

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

БЕТАЛОК
(BETALOC®)

Склад:

діюча речовина: метопрололу тартрат;

1 мл розчину для ін'єкцій містить метопрололу тартрат 1 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ C07A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Внутрішньовенна терапія метопрололом при інфаркті міокарда зменшує вираженість болю в грудній клітці та знижує частоту фібриляції та тріпотіння передсердь. Раннє введення (впродовж 24 годин після появи перших симптомів) дає змогу обмежити розвиток та поширення зони інфаркту міокарда. Ранній початок терапії збільшує переваги лікування.

При пароксизмальній передсердній тахікардії та фібриляції/тріпотінні передсердь спостерігається зниження частоти скорочення шлуночків серця.

Метопролол – селективний блокатор бета₁-рецепторів, це означає, що він впливає на бета₁-рецептори серця при нижчих дозах, ніж ті, які необхідні для впливу на бета₂-рецептори периферичних судин і бронхів. При збільшенні доз препарату бета₁-селективність може зменшуватися.

Метопролол не виявляє бета-стимулюючого ефекту та проявляє незначну мембрано-стимулюючу активність. Блокатори бета-рецепторів чинять негативну інотропну та хронотропну дію.

Метопролол зменшує ефекти катехоламінів при фізичному та психоемоційному навантаженні, зменшує частоту серцевих скорочень, серцевий викид та артеріальний тиск. У стресових ситуаціях, що супроводжуються підвищеним викидом адреналіну з надниркових залоз, метопролол не перешкоджає нормальному фізіологічному розширенню судин. У терапевтичних дозах метопролол виявляє менший скоротливий ефект на м'язи бронхів, ніж неселективні бета-блокатори. Ця властивість дає змогу проводити лікування метопрололом у комбінації зі стимуляторами бета₂-рецепторів у пацієнтів із бронхіальною астмою або іншими вираженими обструктивними захворюваннями легень. Метопролол впливає на вивільнення інсуліну та на вуглеводний обмін меншою мірою, ніж неселективні бета-блокатори, і тому він може також застосовуватися пацієнтам із цукровим діабетом. Серцево-судинні реакції при гіпоглікемії, зокрема тахікардія, менш виражені при застосуванні метопрололу, а повернення рівнів цукру в крові до нормальних значень відбувається швидше, ніж при застосуванні неселективних блокаторів бета-рецепторів.

Фармакокінетика.

Метопролол метаболізується у печінці в основному з участю CYP2D6. Були виявлені 3 основних метаболіти, при цьому жоден із них не чинить будь-якого клінічно значущого бета-блокуючого ефекту. Період напіввиведення з плазми крові становить 3–5 годин. Приблизно 5 % метопрололу виводиться нирками у незміненому вигляді, інша частина – у вигляді метаболітів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Суправентрикулярна тахіаритмія.
- Профілактика та лікування ішемії міокарда, тахіаритмії та болю, якщо підозрюється або діагностований інфаркт міокарда.

Протипоказання.

- Кардіогенний шок.
- Синдром слабкості синусового вузла (за умови відсутності постійного водія ритму).
- Атріовентрикулярна блокада другого і третього ступеня.
- Нестабільна, некомпенсована серцева недостатність (набряк легенів, гіперперфузія або артеріальна гіпотензія); постійна або періодична інотропна терапія агоністами бета-адренорецепторів.
- Симптоматична брадикардія або артеріальна гіпотензія. Метопролол не слід призначати пацієнтам із підозрою на гострий інфаркт міокарда доти, доки частота серцевих скорочень становить < 45 ударів/хвилину, інтервал P-Q становить > 0,24 секунди або систолічний артеріальний тиск становить < 100 мм рт.ст.
- Систолічний тиск крові нижче 110 мм рт.ст. у пацієнтів із суправентрикулярною тахіаритмією.
- Серйозні захворювання периферичних судин із загрозою розвитку гангрени.
- Встановлена підвищена чутливість до метопрололу тартрату або інших бета-блокаторів або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метопролол є субстратом ферменту CYP2D6. На концентрацію метопрололу у плазмі крові можуть впливати препарати, що інгібують активність CYP2D6, наприклад хінідин, тербінафін, пароксетин, флуоксетин, сертралін, целекоксиб, пропafenон та дифенгідраміні. На початку лікування цими препаратами може виникнути необхідність у зменшенні дози лікарського засобу Беталок пацієнтам, які отримують лікування цим препаратом.

Комбінації з препаратом Беталок, яких слід уникати

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

Пропafenон: у 4 пацієнтів, які отримували лікування метопрололом, при застосуванні пропafenону концентрації метопрололу в плазмі крові збільшувалися у 2–5 разів, а у 2 пацієнтів виникли побічні ефекти, типові для метопрололу. Взаємодія була підтверджена у 8 здорових добровольців. Ця взаємодія, можливо, пояснюється тим, що пропafenон, подібно до хінідину, пригнічує метаболізм метопрололу через систему цитохрому P450 2D6. Наслідки застосування такої комбінації, ймовірно, важко усунути, оскільки пропafenон також має бета-блокуючі властивості.

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

Комбінації з препаратом Беталок, які можуть потребувати коригування дози Амідарон: в одному випадку продемонстровано, що у пацієнтів, які отримували амідарон, може розвинутися виражена синусова брадикардія у разі одночасного застосування препарату з метопрололом. Амідарон має надзвичайно тривалий період напіввиведення (приблизно 50 діб), що означає, що взаємодія може виникати впродовж тривалого часу після відміни цього препарату.

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

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати (НПЗП): показано, що НПЗП протидіють антигіпертензивній дії бета-блокаторів. Найбільш вивченим є індометацин. Ймовірно, що ця взаємодія не відбувається з суліндаком. Дослідження негативної взаємодії було проведено з диклофенаком.

Дифенгідрамін: дифенгідрамін знижує (у 2,5 раза) кліренс метопрололу до альфа-гідроксиметопрололу через систему CYP 2D6 в осіб, які мають швидку гідроксиляцію. Ефекти метопрололу посилюються.

Глікозиди наперстянки: одночасне застосування глікозидів наперстянки та блокаторів бета-рецепторів може збільшувати час атріовентрикулярної провідності, а також може спричинити розвиток брадикардії.

Дилтіазем: дилтіазем та блокатори бета-рецепторів мають адитивну інгібуючу дію на AV-провідність та функцію синусового вузла. Під час комбінованого лікування з дилтіаземом спостерігалася (повідомлення про випадки) виражена брадикардія.

Епінефрин: після введення епінефрину (адреналіну) у пацієнтів, які застосовували неселективні блокатори бета-рецепторів (включаючи піндолол та пропранолол), розвивалася виражена артеріальна гіпертензія та брадикардія (приблизно 10 повідомлень). Ці клінічні спостереження були підтверджені в дослідженнях з участю здорових добровольців. Крім того, припускалося, що епінефрин при місцевій анестезії може провокувати розвиток цих реакцій при внутрішньосудинному введенні препарату. Цей ризик, ймовірно, менший при застосуванні кардіоселективних бета-блокаторів.

Фенілпропаноламін: фенілпропаноламін (норефедрин) у разовій дозі 50 мг може призводити до патологічного збільшення діастолічного артеріального тиску у здорових добровольців. Пропранолол загалом протидіє підвищенню артеріального тиску, спричиненому фенілпропаноламіном. Проте блокатори бета-рецепторів можуть провокувати парадоксальні гіпертензивні реакції у пацієнтів, які застосовують високі дози фенілпропаноламіну. У декількох

випадках було описано гіпертензивний криз під час лікування тільки фенілпропаноламіном.

Хінідин: хінідин інгібує метаболізм метопрололу в осіб, які мають швидку гідроксиляцію (більше 90 % населення Швеції), що призводить до значного підвищення рівнів у плазмі крові та посилення блокади бета-рецепторів. Відповідна взаємодія може спостерігатися з іншими бета-блокаторами, що метаболізуються тим самим ферментом (цитохромом P450 2D6).

Клонідин: бета-блокатори можуть потенціювати гіпертензивну реакцію при раптовій відміні клонідину. Якщо необхідно відмінити супутнє лікування клонідином, бета-блокатор слід відмінити за кілька днів до відміни клонідину.

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

Пацієнти, які отримують супутнє лікування іншими бета-блокаторами (наприклад, у вигляді очних крапель) або інгібіторами моноаміноксидази (МАО), повинні знаходитися під ретельним спостереженням. Призначення інгаляційних анестетиків пацієнтам, які отримують лікування блокаторами бета-рецепторів, посилює кардіодепресивний ефект. У пацієнтів, які отримують блокатори бета-адренорецепторів, може виникнути необхідність у коригуванні дози пероральних протидіабетичних засобів. Концентрація метопрололу в плазмі крові може збільшитися, якщо одночасно призначаються циметидин або гідралазин.

Особливості застосування.

Верапаміл не слід вводити внутрішньовенно пацієнтам, які отримують лікування бета-блокаторами.

При лікуванні пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою серцевою недостатністю після кожної дози препарату слід ретельно контролювати гемодинамічний статус пацієнта. Лікування потрібно припинити, якщо спостерігається будь-яке збільшення задишки або з'являється холодний піт.

Метопролол може призводити до загострення симптомів порушення периферичного артеріального кровообігу, наприклад переміжної кульгавості. Тяжке порушення функції нирок.

Тяжкі гострі стани, що супроводжуються метаболічним ацидозом. Комбіноване лікування препаратами наперстянки. Беталок не слід призначати пацієнтам із латентною або маніфестною серцевою недостатністю без супутнього лікування.

У пацієнтів зі стенокардією Принцметала частота і ступінь нападів стенокардії можуть збільшуватися унаслідок опосередкованого альфа-рецепторами звуження коронарних судин. З цієї причини неселективні бета-блокатори не слід призначати таким пацієнтам. Селективні бета₁-блокатори рецепторів слід застосовувати з обережністю.

При лікуванні хворих на бронхіальну астму або інші хронічні обструктивні захворювання легенів слід одночасно призначити адекватну бронхолітичну терапію. Можливо, буде необхідним збільшення дози стимуляторів бета₂-рецепторів.

Лікування метопрололом може впливати на метаболізм вуглеводів або приховувати розвиток гіпоглікемії, хоча цей ризик менший, ніж при застосуванні неселективних бета-блокаторів.

Дуже рідко стан пацієнтів з існуючим порушенням АВ-провідності помірного ступеня тяжкості може погіршитися (що може спричинити розвиток АВ-блокади).

Терапія бета-блокаторами може погіршувати ефективність лікування анафілактичної реакції. Якщо Беталок призначають пацієнтам із феохромоцитомою, слід розглянути питання про призначення лікування альфа-блокатором.

Якщо з'являється необхідність у припиненні лікування препаратом Беталок, це слід робити поступово, впродовж 2 тижнів, оскільки в іншому випадку симптоми стенокардії можуть погіршитися разом із підвищенням ризику розвитку інфаркту міокарда.

У разі хірургічного втручання необхідно попередити анестезіолога про те, що пацієнт отримує Беталок. Пацієнтам, яким має бути проведене хірургічне втручання, припиняти лікування бета-блокаторами не рекомендується. Термінового початку застосування високих доз метопрололу у пацієнтів, яким планується проведення несерцевої хірургічної операції, слід уникати, оскільки це може бути пов'язано з розвитком брадикардії, артеріальної гіпотензії та інсульту, включаючи летальний наслідок у пацієнтів із наявними факторами кардіоваскулярного ризику.

Другу або третю дозу препарату не слід застосовувати, якщо частота серцевих скорочень становить < 40 ударів/хвилину, систолічний артеріальний тиск становить < 90 мм рт.ст., інтервал Р-Q становить $> 0,26$ секунди.

Лікарський засіб Беталок, розчин для ін'єкцій, містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Беталок не слід застосовувати у період вагітності та годування груддю за відсутності абсолютної необхідності. Загалом, бета-блокатори зменшують плацентарний кровотік, що може привести до затримки розвитку, внутрішньоутробної загибелі плода, викидня та передчасних пологів. У зв'язку з цим запропоновано проведення належного спостереження за вагітною і плодом, якщо вагітна приймає метопролол. Бета-блокатори можуть спричинити брадикардію у плода та у новонародженого. Необхідно це враховувати при призначенні даних препаратів в останньому триместрі вагітності та у зв'язку з пологами.

Необхідно поступово відмінити Беталок за 48–72 год до запланованого часу пологів. Якщо це неможливо, слід спостерігати за новонародженим протягом 48–72 год після пологів із метою виявлення симптомів блокади бета-адренорецепторів (наприклад серцевих та легеневих ускладнень).

Годування груддю.

Концентрація метопрололу в грудному молоці приблизно втричі перевищує концентрацію в плазмі крові матері. Ризик шкідливих реакцій у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, є низьким за умов застосування матір'ю терапевтичних доз препарату. Однак, слід проводити спостереження за дитиною, яку годують груддю, приділяючи увагу ознакам блокади бета-адренорецепторів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування препаратом Беталок може виникнути запаморочення та стомлюваність. Пацієнтів, діяльність яких пов'язана з напруженням уваги, а саме: керування автомобілем та робота з іншими механізмами – слід попередити про можливість виникнення таких ефектів.

Спосіб застосування та дози.

Парентеральне введення препарату Беталок слід здійснювати під наглядом спеціально підготовленого персоналу в установах, де можна виміряти артеріальний тиск, зробити ЕКГ та проводити реанімаційні заходи.

Суправентрикулярна тахіаритмія

На початковому етапі препарат у дозі 5 мг (= 5 мл) необхідно вводити внутрішньовенно зі швидкістю 1–2 мг/хв. Введення препарату в такій дозі можна повторювати кожні 5 хвилин до досягнення необхідного ефекту. Зазвичай загальна доза 10–15 мг (= 10–15 мл) є достатньою. Рекомендована максимальна доза для внутрішньовенного введення становить 20 мг (= 20 мл).

Профілактика та лікування ішемії міокарда, тахіаритмії та болю у разі підозрюваного або діагностованого інфаркту міокарда

Гострий стан: препарат слід вводити внутрішньовенно у дозі 5 мг (= 5 мл). Введення цієї дози препарату можна повторювати кожні 2 хвилини; максимальна доза становить 15 мг (= 15 мл). Через 15 хвилин після останньої ін'єкції слід призначити внутрішньо 50 мг метопрололу тартрату кожні 6 годин впродовж 48 годин. Для тривалого (перорального) застосування слід призначати таблетки з уповільненим вивільненням Беталок ЗОК.

Інформацію стосовно того, коли не слід призначати таке лікування, див. у розділах «Протипоказання» та «Особливості застосування».

Розведений розчин для ін'єкцій слід використати впродовж 12 годин.

Порушення функцій нирок

Ниркова функція лише незначно впливає на швидкість виведення препарату, тому немає необхідності в корекції дози препарату для пацієнтів з порушенням функцій нирок.

Порушення функцій печінки

Зазвичай пацієнтам, які страждають від цирозу печінки, можуть призначити таку ж саму дозу метопрололу, що й пацієнтам з нормальною функцією печінки. Лише у разі наявності ознак дуже тяжкого порушення функцій печінки (наприклад, пацієнти, у яких проводили операцію шунтування) необхідно розглянути можливість зменшення дози препарату.

Пацієнти літнього віку

Корекція дози препарату не потрібна.

Діти.

Досвід лікування дітей препаратом Беталок обмежений.

Передозування.

Токсичність

Застосування препарату в дозі 7,5 г у дорослих призводило до розвитку інтоксикації з летальними наслідками. Застосування препарату в дозі 100 мг у 5-тирічної дитини не призводило до розвитку будь-яких симптомів після проведення промивання шлунка. Застосування препарату в дозі 450 мг у дитини 12 років та 1,4 г у дорослого стало причиною розвитку помірної інтоксикації; застосування препарату в дозі 2,5 г у дорослого призвело до розвитку серйозної

інтоксикації, а застосування препарату в дозі 7,5 г у дорослого призвело до розвитку дуже тяжкої інтоксикації.

Симптоми

Найважливішими є серцево-судинні симптоми, проте у деяких випадках, особливо у дітей та осіб молодого віку, можуть переважати симптоми з боку центральної нервової системи (ЦНС) та пригнічення дихання. Брадикардія, АВ-блокада I–III ступеня, подовження інтервалу QT (виняткові випадки), асистолія, падіння артеріального тиску, недостатня периферична перфузія, серцева недостатність, кардіогенний шок. Пригнічення дихання, апное. Інші симптоми: втомлюваність, сплутаність свідомості, втрата свідомості, дрібнорозмашистий тремор, судоми, потовиділення, парестезії, бронхоспазм, нудота, блювання, можливо, спазм стравоходу, гіпоглікемія (особливо у дітей) або гіперглікемія, гіперкаліємія. Вплив на нирки. Транзиторний міастенічний 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 всередину.

Лікування

Лікування слід проводити у відділенні, що може забезпечити проведення відповідних терапевтичних заходів, контролю та спостереження.

Атропін, стимулятор адренорецепторів або водій ритму для корекції брадикардії та порушень провідності.

Терапевтичні заходи при артеріальній гіпотензії, гострому інфаркті міокарда та шоку повинні включати належне підвищення ОЦК, введення глюкагону (з подальшою внутрішньовенною інфузією глюкагону за необхідності), внутрішньовенне введення стимулятора адренорецепторів, наприклад добутаміну, з додаванням агоністів α_1 -рецепторів до виникнення вазодилатації. Також можна проводити внутрішньовенне введення Ca^{2+} .

Інтубацію та штучну вентиляцію легень слід проводити за дуже широкими показаннями. Можна використати кардіостимулятор. У разі зупинки кровообігу у зв'язку з передозуванням може бути потрібне проведення реанімаційних заходів протягом кількох годин.

Бронхоспазм зазвичай можна зняти застосуванням бронходилататорів.

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються приблизно у 10 % пацієнтів і, як правило, є дозозалежними.

Побічні реакції, пов'язані із застосуванням метопрололу, наведені нижче відповідно до класу системи органів і частоти.

Використовуються такі визначення частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних).

З боку серця.	
Часто:	брадикардія, відчуття серцебиття.
Нечасто:	біль у грудній клітці, минущі загострення серцевої недостатності, кардіогенний шок у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.
Рідко:	Подовження часу AV-провідності, порушення ритму серця.

З боку системи крові та лімфатичної системи.	
<i>Рідко:</i>	тромбоцитопенія.
З боку нервової системи.	
<i>Часто:</i>	головний біль, запаморочення.
<i>Нечасто:</i>	парестезії.
З боку органів зору.	
<i>Рідко:</i>	порушення зору, сухість та/або подразнення очей.
<i>Частота невідома:</i>	кон'юнктивіт.
З боку органів слуху та рівноваги.	
<i>Рідко:</i>	дзвін у вухах.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.	
<i>Часто:</i>	задишка при фізичному навантаженні.
<i>Нечасто:</i>	бронхоспазми у пацієнтів із бронхіальною астмою або астматичними проблемами.
<i>Частота невідома:</i>	риніт.
З боку шлунково-кишкового тракту.	
<i>Часто:</i>	біль у животі, нудота, блювання, діарея, запор.
<i>Рідко:</i>	порушення смаку.
<i>Частота невідома:</i>	сухість у роті.
З боку шкіри та підшкірної клітковини.	
<i>Нечасто:</i>	реакції гіперчутливості на шкірі.
<i>Рідко:</i>	загострення псоріазу, реакції фотосенсибілізації, пітливість, випадіння волосся.
З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини.	
<i>Частота невідома:</i>	м'язові судоми, біль у суглобах.
З боку судин.	
<i>Часто:</i>	периферійний холод у кінцівках.
<i>Рідко:</i>	непритомність.
<i>Частота невідома:</i>	гангрена у пацієнтів із тяжкими порушеннями з боку периферичних судин.
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату.	
<i>Дуже часто:</i>	підвищена втомлюваність.
<i>Нечасто:</i>	набряки, збільшення маси тіла.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів.	
<i>Рідко:</i>	підвищення рівнів трансаміназ.
<i>Частота невідома:</i>	гепатит.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз.	
<i>Рідко:</i>	дисфункція лібідо оборотного характеру.
Психічні розлади.	

<i>Нечасто:</i>	депресія, нічні кошмари, порушення сну.
<i>Рідко:</i>	погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, нервовість, занепокоєння, галюцинації.
<i>Частота невідома:</i>	порушення здатності концентрації уваги.

Беталок при внутрішньовенному введенні рідко може спричинити клінічно значуще зниження артеріального тиску.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Прохання до медичних працівників повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 5 років.

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

Несумісність (за наявності).

40 мл (8 ампул) розчину для ін'єкцій Беталок, що відповідає 40 мг метопрололу тартрату, може бути доданий до 1000 мл одного з таких розчинів для інфузій: натрію хлорид 9 мг/мл, манітол 150 мг/мл, глюкоза 100 мг/мл, глюкоза 50 мг/мл, фруктоза 200 мг/мл, інвертоза 100 мг/мл, розчин Рінгера, розчин Рінгера з глюкозою, розчин Рінгера з ацетатом.

Недопустимо додавати Беталок, розчин для ін'єкцій, 1 мг/мл, до Макодексу.

Упаковка. По 5 мл розчину в ампулі. По 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сенексі, Франція.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. 52 Ру Марсель є Жак Гоше 94120 Фонтеней су Буа, Франція.