимуляції. Може знадобитися інкубація та використання апарату штучного дихання; адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові; інфузія глюкози; моніторинг ЕКГ; повторне внутрішньовенне введення атропіну 1-2 мг (головним чином при вагусних симптомах). Якщо терапевтичного ефекту не досягнуто, можна використати інші симпатоміметики, такі як добутамін або норадреналін.

Також слід вводити глюкагон у дозі 50-150 мкг/кг маси тіла внутрішньовенно, а також амринон. При значній брадикардії, яка рефрактерна до медикаментозної терапії, застосовувати штучний водій серцевого ритму. Для купірування бронхоспазму слід вводити внутрішньовенно  $\beta_2$ -агоніст. Слід враховувати, що дози антидотів, необхідні для усунення симптомів передозування  $\beta$ -блокаторами, набагато вищі за терапевтичні, оскільки  $\beta$ -рецептори зв'язані  $\beta$ -блокаторами.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Вазокардин®, як і інші лікарські засоби, не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю без крайньої потреби. Як і інші  $\beta$ -адреноблокатори, метопролол може спричинити побічні ефекти, такі як брадикардія та гіпоглікемія, у плода та новонародженого або у немовляти у період грудного вигодовування.

Як правило,  $\beta$ -блокатори пригнічують плацентарний кровотік, що може стати причиною затримки росту плода. Метопролол може спричинити розвиток брадикардії, артеріальної гіпотензії, гіпоглікемії та пригнічення дихання у новонароджених, тому його прийом слід припинити за 48-72 години до очікуваного початку пологів. Якщо це неможливо, необхідно ретельно контролювати стан немовляти протягом 48-72 годин після народження.

З іншого боку, кількість метопрололу, яку немовля отримує разом з грудним молоком, для реалізації потенційного ефекту блокування  $\beta$ -адренорецепторів є незначною за умов, якщо дози метопрололу, які отримує мати, знаходяться в межах нормального терапевтичного діапазону. Необхідно ретельно контролювати стан немовлят на грудному вигодовуванні для виявлення потенційних ефектів  $\beta$ -блокади.

**Діти.** Застосування препарат протипоказано дітям.

**Особливості застосування.** При прийомі метопрололу тартрату, які при прийомі інших  $\beta$ -блокаторів, необхідно контролювати частоту серцевих скорочень (ЧСС) та артеріальний тиск (АТ) (спочатку щодня, потім 1 раз на місяць).

Пацієнтам, які приймають  $\beta$ -блокатори, не слід вводити внутрішньовенно антагоністи кальцію верапамілового типу.

Як правило, при лікуванні хворих на астму у якості супутньої терапії призначають  $\beta_2$ -агоністи (у таблетках або аерозолі). У випадках коли ці пацієнти починають приймати препарат, може знадобитися збільшення дози  $\beta_2$ -агоністів. Ризик, що препарат буде впливати на  $\beta_2$ -рецептори, нижчий, ніж у випадку застосування звичайних неселективних  $\beta_1$ -блокаторів у таблетках.

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. У ході лікування метопрололом існує мінімальний ризик впливу на метаболізм цукру або масковану гіпоглікемію порівняно з лікуванням неселективними  $\beta$ -блокаторами.

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

Пацієнти, які проходять лікування серцевої недостатності, повинні проходити лікування цієї хвороби до початку застосування метопрололу, а також під час цього лікування.

Дуже рідко вже існуючі легкі форми АВ-порушення провідності можуть обтяжуватися та призводити до АВ-блокади більш тяжкого ступеня. Пацієнти з АВ-блокадою I ступеня повинні проходити лікування цим препаратом дуже обережно.

З обережністю метопролол застосовувати хворим з міастенією.

У випадку розвитку брадикардії (ЧСС менше 50-55 уд/хв) у ході лікування метопрололом доза має бути зменшена та/або препарат слід поступово відмінити.

Завдяки своїй гіпотензивній дії препарат може посилити прояви симптомів порушень периферичного кровообігу, таких як переміжна кульгавість.

Якщо препарат застосовують пацієнтам, хворим на феохромоцитому, паралельно слід застосовувати  $\alpha$ -симпатолітичний препарат.

До проведення загальної анестезії лікар-анестезіолог повинен бути поінформований про той факт, що пацієнт застосовує Вазокардин®. Не рекомендується припиняти лікування під час проведення хірургічного втручання.

Припиняти лікування препаратом слід поступово, скорочуючи дозу протягом 10 днів до 25 мг. Лікування не слід припиняти раптово через можливість розвитку синдрому відміни (посилення нападів стенокардії, підвищення артеріального тиску).

Метопролол може викликати незначне підвищення рівнів тригліцеридів та зменшення рівнів вільних жирних кислот у крові. У деяких випадках спостерігалось незначне зменшення рівнів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), і воно було значно меншим порівняно з прийомом неселективних  $\beta_2$ -блокаторів. Тим не менше, в одному довгостроковому дослідженні було показане значне зниження рівню загального холестерину після лікування метопрололом протягом кількох років.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату хворим з тяжкою стабільною серцевою недостатністю (NYHA IV) обмежені. Лікування таких пацієнтів повинні проводити лікарі зі спеціальними навичками та досвідом.

Якщо необхідно припинити лікування та у випадку коли це можливо, його слід припинити протягом 10-14 днів зі щоденним зниженням дози на 25 мг у день протягом останніх 6 днів. Протягом цього періоду особливу увагу потрібно приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця. Ризик виникнення серцевих нападів, включаючи раптовий летальний наслідок, може збільшуватися під час припинення лікування  $\beta$ -блокаторами.

У пацієнтів зі стенокардією Принцметала частота та тяжкість нападів стенокардії може збільшитися внаслідок опосередкованого альфа-рецепторами звуження коронарних судин. Тому таким пацієнтам не слід призначати неселективні  $\beta$ -блокатори, селективні  $\beta_1$ -блокатори слід застосовувати з обережністю. Анафілактичний шок тяжко протікає у пацієнтів, які проходять лікування  $\beta$ -блокаторами.

Пацієнти, в історії хвороби яких були відзначені тяжкі алергічні реакції, повинні проходити лікування метопрололом дуже обережно. Особливу увагу також слід приділяти пацієнтам з алергічними реакціями, які проходять лікування вакцинами (десенсибілізуюча терапія). Ефект від введення звичайних доз адреналіну може бути відсутнім.

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

Пацієнти з псоріазом або депресивними захворюваннями в історії хвороби повинні проходити лікування метопрололом тільки після ретельного вивчення відношення позитивного ефекту до ризику.

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

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

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.*** Застосування препарату може впливати на діяльність, що вимагає високої швидкості психічних і фізичних реакцій, прийняття швидкого рішення (наприклад, керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, робота на висоті), тому на період лікування слід утримуватись від керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, роботі на висоті.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом, якщо вони одночасно з препаратом Вазокардин® приймають гангліоблокатори, інші  $\beta$ -блокатори (наприклад, очні краплі) або інгібітори моноаміноксидази (і-МАО).

Одночасного призначення з пропafenоном слід уникати. Пропафенон пригнічує метаболізм метопролола через цитохром P450 2D6. Результат такої комбінації непередбачуваний, оскільки пропафенон також має  $\beta$ -блокуючі властивості.

При раптовій відміні клонідину на тлі лікування  $\beta$ -блокаторами може підвищитися артеріальний тиск. Якщо необхідно відмінити супутню терапію клонідином,  $\beta$ -блокатор варто відмінити за кілька днів до відміни клонідину.

У пацієнтів, які одночасно з препаратом Вазокардин® приймають антагоністи кальцію ветапамілового типу або дилтіазем та/або препарати для лікування аритмії, можливі негативні інотропні та хронотропні ефекти. Пацієнтам, які приймають  $\beta$ -блокатори, не слід призначати внутрішньовенно верапаміл (через загрозу зупинки серця).  $\beta$ -блокатори можуть підсилювати негативні інотропні та хронотропні ефекти препаратів для лікування аритмії (аналогі хінідину або аміодарон). Взаємодія за аміодароном (виражена синусова брадикардія) може виникати протягом тривалого часу після відміни цього препарату.

У пацієнтів, які одержують лікування  $\beta$ -блокаторами, інгаляційні анестетики підсилюють кардіодепресивний ефект. Індуктори або інгібітори метаболізму можуть впливати на концентрацію метопрололу у плазмі крові. Концентрація метопрололу у плазмі знижується при прийомі рифампицину або може підвищуватися при прийомі циметидину, фенітоїну, алкоголю, підралазину та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, флуоксетин та сертралін).

При супутньому лікуванні індометацином або іншими препаратами, що пригнічують простагландин-синтезу, антигіпертензивний ефект  $\beta$ -блокаторів може зменшуватися.

Кардіоселективні  $\beta$ -блокатори значно меншою мірою впливають на артеріальний тиск при введенні пацієнтам адреналіну, ніж неселективні  $\beta$ -блокатори.

Дилтіазем та блокатори  $\beta$ -рецепторів мають адитивну інгібуючу дію на AV-провідність та функцію синусового вузла. При цьому може спостерігатися виражена брадикардія.

Блокатори  $\beta$ -рецепторів можуть провокувати парадоксальні гіпертензивні реакції у пацієнтів, які застосовують високі дози фенілпропаноламіну.

При супутньому прийомі  $\beta$ -блокаторів з інсуліном або пероральними антидіабетичними засобами може посилюватися або пролонгуватися їхня дія. При цьому симптоми гіпоглікемії (особливо тахікардія і тремор) можуть маскуватися або зникати. У таких випадках необхідно проводити регулярний контроль рівня глюкози в крові.

Слід уникати одночасного прийому з барбітуратами, оскільки барбітурати (досліджено на пентобарбіталі) стимулюють метаболізм метопрололу шляхом індукції ферменту. На концентрацію метопрололу у плазмі крові можуть впливати препарати, що інгібують CYP 2D6, наприклад, хінідин, тербінафін, пароксетин, флуоксетин, сертралін, целекосиб, пропafenон та дифенгідрамін. На початку лікування цими препаратами може виникнути необхідність зменшити дози метопрололу. Одночасне застосування глікозидів наперстянки і блокаторів  $\beta$ -рецепторів може збільшувати час артеріовентрикулярної провідності та спричинити брадикардію. Дифенгідрамін зменшує (у 2,5 раза) кліренс метопрололу до  $\alpha$ -гідроксиметопрололу через систему CYP 2D6 в осіб, які мають швидку гідроксиляцію. Ефекти метопрололу посилюються. Можливо, дифенгідрамін може інгібувати метаболізм інших субстратів CYP 2D6. Рифампіцин може стимулювати метаболізм метопрололу, що призводить до зменшення його рівнів у плазмі крові.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Метопролол –  $\beta_1$ -селективний блокатор адренергічних рецепторів без внутрішньої симпатоміметичної активності. Специфічним шляхом блокує дію катехоламінів на рівні адренергічних  $\beta_1$ -рецепторів. Зменшує потребу міокарда у кисні при навантаженні, що має позитивну дію при тривалому лікуванні стенокардії (зменшення частоти больових нападів). Знижує систолічний артеріальний тиск, особливо після напруження, і запобігає розвитку рефлекторної ортостатичної гіпотензії. Зниження діастолічного артеріального тиску настає через кілька тижнів регулярного застосування. Метопролол знижує плазматичну активність реніну.

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування та розподіл.* Після перорального застосування метопролол повністю абсорбується. Концентрація метопрололу у плазмі крові лінійно залежить від вжитої дози у межах терапевтичних доз. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається приблизно через 1,5-2 години після застосування ( $T_{max}$ ). Хоча концентрація у плазмі крові є різною у різних осіб, індивідуальна відтворюваність є хорошою. У результаті важливого першого ефекту під час проходження через печінку системна біологічна доступність метопрололу після застосування однієї оральної дози досягає приблизно 50 %. Після повторного застосування вона збільшується до 70 %. Застосування під час їжі може збільшити біологічну доступність на 30-40 %. Показник сполучення метопрололу з протеїнами плазми є нижчим (приблизно 5-10 %).

*Метаболізм і виведення з організму.* Метопролол метаболізується у печінці, при цьому утворюються три метаболіти, які не мають клінічно значущого  $\beta$ -блокуючого ефекту.

Зазвичай більше 95 % пероральної дози препарату виводиться із сечею. Приблизно 5 % даної дози виводиться із сечею у незмінному стані; в окремих випадках кількість препарату, що виводиться із сечею у незмінному стані, може досягати 30 %. Середній період напіввиведення становить 3,5 години (1-9 годин). Загальна швидкість виведення з плазми (кліренс) становить приблизно 1000 мл/хв. У пацієнтів літнього віку не спостерігається значних змін у фармакокінетиці метопрололу порівняно з такими у пацієнтів молодого віку. Системна біодоступність та виведення метопрололу не змінюються у пацієнтів з нирковою недостатністю. Але виведення метаболітів у таких пацієнтів зменшене. У хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 5 мл/хв відбувається значне накопичення метаболітів. Таке накопичення метаболітів не має  $\beta$ -блокуючого ефекту. У пацієнтів зі зниженою функцією печінки фармакокінетика метопрололу (у зв'язку з низьким рівнем зв'язування з білками) змінюється незначною мірою. Однак у пацієнтів з цирозом печінки біодоступність метопрололу може збільшуватися, а загальний кліренс – зменшуватися.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білого або світло-кремового кольору пласкі таблетки, які мають з одного боку розподільчу риску; на поверхні допускається мармуровість.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** № 50 (№ 10x5): по 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Зентіва» / Zentiva a.s.

**Місцезнаходження.** Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка / Nitrianska 100, 920 27 Hlohovec, Slovak Republic.