

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

БЕТАЛОК ЗОК (BETALOC[®] ZOK)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: metoprolol; (\pm)-1-[4-(2-метоксіетил) фенокси]-3-[(1-метилетил) аміно]-2-пропанол;

основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі (25 мг) таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, з рискою на одному боці та гравіруванням A/ β – на іншому боці; круглі, двоопуклі (50 мг) таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, з рискою на одному боці та гравіруванням A/mo – на іншому боці; круглі, двоопуклі (100 мг) таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, з рискою на одному боці та гравіруванням A/ms – на іншому боці;

склад: 1 таблетка містить метопрололу сукцинату, що еквівалентно 25 мг, 50 мг або 100 мг метопрололу тартрату відповідно;

допоміжні речовини: етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, парафін, поліетиленгліколь, кремнію діоксид, натрію стеарилфумарат, титану діоксид.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою з уповільненим вивільненням.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Код АТС C07A B02.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Метопролол – конкурентний кардіоселективний β_1 -адреноблокатор. Метопролол має незначний мембраностабілізуючий ефект та не виявляє активності часткового агоністу. Метопролол зменшує або пригнічує стимулюючу дію катехоламінів на серце при фізичному та психоемоційному навантаженні, приводить до зменшення частоти серцевих скорочень, помірного зменшення скоротності серця, серцевого викиду, а також знижує підвищений артеріальний тиск. Зменшує потребу міокарда в кисні. Подовжує період діастолі. За умов високих концентрацій ендogenous адреналіну метопролол впливає на артеріальний тиск у значно меншому ступені, ніж неселективні β -блокатори. На відміну від традиційних таблетованих лікарських форм β_1 -блокаторів при застосуванні препарату Беталок ЗОК спостерігається постійна концентрація препарату у плазмі та забезпечується стійкий клінічний ефект (β_1 -блокада) більше доби (> 24 годин). Внаслідок відсутності піків концентрацій у плазмі, клінічно Беталок ЗОК характеризується кращою β_1 -селективністю у порівнянні з традиційними таблетованими формами β_1 -блокаторів. Крім того, у значній мірі зменшується потенційний ризик небажаних явищ, що спостерігаються при пікових концентраціях препарату у плазмі, наприклад, брадикардія та слабкість у нижніх кінцівках при ході. У разі необхідності Беталок ЗОК можна призначати у комбінації з β_2 -агоністами пацієнтам, які страждають на обструктивні захворювання легенів. У терапевтичних дозах Беталок ЗОК у комбінації з β_2 -агоністами менше впливає на розширення бронхів, порівняно з впливом неселективних β -блокаторів. Беталок ЗОК у меншій мірі впливає на вивільнення інсуліну та метаболізм вуглеводів, ніж неселективні β -блокатори.

Вплив Беталок ЗОК на реакцію серцево-судинної системи в умовах гіпоглікемії значно менш виражений, порівнюючи з неселективними β -блокаторами.

Клінічні дослідження показали, що Беталок ЗОК 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, порівнюючи з прийомом неселективних β_2 -блокаторів. Тим не менше, у одному довгостроковому дослідженні було показане значне зниження рівню загального холестерину після лікування

метопрололом протягом декількох років.

У MERIT-HF (дослідження виживання при хронічній серцевій недостатності (клас II-IV NYHA) та зниженою фракцією викиду ($\leq 40\%$), що включало 3991 пацієнта) Беталок ЗОК показав підвищення виживання та зменшення частоти госпіталізацій. При тривалому лікуванні пацієнти досягали загального покращення симптомів (за класами NYHA). Також терапія препаратом Беталок ЗОК показала збільшення фракції викиду лівого шлуночка, зменшення прикінцевого систолічного та прикінцевого діастолічного об'ємів лівого шлуночка.

Фармакокінетика. Всмоктування та розподіл. Беталок ЗОК повністю всмоктується після перорального прийому. Абсорбція препарату не залежить від прийому їжі. Внаслідок екстенсивного ефекту “першого проходження” системна біодоступність метопрололу після перорального введення одноразової дози становить приблизно 50%. У результаті використання лікарської форми з уповільненим виділенням метопролола його біодоступність знижується приблизно на 20–30% у порівнянні зі звичайними таблетками. Однак цей факт не має клінічного значення, оскільки для лікарської форми з уповільненим виділенням площа під кривою ефективності (AUEC) відносно частоти серцевих скорочень така ж, як і для звичайних таблеток. Для метопрололу характерно низьке зв'язування з білками плазми, приблизно 5–10%.

Метаболізм і виведення з організму. Метопролол метаболізується в печінці, при цьому утворюється три метаболіти, які не мають клінічно значущого β -блокуючого ефекту.

За звичай, більше 95% пероральної дози препарату виводиться із сечею. Близько 5% даної дози виводиться із сечею в незміненому стані; в окремих випадках кількість препарату, що виводиться із сечею в незміненому стані, може досягати 30%. Середній період напіввиведення становить 3,5 години (1–9 годин). Загальна швидкість виведення з плазми (кліренс) становить приблизно 1 л/хв. У пацієнтів похилого віку не спостерігається значних змін у фармакокінетиці метопрололу в порівнянні з такими у пацієнтів молодого віку. Системна біодоступність та виведення метопрололу не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю. Виведення метаболітів у таких пацієнтів, однак, зменшене. Значне накопичення метаболітів спостерігалось у хворих зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 5 мл/хв. Таке накопичення метаболітів не має β -блокуючого ефекту. У пацієнтів зі зниженою функцією печінки фармакокінетика метопрололу (у зв'язку з низьким рівнем зв'язування з білками) змінюється незначно. Однак у пацієнтів з важкою формою цирозу печінки або порто-кавальними шунтами, біодоступність метопролола може збільшуватися, а загальний кліренс зменшуватися. У пацієнтів з порто-кавальним шунтом загальний кліренс становить приблизно 0,3 л/хв, а площа під кривою “концентрація в плазмі – час” була в 6 разів більше, у порівнянні з аналогічним показником у здорових пацієнтів.

Показання для застосування.

Артеріальна гіпертензія (для зниження артеріального тиску та зменшення ризику розвитку серцево-судинних та коронарних ускладнень, а також для зменшення ризику серцево-судинної та коронарної смерті, включаючи раптову смерть).

Стенокардія.

Стабільна хронічна серцева недостатність з порушенням систолічної функції лівого шлуночка (як допоміжна терапія до базисного лікування серцевої недостатності).

З метою зниження смертності та частоти повторного інфаркту після гострої фази інфаркту міокарда.

Порушення ритму серця, включаючи надшлуночкову тахікардію, зменшення частоти скорочень шлуночків при фібриляції передсердь та шлуночкових екстрасистолах.

Функціональні порушення серцевої діяльності.

Профілактика мігрені.

Спосіб застосування та дози. Беталок ЗОК призначений для щоденного прийому 1 раз на добу, бажано зранку. Таблетки (або таблетки розділені навпіл) не слід розжовувати або кришити. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. У період підбору дози слід контролювати частоту серцевих скорочень для упередження брадикардії.

Артеріальна гіпертензія.

Рекомендована доза препарату Беталок ЗОК для пацієнтів з легкою або помірною формою гіпертензії становить 50 мг 1 раз на добу. Якщо при цьому дозуванні терапевтичного ефекту не досягнуто, можна збільшити дозу до 100–200 мг 1 раз на добу або комбінувати з іншими антигіпертензивними препаратами.

Стенокардія.

Рекомендована доза становить 100–200 мг Беталок ЗОК 1 раз на добу. За необхідності Беталок ЗОК можна комбінувати з іншими препаратами для лікування стенокардії.

Стабільна хронічна серцева недостатність з порушенням систолічної функції лівого шлуночка (як доповнення до базисної терапії).

Пацієнти повинні знаходитися у стадії стабільної хронічної серцевої недостатності без епізодів загострення протягом щонайменше 6 тижнів та без зміни базисної терапії протягом останніх 2 тижнів. Лікування серцевої недостатності β-блокаторами може призвести до тимчасового погіршення симптоматичної картини. Можливе подальше продовження терапії або зменшення дози, у окремих випадках може знадобитися відміна препарату. Ініціювання терапії препаратом Беталок ЗОК у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (NYHA IV) повинен проводити досвідчений лікар з досвідом лікування пацієнтів з серцевою недостатністю.

Стабільна хронічна серцева недостатність, II функціональний клас.

Рекомендована початкова доза Беталоку ЗОК перші 2 тижні становить 25 мг (½ таблетки по 50 мг) 1 раз на добу. Після 2 тижнів доза може бути збільшена до 50 мг 1 раз на добу, і далі може подвоюватися кожні 2 тижні. Цільова доза для тривалого лікування 200 мг Беталоку ЗОК 1 раз на добу.

Стабільна хронічна серцева недостатність, III-IV функціональний клас.

Доза підбирається індивідуально. Рекомендована початкова доза перші 2 тижні становить 12,5 мг метопрололу 1 раз на добу. У період збільшення дози пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря, тому що у деяких пацієнтів симптоми серцевої недостатності можуть погіршитися. Після 2 тижнів прийому Беталоку ЗОК у дозі 12,5 мг доза може бути збільшена до 25 мг (½ таблетки по 50 мг) 1 раз на добу. Через 2 тижні доза може бути збільшена до 50 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, які добре переносять більш високі дози, можна подвоювати дозу кожні 2 тижні до досягнення максимальної дози 200 мг Беталоку ЗОК 1 раз на добу. У випадку гіпотензії та/або брадикардії може знадобитися зменшення дози супутньої терапії або зниження дози Беталоку ЗОК. Гіпотензія на початку терапії не обов'язково вказує на те, що така доза препарату Беталок ЗОК не буде переноситися при подальшому тривалому лікуванні. Однак доза не повинна підвищуватися доти, доки стан хворого не стабілізується. Також може знадобитися контроль функції нирок.

Серцеві аритмії.

Доза, що рекомендується – 100 - 200 мг Беталоку ЗОК 1 раз на добу.

Підтримуюче лікування після інфаркту міокарда.

Показано, що в результаті тривалого лікування Беталоком ЗОК у дозі 200 мг знижується ризик летального кінця (включаючи раптову смерть), зменшується ризик повторного інфаркту міокарда (включаючи хворих на цукровий діабет).

Функціональні порушення серцевої діяльності, що супроводжуються серцебиттям.

Рекомендована доза становить 100 мг Беталоку ЗОК 1 раз на добу. За необхідності дозу можна збільшити до 200 мг.

Профілактика мігрені.

Рекомендована доза становить 100–200 мг Беталоку ЗОК 1 раз на добу.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Коригування дози хворим з порушеннями функції нирок не потрібне.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

За звичай препарат Беталок ЗОК призначається пацієнтам із цирозом печінки у тій самій дозі, що й хворим з нормальною функцією печінки. Тільки у випадку дуже тяжкого перебігу печінкової недостатності може знадобитися зменшення дози.

Пацієнти похилого віку.

Коригування дози не потрібне.

Діти.

Досвід застосування препарату Беталок ЗОК у дітей обмежений.

Побічна дія. Препарат Беталок ЗОК добре переноситься; небажані побічні явища за звичай легкі та оборотні. При застосуванні препарату Беталок ЗОК були описані нижченаведені побічні ефекти. Для оцінки частоти виникнення застосовували наступні критерії: дуже часто – не менше 10%, часто – 1–9%, нечасто – 0,1–0,9%, рідко – 0,01–0,09%, та дуже рідко – менше 0,01%.

З боку серцево-судинної системи: *часто:* брадикардія, постуральні порушення (дуже рідко із запамороченням), холодні кінцівки; *нечасто:* тимчасове погіршення симптомів серцевої недостатності, атріовентрикулярна блокада I ступеню, набряки, біль у перикарді; *рідко:* порушення синоатріальної провідності, аритмія; *дуже рідко:* гангрена у пацієнтів з попередніми тяжкими порушеннями периферичного кровообігу.

З боку центральної нервової системи: *дуже часто:* стомлюваність; *часто:* запаморочення, головний біль; *нечасто:* парестезії, м'язові судоми.

З боку шлунково-кишкового тракту: *часто:* нудота, біль у ділянці живота, діарея, запор; *нечасто:* блювання; *рідко:* сухість у роті.

Кров: *дуже рідко:* тромбоцитопенія.

Печінка: *рідко:* відхилення печінкових показників; *дуже рідко:* гепатит.

З боку кістково-м'язової системи: *дуже рідко:* артралгія.

З боку обміну речовин: *нечасто:* збільшення ваги тіла.

Психічний статус: *нечасто:* депресія, ослаблення концентрації уваги, сонливість або безсоння, нічні кошмари; *рідко:* нервозність, тривожність, *дуже рідко:* амнезія/порушення пам'яті, сплутаність свідомості, галюцинації.

З боку органів дихання: *часто:* задишка при фізичному зусиллі; *нечасто:* бронхоспазм, *рідко:* риніт.

З боку органів чуття: *рідко:* порушення зору, сухість та/або подразнення очей, кон'юнктивіт; *дуже рідко:* порушення смакових відчуттів, шум у вухах.

Шкіра: *нечасто:* висип (у формі *urticaria psoriasiform*, ділянки дистрофії шкіри), посилення пітливості; *рідко:* випадання волосся; *дуже рідко:* фотосенсибілізація, загострення псоріазу.

Інші: імпотенція/сексуальна дисфункція.

Протипоказання. Атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня. Серцева недостатність у стадії декомпенсації (набряк легенів, синдром гіперперфузії або гіпотензії), триваюча або періодична інотропна терапія, спрямована на стимулювання бета-рецепторів. Клінічно значуща синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, кардіогенний шок, тяжкі порушення периферичного артеріального кровообігу. Метопролол не слід призначати пацієнтам з підозрою на гострий інфаркт міокарда при частоті серцевих скорочень менше 45 уд/хв., інтервалом P–Q > 0,24 с або систолічним артеріальним тиском <100 мм рт.ст. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до інших β-блокаторів.

Передозування. *Симптоми:* тяжка гіпотензія, синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада, серцева недостатність, кардіогенний шок, зупинка серця, бронхоспазм, порушення свідомості/кома, нудота, блювання та ціаноз кінцівок. 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. Прийом активованого вугілля, за необхідності – промивання шлунка. У випадку важких форм гіпотензії, брадикардії або загрози серцевої недостатності слід вводити β₁-агоніст внутрішньовенно (наприклад, преналтерол) з інтервалом 2 – 5 хвилин, або інфузійно до досягнення терапевтичного ефекту. У разі недоступності селективного β₁-агоніста можна вводити внутрішньовенно допамін або атропіну сульфат для блокади блукаючого нерва. Якщо терапевтичного ефекту не досягнуто, можна використати інші симпатоміметики, такі як добутамін або норадrenalін.

Можна ввести глюкагон у дозі 1–10 мг. Може виникнути необхідність застосування водія серцевого ритму. Для купування бронхоспазму слід вводити внутрішньовенно β_2 -агоніст. Слід враховувати, що дози атидотів, які необхідні для усунення симптомів передозування β -блокаторами, набагато вищі терапевтичних, оскільки β -рецептори зв'язані β -блокаторами.

Особливості застосування. Пацієнтам, які приймають β -блокатори не слід вводити внутрішньовенно антагоністи кальцію верапамілового типу.

Як правило, при лікуванні хворих на астму у якості супутньої терапії призначають β_2 -агоністи (у таблетках або аерозолі). У тих випадках, коли дані пацієнти починають приймати Беталок ЗОК, може знадобитися збільшення дози β_2 -агоністів. Ризик, що Беталок ЗОК буде впливати на β_2 -рецептори, нижчий, ніж у випадку застосування звичайних неселективних β_1 -блокаторів у таблетках.

Беталок ЗОК у меншій мірі впливає на вивільнення інсуліну та метаболізм вуглеводів, ніж неселективні β -блокатори.

Пацієнти із хронічною серцевою недостатністю повинні бути компенсовані та одержувати основну терапію як до, так і під час лікування Беталоком ЗОК та знаходитися під наглядом лікаря.

Дуже рідко стан пацієнтів з порушеннями АВ провідності середнього ступеню тяжкості може погіршитися (можливий кінець - АВ блокада). Якщо під час лікування розвинулася брадикардія, дозу Беталоку ЗОК необхідно зменшити або поступово припинити застосування препарату.

Беталок ЗОК може погіршити симптоми порушення периферичного артеріального кровообігу за рахунок зниження артеріального тиску.

Хворим на феохромоцитому паралельно з препаратом Беталок ЗОК необхідно призначити α -адреноблокатор.

У випадку хірургічного втручання необхідно попередити анестезіолога, що пацієнт приймає Беталок ЗОК. Пацієнтам, яким має бути проведено хірургічне втручання, припинити лікування β -блокаторами не рекомендується.

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, порівнюючи з прийомом неселективних β_2 -блокаторів. Тим не менше, у одному довгостроковому дослідженні було показано значне зниження рівню загального холестерину після лікування метопрололом протягом декількох років.

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

Необхідно уникати різкого припинення прийому β -блокаторів, тому що це може погіршити перебіг серцевої недостатності, а також збільшити ризик інфаркту міокарда та раптової смерті. Якщо лікування необхідно припинити, це треба робити по можливості поступово, не менше двох тижнів і під наглядом лікаря. Доза зменшується вдвічі на кожному етапі. Остання доза повинна прийматися протягом принаймні 4 днів, до повної відміни препарату. У випадку поновлення симптомів рекомендується сповільнити зниження дози.

Анафілактичний шок у пацієнтів, які приймають Беталок ЗОК, має більш тяжкий перебіг.

Вагітність. Беталок ЗОК може бути призначений вагітній жінці лише у випадку, коли користь від отриманого ефекту переважає потенційний ризик. β -блокатори можуть викликати брадикардію у плоду та новонародженого. Цей факт слід прийняти до уваги, призначаючи препарат під час останнього триместру а також під час пологів.

Лактація. Малоімовірно, що метопролол, призначений матері у терапевтичних дозах, негативно вплине на немовля.

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з технікою. Оскільки при прийомі препарату Беталок ЗОК можуть виникнути запаморочення та слабкість, пацієнта слід попередити про можливі симптоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом, якщо вони одночасно з препаратом Беталок ЗОК приймають гангліоблокатори, інші β -блокатори (наприклад, очні краплі) або інгібітори моноаміноксидази (i-MAO).

Призначення з пропafenоном слід уникати. Пропafenон пригнічує метаболізм метопролола через цитохром P450 2D6. Результат такої комбінації непередбачуваний оскільки пропafenон також має β -блокуючі властивості.

При раптовій відміні клонідину на тлі лікування β -блокаторами може підвищитися артеріальний тиск. У тому випадку, якщо необхідно відмінити супутню терапію клонідином, β -блокатор варто відмінити за декілька днів до відміни клонідину.

У пацієнтів, що одночасно з препаратом Беталок ЗОК приймають антагоністи кальцію ветапамілового типу або дилтіазем та/або препарати для лікування аритмії, можливі негативні інотропні та хронотропні ефекти. Пацієнтам, що приймають β -блокатори, не слід призначати внутрішньовенно верапаміл (через загрозу зупинки серця). β -блокатори можуть підсилювати негативні інотропні та хронотропні ефекти препаратів для лікування аритмії (аналоги хінідину або аміодарон).

У пацієнтів, що одержують лікування β -блокаторами, інгаляційні анестетики підсилюють кардіодепресивний ефект. Індуктори або інгібітори метаболізму можуть впливати на концентрацію метопролола в плазмі. Концентрація метопролола в плазмі знижується при прийомі рифампицину або може підвищуватися при прийомі циметидину, фенітоїну, алкоголю, гідралазину та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, флуоксетин та сертралін).

При супутньому лікуванні індометацином або іншими препаратами, що пригнічують простагландин-синтетазу, антигіпертензивний ефект β -блокаторів може зменшуватися.

Кардіоселективні β -блокатори в значно меншому ступені впливають на артеріальний тиск при введенні пацієнтам адреналіну, ніж неселективні β -блокатори.

При супутньому прийомі β -блокаторів може знадобитися корегування дози пероральних антидіабетичних засобів.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Таблетки 25 мг - по 14 таблеток у блістері, т1 блістер в картонній коробці; таблетки 50мг та 100 мг - по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Виробник. “АстраЗенека АБ”.

Адреса. Содергал'є, Швеція.