

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### **КОРВІТОЛ® 50, КОРВІТОЛ® 100**

#### **Склад:**

діюча речовина: метопролол;

1 таблетка містить метопрололу тартрату 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон (К-30), натрію кроскармелоза, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** білого кольору, круглі, плоскопаралельні таблетки зі скошеними краями і насічкою для поділу з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. Код АТХ C07A B02.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Метопролол –  $\beta$ -блокатор адренергічних рецепторів з відносною  $\beta_1$ -селективністю («кардіоселективністю») 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. Інhibуючи  $\beta_2$ -рецептори, метопролол може викликати збільшення тонуусу гладких м'язів.

**Фармакокінетика.**

Всмоктування та розподіл.

Після перорального застосування метопролол майже повністю абсорбується з кишково-шлункового тракту. Концентрація метопрололу у плазмі крові лінійно залежить від прийнятої

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 пероральної дози досягає приблизно 50 %. Після повторного застосування вона збільшується до 70 %. Застосування під час їди може збільшити біологічну доступність на 30–40 %. Показник сполучення метопрололу з протеїнами плазми крові є низьким (приблизно 5–10 %).

-

-

#### Біотрансформація.

Метопролол піддається майже повному окислювальному метаболізму у печінці ферментами цитохрому P450 (в основному ізоферментом CYP2D6). Кількість осіб з повільним метаболізмом становить 7 % у європеоїдів, але менше 1 % у монголоїдів. У пацієнтів з повільною метаболізацією через систему CYP2D6 концентрації метопрололу в плазмі крові можуть у кілька разів перевищувати концентрації препарату в осіб з нормальною швидкістю метаболізму через систему CYP2D6. Однак, метаболізм метопрололу через систему CYP2D6, можливо, не впливає або впливає меншою мірою на безпеку та переносимість метопрололу. При цирозі печінки слід очікувати підвищення рівня неметаболізованого метопрололу у плазмі крові через зменшення швидкості метаболізму.

#### Метаболізм і виведення з організму.

Метопролол метаболізується у печінці з утворенням трьох метаболітів. Два з трьох метаболітів мають слабо виражені  $\beta$ -блокувальні властивості, однак це не є клінічно значущим. Зазвичай більше 95 % пероральної дози препарату виводиться із сечею. Приблизно 5 % цієї дози виводиться із сечею у незміненому стані; в окремих випадках кількість препарату, що виводиться із сечею у незміненому стані, може досягати 30 %.

Період напіввиведення становить 3,5 години (1–9 годин). Загальна швидкість виведення з плазми крові (кліренс) становить приблизно 1000 мл/хв.

У пацієнтів літнього віку не спостерігається значних змін у фармакокінетиці метопрололу порівняно з пацієнтами молодого віку.

Системна біодоступність та виведення метопрололу не змінюються у пацієнтів з нирковою недостатністю. Але виведення метаболітів у таких пацієнтів зменшене. У пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 5 мл/хв відбувається значне накопичення метаболітів. Таке накопичення метаболітів не сприяє загальному  $\beta$ -блокувальному 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.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Артеріальна гіпертензія.
- Стенокардія (у тому числі постінфарктна).
- Аритмія (включаючи суправентрикулярну тахікардію).
- Екстрене лікування інфаркту міокарда та профілактика повторного інфаркту.
- Гіперкінетичний кардіальний синдром.
- Профілактика мігрені.

Корвітол® показаний дорослим.

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів або до будь-якої з допоміжних речовин;
- шок;
- атріовентрикулярна блокада II або III ступенів;
- синдром слабкості синусового вузла;
- декомпенсована серцева недостатність (набряк легенів, синдром гіперперфузії або артеріальної гіпотензії);
- синоатріальна блокада;
- виражена брадикардія (перед початком лікування частота серцевих скорочень у стані спокою менш ніж 50 ударів за 1 хвилину);
- артеріальна гіпотензія (сistolічний артеріальний тиск менш ніж 100 мм рт. ст.);
- ацидоз;
- нелікована феохромоцитома;
- тривала або періодична інотропна терапія агоністами  $\beta$ -рецепторів;
- бронхіальна гіперреактивність (наприклад бронхіальна астма), тяжка форма хронічних обструктивних бронхолегеневих захворювань;
- тяжкі порушення периферичного кровообігу з болями або трофічними змінами;
- супутня терапія інгібіторами моноаміноксидази А (MAO-A інгібітори).

Внутрішньовенне введення антагоністів кальцієвих каналів типу верапамілу та дилтіазему або інших антиаритмічних препаратів (таких як дизопірамід) протипоказане пацієнтам, які лікуються препаратом Корвітол® (за винятком інтенсивної терапії).

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.* Для пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю, які добре переносять інші лікарські засоби, застосування метопрололу можливе при індивідуальному титруванні дози.

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

Слід враховувати нижченаведені взаємодії між метопрололом та іншими лікарськими засобами.

Метопролол майже повністю метаболізується у печінці ферментами системи цитохрому P450 (в основному ізоферментом CYP2D6) (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому концентрація метопрололу у плазмі крові може підвищуватися при одночасному застосуванні субстратів, що інгібують CYP2D6, і знижуватися при прийомі речовин, що індуюють CYP2D6. Тому разом з метопрололом інгібітори та індуктори CYP2D6 слід застосовувати з обережністю.

Клінічно значущими інгібіторами CYP2D6 є:

- антидепресанти, такі як флуоксетин, пароксетин, сертралін або бупропіон;
- антипсихотики, такі як тіоридазин;
- антиаритмічні засоби, такі як хінідин, пропафенон або аміодарон;
- протівірусні засоби, такі як ритонавір;
- антигістамінні засоби, такі як дифенгідрамін;
- антималярійні засоби, такі як гідроксихлорохін, хінін;
- протигрибкові засоби, такі як тербінафін;
- антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, такі як циметидин;
- целекоксиб.

На початку лікування цими препаратами може виникнути необхідність зменшити дози метопрололу.

Індукторами CYP2D6 є:

- рифампіцин;
- дексаметазон.

Пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом, якщо вони одночасно з лікарським засобом Корвітол® приймають гангліоблокатори, інші β-блокатори (наприклад, очні краплі).

При супутньому прийомі лікарського засобу Корвітол® з інсуліном або пероральними антидіабетичними засобами може посилюватися або пролонгуватися їхня дія. При цьому симптоми-передвісники гіпоглікемії (особливо тахікардія і тремор) замасковані або

послаблюються. Тому необхідно регулярно контролювати рівень глюкози в крові і коригувати дозу антигіперглікемічних засобів у разі необхідності.

Слід уникати одночасного прийому з барбітуратами, оскільки барбітурати (досліджено на пентобарбіталі) стимулюють метаболізм метопрололу шляхом індукції ферменту.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Корвітол® з трициклічними антидепресантами, фенотіазинами, нітрогліцерином, а також діуретиками, вазодилататорами та іншими антигіпертензивними засобами, через ризик артеріальної гіпотензії.

Одночасне застосування лікарського засобу Корвітол® з дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (наприклад, ніфедипіном) підвищує ризик гіпотензії і, в окремих випадках, ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з латентною серцевою недостатністю.

Необхідно з обережністю призначати метопролол пацієнтам, які застосовують стимулятори  $\beta_2$ -рецепторів та  $\beta_1$ -рецепторів, а також дигідропіридини.

Обережність рекомендується у разі супутнього застосування деяких антиаритмічних препаратів типу хінідину, аміодарону або пропафенону, оскільки  $\beta$ -блокатори можуть посилювати негативні інотропні, дромотропні та хронотропні ефекти. Одночасного призначення з пропафеноном слід уникати. Відомо, що у 4 пацієнтів, які отримували лікування метопрололом, після прийому пропафенону концентрації метопрололу у 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 пропафенон, подібно до хінідину, пригнічує метаболізм метопрололу через цитохром CYP2D6. Результат застосування такої комбінації непередбачуваний, оскільки пропафенон також має  $\beta$ -блокувальні властивості. Кардіодепресивні ефекти лікарського засобу Корвітол® та антиаритмічних засобів (наприклад, аміодарон, пропафенон та інші антиаритмічні препарати) можуть додаватися. Ефект аміодарону у разі одночасного застосування з метопрололом (значна синусова брадикардія) може зберігатися протягом тривалого часу після припинення прийому препарату, оскільки аміодарон має надзвичайно тривалий період напіввиведення (приблизно 50 діб).

Антиаритмічні засоби I класу та  $\beta$ -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 атріовентрикулярної (АВ) провідності. Така взаємодія найкраще описана при застосуванні дизопірамідів.

Дифенгідрамін зменшує (у 2,5 разу) 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.

У пацієнтів, які одночасно з препаратом Корвітол® приймають антагоністи кальцієвих каналів верапамілового або дилтіазевого ряду або інші препарати для лікування аритмії (такі як дизопірамід), можливі негативні інотропні та хронотропні ефекти, зокрема гіпотензія, брадикардія або інші аритмії, тому показаний ретельний контроль стану таких пацієнтів. Пацієнтам, які приймають  $\beta$ -блокатори, не слід призначати внутрішньовенно верапаміл через загрозу зупинки серця. Дилтіазем та блокатори  $\beta$ -рецепторів мають адитивну інгібуючу дію на АВ-провідність та функцію синусового вузла. При цьому може спостерігатися виражена брадикардія.

При супутньому застосуванні препарату Корвітол® і серцевих глікозидів, резерпіну,  $\alpha$ -метилдопи, гуанфацину або клонідину можливе значне зниження частоти серцевих скорочень або сповільнення провідності.

При раптовій відміні клонідину на тлі одночасного лікування препаратом Корвітол® може значно підвищитися артеріальний тиск. Тому припиняти застосування клонідину необхідно лише через кілька днів після відміни лікарського засобу Корвітол®. Потім можна поступово відмінити клонідин.

Одночасне застосування глікозидів наперстянки і блокаторів  $\beta$ -рецепторів може збільшувати час артрівентрикулярної провідності та спричинити брадикардію.

Метопролол протидіє  $\beta_1$ -ефектам симпатоміметичних засобів, але має незначний вплив на бронходилатаційний ефект  $\beta_2$ -агоністів при застосуванні нормальних терапевтичних доз.

При супутньому застосуванні препарату Корвітол® і норепінефрину, епінефрину або інших симпатоміметичних речовин (наприклад тих, які містяться в засобах від кашлю, краплях для носа і очей) можливе значне підвищення артеріального тиску.

Під час терапії препаратом Корвітол® можливе зниження відповіді на дози адреналіну, які зазвичай застосовуються для лікування алергічних реакцій.

Після введення епінефрину (адреналіну) пацієнтам, які застосовували неселективні блокатори  $\beta$ -рецепторів (включаючи піндолол та пропранолол), розвивалася виражена артеріальна гіпертензія та брадикардія (зафіксовано близько 10 випадків). Крім того, припускають, що епінефрин, який міститься в анестетиках місцевої дії, може спровокувати розвиток цих реакцій у разі внутрішньосудинного введення препарату. Ризик, імовірно, є меншим у разі застосування з кардіоселективними блокаторами  $\beta$ -рецепторів.

Оскільки  $\beta$ -блокатори можуть вплинути на периферичний кровообіг, слід проявляти обережність при одночасному застосуванні препаратів з аналогічною дією, наприклад з ерготаміном.

Блокатори  $\beta$ -рецепторів можуть провокувати парадоксальні гіпертензивні реакції у пацієнтів, які застосовують високі дози фенілпропаноламіну. Було описано два випадки гіпертензивного кризу під час лікування тільки фенілпропаноламіном.

Через можливість сильної гіпертензії інгібітори моноаміноксидази (МАО) не слід приймати разом з лікарським засобом Корвітол®.

Індометацин і рифампіцин можуть знижувати ефект лікарського засобу Корвітол®. Імовірно, що ця взаємодія не відбувається з суліндаком. Дослідження негативної взаємодії було проведено з диклофенаком.

Дія лікарського засобу Корвітол® може посилюватися при прийомі циметидину, фенітоїну, алкоголю, гідралазину.

У пацієнтів, які одержують лікування  $\beta$ -блокаторами, інгаляційні анестетики посилюють кардіодепресивний ефект.

Корвітол® може зменшувати виведення лідокаїну.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини для внутрішньовенного введення підвищують ризик

анафілактичних реакцій.

Одночасне застосування лікарського засобу Корвітол® з наркотичними засобами може призводити до значного зниження артеріального тиску. Негативні інотропні ефекти двох вищезазначених лікарських засобів можуть додаватися.

Нервово-м'язова блокада, спричинена міорелаксантами периферичної дії (наприклад, суксаметоній, тубокурарин), може посилюватися блокуванням  $\beta$ -рецепторів лікарським засобом Корвітол®.

Потрібно з обережністю комбінувати метопролол з іншими препаратами із антигіпертензивним ефектом.

### **Особливості застосування.**

Особливо ретельний лікарський контроль необхідний:

- при АВ-блокаді I ступеня; дуже рідко вже існуючі легкі форми АВ-порушення провідності можуть обтяжуватися та призводити до АВ-блокади більш тяжкого ступеня;
- пацієнтам з цукровим діабетом зі значними коливаннями рівня цукру в крові (через можливість розвитку тяжких гіпоглікемічних станів);
- у разі тривалого, суворого голодування та при великому фізичному навантаженні (через можливість розвитку тяжких гіпоглікемічних станів);
- якщо препарат застосовувати пацієнтам, хворим на феохромоцитому (пухлину мозкової речовини наднирників), паралельно слід застосовувати альфа-симпатолітичний препарат;
- пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При прийомі метопрололу тартрату, як і 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 супутньо призначають  $\beta_2$ -агоністи (у таблетках або аерозолі). У період, коли такі пацієнти починають приймати препарат, може потребуватися 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.

В окремих випадках блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть провокувати виникнення псоріазу, посилення симптомів цього захворювання або появу екзантем, що нагадують псоріаз. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів слід призначати пацієнтам із псоріазом в особистому або сімейному анамнезі тільки після ретельної оцінки користі/ризиків.

Пацієнтам з депресивними захворюваннями в історії хвороби слід призначати лікування метопрололом, тільки ретельно оцінивши відношення позитивного ефекту до ризику.

Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів можуть підвищувати чутливість до алергенів і посилювати ступінь тяжкості анафілактичних реакцій. Тому пацієнтів, в історії хвороби яких були відзначені тяжкі реакції гіперчутливості, а також пацієнтів, які проходять терапію вакцинами та десенсибілізувальну терапію, слід лікувати дуже обережно (у зв'язку з ризиком виникнення надмірних алергічних реакцій). Ефект від введення звичайних доз адреналіну може бути відсутнім.

Корвітол® може маскувати деякі симптоми тиреотоксикозу (наприклад, тахікардію). Різка відміна препарату для пацієнтів із тиреотоксикозом 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.

З обережністю метопролол застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс.

Метопролол може посилити вже наявну брадикардію. У разі розвитку брадикардії (ЧСС менше 50–55 уд/хв) у ході лікування метопрололом доза має бути зменшена та/або препарат слід поступово відмінити.

Маючи гіпотензивну дію, препарат може посилити прояви порушень периферичного кровообігу, таких як переміжна кульгавість.

Якщо неможливо відмінити Корвітол® перед проведенням загальної анестезії або перед застосуванням міорелаксантів периферичної дії, анестезіолог повинен бути поінформований про лікування пацієнта препаратом Корвітол®. Не рекомендується припиняти лікування під час проведення хірургічного втручання.

У разі хірургічного втручання необхідно попередити анестезіолога, що пацієнт приймає метопролол. Пацієнтам, яким має бути проведено хірургічне втручання, припиняти лікування  $\beta$ -блокаторами не рекомендується. Якщо відміна метопрололу вважається необхідною, то вона, по можливості, повинна відбуватися не менше ніж за 48 годин до загальної анестезії. Термінового застосування високих доз метопрололу пацієнтам, які перенесли несерцеві хірургічні втручання, слід уникати, оскільки це пов'язано з розвитком брадикардії, артеріальної гіпотензії та інсульту, включаючи летальні наслідки у пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику.

Однак для деяких пацієнтів є бажаним використання  $\beta$ -блокаторів як премедикації. У таких випадках необхідно обирати анестетик з незначним негативним інотропним ефектом, щоб мінімізувати ризик пригнічення діяльності міокарда.

Метопролол може спричинити незначне підвищення рівнів тригліцеридів та зменшення рівнів вільних жирних кислот у крові. У деяких випадках спостерігалось незначне зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), і воно було значно меншим порівняно з таким у разі прийому неселективних  $\beta_2$ -блокаторів. Однак в одному довгостроковому дослідженні спостерігалось значне зниження рівня загального холестерину після лікування метопрололом протягом кількох років.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату пацієнтам з тяжкою стабільною серцевою недостатністю (NYHA IV (за класифікацією системи Нью-Йоркської асоціації кардіологів)) обмежені. Лікування таких пацієнтів повинні проводити лікарі зі спеціальними навичками та досвідом.

Пацієнти з нестабільною серцевою недостатністю (NYHA IV), гострим інфарктом міокарда або нестабільною стенокардією у попередні 28 днів, пацієнти віком від 80 років або до 40 років; пацієнти з гемодинамічно вираженими захворюваннями клапанів, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, під час або протягом 4 місяців після оперативного втручання на серці повинні лікуватися тільки під наглядом лікаря зі спеціалізованими навичками та досвідом.

Якщо необхідно припинити лікування, це слід робити протягом 10–14 днів зі щоденним зниженням дози на 25 мг протягом останніх 6 днів. Протягом цього періоду особливу увагу потрібно приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця. Ризик виникнення серцевих нападів, включаючи раптовий летальний наслідок, збільшується під час припинення лікування  $\beta$ -блокаторами. Лікування не слід припиняти раптово через можливість розвитку синдрому відміни (посилення нападів стенокардії, підвищення артеріального тиску).

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.

Симптоми-передвісники гіпоглікемії (зокрема тахікардія і тремор) можуть бути замасковані.

Слід приділити особливу увагу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок, з серйозними гострими станами (що супроводжуються метаболічним ацидозом) та пацієнтам, які отримують комбіноване лікування препаратами наперстянки. У разі тяжкого порушення функції нирок Корвітол® слід застосовувати лише при належному моніторингу функції нирок.

Біодоступність метопрололу може підвищуватися при цирозі печінки.

Пацієнтам, які користуються контактними лінзами, слід враховувати можливість зменшення секреції слізної рідини.

Застосування лікарського засобу Корвітол® може спричиняти позитивні результати допінг-тестів.

Неможливо передбачити вплив на здоров'я у разі неналежного застосування лікарського засобу Корвітол® як допінгу – небезпека для здоров'я не може бути виключена.

Цей препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Вагітність.

Метопролол, як і інші лікарські засоби, не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю без крайньої потреби.

Експерименти на тваринах не виявили тератогенних властивостей метопрололу.

Як і інші  $\beta$ -адреноблокатори, метопролол проникає крізь плаценту і може спричиняти побічні

ефекти, такі як брадикардія, гіпотензія та гіпоглікемія, у плода та новонародженого або у немовляти у період грудного годування.

Як правило,  $\beta$ -блокатори пригнічують плацентарний кровотік, що може стати причиною передчасних пологів, затримки росту плода та внутрішньоутробної загибелі плода. Ризик серцевих і легених ускладнень у новонароджених, чиї матері отримували метопролол під час вагітності, підвищений у післяпологовий період.

Метопролол може спричинити розвиток брадикардії, артеріальної гіпотензії, гіпоглікемії та пригнічення дихання у новонароджених, тому його слід відмінити за 48-72 години до очікуваного початку пологів. Якщо це неможливо, необхідно ретельно контролювати стан немовляти на наявність ознак  $\beta$ -блокади протягом 48-72 годин після народження.

#### Годування груддю.

Метопролол проникає у грудне молоко. Концентрація метопрололу у грудному молоці приблизно втричі вища, ніж у сироватці крові матері. Незважаючи на те, що після застосування терапевтичних доз виникнення побічних реакцій не очікується (за винятком повільних метаболізаторів), немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, слід ретельно оглядати на наявність ознак потенційної  $\beta$ -блокади. Для того, щоб кількість діючої речовини, що надходить з грудним молоком, була низькою, не слід годувати дитину груддю протягом 3-4 годин після прийому препарату.

#### Фертильність.

Дослідження розмноження у щурів із застосуванням метопрололу тартрату в дозах, які у 55,5 разу перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини, не виявили жодних доказів порушення фертильності, однак рідко метопролол викликає захворювання Пейроні у чоловіків.

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

У зв'язку з розвитком індивідуальних реакцій (таких як втомлюваність і запаморочення, див. розділ «Побічні реакції») може погіршитися здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Ймовірність такого впливу підвищується на початку лікування, при збільшенні дози або зміні препарату, а також при вживанні алкоголю. Тому на період лікування слід утримуватися від керування транспортними засобами, обслуговування машин і механізмів, роботи на висоті.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Метопролол призначений для щоденного прийому. При застосуванні одноразової дози їх слід приймати зранку, а у разі прийому подвійної дози – вранці та ввечері. Таблетки слід приймати після їди, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю питної води.

Таблетку можна поділити на рівні дози. Для цього візьміть таблетку великим та вказівним пальцями обох рук насічкою для поділу вгору, натисніть великими пальцями і розламайте таблетку на дві половини уздовж розламу.

Максимальна добова доза – 200 мг. У період підбору дози слід контролювати частоту серцевих скорочень для попередження брадикардії. Дозування слід визначати індивідуально, головним чином, відповідно до успішності лікування. Застосовують нижченаведене керівництво з дозування:

#### Артеріальна гіпертензія.

Корвітол® 50: 1 таблетка 1–2 рази на добу або 1–2 таблетки 1 раз на добу (відповідає 50–100 мг метопрололу тартрату).

У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 2 таблеток двічі на добу (відповідає 200 мг метопрололу тартрату).

Корвітол® 100: ½ таблетки 1–2 рази на добу або ½–1 таблетка 1 раз на добу (відповідає 50–100 мг метопрололу тартрату).

У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 1 таблетки двічі на добу (відповідає 200 мг метопрололу тартрату) або комбінувати лікарський засіб з іншими антигіпертензивними препаратами.

#### Стенокардія (в тому числі після інфаркту міокарда).

Рекомендована доза препарату становить 50–100 мг на добу (один раз на добу вранці або два рази – вранці та ввечері). Якщо ця доза не дає бажаного терапевтичного ефекту, її можна збільшити до 200 мг, розподілених на два прийоми (вранці та ввечері). При цьому слід перевіряти артеріальний тиск. У разі необхідності препарат можна комбінувати з іншими препаратами для лікування стенокардії.

#### Гіперкінетичний кардіальний синдром.

Корвітол® 50: 1 таблетка 1–2 рази на добу або 1–2 таблетки 1 раз на добу (відповідає 50–100 мг метопрололу тартрату).

У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 2 таблеток двічі на добу (відповідає 200 мг метопрололу тартрату) з перевіркою артеріального тиску.

Корвітол® 100: ½ таблетки 1–2 рази на добу або ½–1 таблетка 1 раз на добу (відповідає 50–100 мг метопрололу тартрату).

У разі необхідності добову дозу можна збільшити до 1 таблетки двічі на добу (відповідає 200 мг метопрололу тартрату) з перевіркою артеріального тиску. Дозу потрібно зменшити при досягненні терапевтичного ефекту.

#### Аритмія (включаючи суправентрикулярну тахікардію).

Корвітол® 50: 2 таблетки 1–2 рази на добу (відповідає 100–200 мг метопрололу тартрату).

Корвітол® 100: 1 таблетка 1–2 рази на добу (відповідає 100–200 мг метопрололу тартрату).

#### Екстрене лікування інфаркту міокарда та профілактика повторного інфаркту.

Лікування гострої фази.

При гострому інфаркті міокарда лікування починають якомога швидше після госпіталізації,

постійно контролюючи серцеву діяльність за допомогою ЕКГ і артеріальний тиск. Лікування розпочинають з 5 мг метопрололу тартрату внутрішньовенно. Залежно від переносимості, наступні дози по 5 мг метопрололу тартрату можна вводити внутрішньовенно з інтервалом у 2 хвилини до досягнення максимальної загальної дози 15 мг метопрололу тартрату.

Якщо повна доза 15 мг, введена внутрішньовенно, переноситься добре, через 15 хвилин після останнього внутрішньовенного введення 1 раз застосовують 1 таблетку лікарського засобу Корвітол® 50 або ½ таблетки лікарського засобу Корвітол® 100 (відповідає 50 мг метопрололу тартрату).

У наступні 48 годин застосовують 1 таблетку лікарського засобу Корвітол® 50 або ½ таблетки лікарського засобу Корвітол® 100 (відповідає 50 мг метопрололу тартрату) кожні 6 годин. Для пацієнтів, які не переносили дозу більше 15 мг метопрололу тартрату внутрішньовенно, подальшу пероральну терапію слід розпочинати з обережністю із застосування 1 раз ½ таблетки лікарського засобу Корвітол® 50 (відповідає 25 мг метопрололу тартрату).

Підтримувальна доза.

Рекомендована доза становить 200 мг у два прийоми вранці та ввечері (по 2 таблетки лікарського засобу Корвітол® 50 2 рази на добу або по 1 таблетці лікарського засобу Корвітол® 100 2 рази на добу).

Якщо спостерігається зниження ЧСС і/або артеріального тиску або інші ускладнення, що потребують лікування, застосування препарату Корвітол® необхідно припинити негайно.

#### Профілактика мігрені.

Корвітол® 50: 2 таблетки 1-2 рази на добу (відповідає 100-200 мг метопрололу тартрату).

Корвітол® 100: 1 таблетка 1-2 рази на добу (відповідає 100-200 мг метопрололу тартрату).

-

#### Пацієнти з порушенням функції нирок.

Немає потреби коригувати дозу.

#### Пацієнти з порушенням функції печінки.

Виведення метопрололу тартрату зменшується при тяжких порушеннях функції печінки (наприклад у пацієнтів з цирозом печінки), у результаті чого може виникнути необхідність у зниженні дози.

#### Пацієнти літнього віку.

Немає потреби коригувати дозу.

#### *Тривалість застосування.*

Тривалість застосування залежить від тяжкості та перебігу захворювання і визначається лікарем індивідуально.

Якщо після тривалого лікування застосування препарату Корвітол® слід перервати або

припинити, то робити це потрібно поступово і повільно, бо раптова відміна може призвести до серцевої ішемії із загостренням стенокардії, до інфаркту міокарда або різкого підвищення артеріального тиску.

### ***Діти.***

Лікування препаратом Корвітол® протипоказане дітям, тому що безпека та ефективність лікарського засобу Корвітол® у цій популяції не встановлені. Дані відсутні.

### ***Передозування.***

#### Токсичність.

У дорослої людини прийом дози 7,5 г спричиняв летальну інтоксикацію. У 5-річної дитини прийом 100 мг препарату не супроводжувався симптомами інтоксикації після проведення промивання шлунка. Помірну інтоксикацію спричинила доза 450 мг у 12-річної дитини та доза 1,4 г у дорослої людини, серйозну інтоксикацію у дорослої людини спричиняла доза 2,5 г, а 7,5 г – дуже серйозну інтоксикацію.

#### Симптоми передозування.

Залежно від ступеня інтоксикації, клінічна картина характеризується в основному симптомами з боку серцево-судинної і центральної нервової систем. Передозування може призвести до сильного зниження артеріального тиску, синусової брадикардії, атріовентрикулярної блокади I-III ступеня, подовження інтервалу QT, асистолії, недостатньої периферичної перфузії, зупинки серця, серцевої недостатності та кардіогенного шоку. Також можливі утруднення дихання, бронхоспазм, пригнічення або зупинка дихання, підвищена стомлюваність, блювання, порушення свідомості або втрата свідомості, тремор, генералізовані судоми, підвищена пітливість, парестезії, кома, нудота, спазми стравоходу, гіпоглікемія (особливо у дітей), гіперглікемія, гіперкаліємія, ціаноз, вплив на нирки та тимчасовий міастенічний синдром.

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.

#### Терапевтичні заходи при передозуванні.

У разі передозування або критичного зниження частоти серцевих скорочень та/або артеріального тиску лікування препаратом Корвітол® необхідно припинити.

Лікування проводиться в умовах відділення інтенсивної терапії з моніторингом життєво важливих функцій (параметрів кровообігу й дихання, функції нирок, рівня глюкози у крові, електролітів сироватки крові). Застосовують активоване вугілля, стимуляцію блювання, у разі необхідності – промивання шлунка. У випадку тяжкої форми 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

інтубація та використання апарату штучного дихання; адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові; інфузія глюкози; моніторинг роботи серця за допомогою ЕКГ; повторне внутрішньовенне введення атропіну 1–2 мг (головним чином при вагусних симптомах). Якщо терапевтичного ефекту не досягнуто, можна використати інші симпатоміметики залежно від маси тіла та дії, такі як добутамін, ізопреналін, орципреналін, епінефрин або норадреналін. У разі пригнічення функції міокарда: інфузія добутаміну або допаміну та кальцію глутіонату (9 мг/мл, 10–20 мл).

Можна ввести глюкагон (спочатку 1–10 мг внутрішньовенно, згодом 2–2,5 мг/год у вигляді безперервної інфузії), а також амрінон.

Інфузія натрію (хлориду або бікарбонату) у разі подовження QRS-комплексу та аритмії. При значній брадикардії, яка не піддається медикаментозній терапії, слід застосовувати тимчасовий штучний водій серцевого ритму. У разі зупинки кровообігу можуть бути потрібні заходи з реанімації протягом кількох годин.

У разі бронхоспазму можна вводити інгаляційно  $\beta_2$ -симпатоміметики (наприклад тербуталін) (а також внутрішньовенно, якщо ефект недостатній) або амінофілін внутрішньовенно. Слід враховувати, що дози антидотів, необхідні для усунення симптомів передозування  $\beta$ -блокаторами, набагато вищі за терапевтичні, оскільки  $\beta$ -рецептори зв'язані  $\beta$ -блокаторами.

У разі генералізованих судом рекомендується повільне внутрішньовенне введення діазепаму.

### **Побічні реакції.**

Частота виникнення побічних реакцій визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); невідомо (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних).

|                                             | Дуже часто | Часто | Нечасто                                                                               | Рідко                                          | Дуже рідко                                                      | Невідомо                  |
|---------------------------------------------|------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Розлади з боку крові та лімфатичної системи |            |       |                                                                                       |                                                | Тромбоцитопенія, лейкопенія                                     |                           |
| Розлади з боку імунної системи              |            |       |                                                                                       |                                                | Алергічний риніт                                                |                           |
| Розлади з боку метаболізму та травлення     |            |       |                                                                                       | Цукровий діабет, загострення цукрового діабету |                                                                 | Гіпоглікемія <sup>1</sup> |
| Розлади з боку психіки                      |            |       | Депресія, нічні кошмари, порушення сну, галюцинації                                   |                                                | Зміна особистості, перепади настрою, минулі проблеми з пам'яттю |                           |
| Розлади з боку нервової системи             |            |       | Запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості, надмірні сновидіння, парестезія |                                                | Порушення смакових відчуттів                                    |                           |
| Розлади з боку органів зору                 |            |       |                                                                                       | Кон'юнктивіт, сухість в очах                   | Порушення зору                                                  |                           |

|                                                                      |  |  |                                                  |                                                                                                                  |                                                                                                       |                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Розлади з боку органів слуху та рівноваги                            |  |  |                                                  |                                                                                                                  | Порушення слуху, тинітус                                                                              |                                                                                                                             |
| Розлади з боку серця                                                 |  |  |                                                  | Посилене серцебиття, брадикардія, порушення провідності, загострення серцевої недостатності, периферичні набряки | Загострення стенокардії                                                                               |                                                                                                                             |
| Розлади з боку судин                                                 |  |  | Похолодіння кінцівок                             | Артеріальна гіпотензія, синкопе                                                                                  |                                                                                                       | Загострення синдрому Рейно <sup>2</sup>                                                                                     |
| Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння |  |  |                                                  | Задишка при фізичному навантаженні                                                                               |                                                                                                       | Респіраторний дистрес-синдром <sup>3</sup>                                                                                  |
| Розлади з боку шлунково-кишкового тракту                             |  |  | Нудота, блювання, біль у животі, запор, діарея   | Сухість у роті                                                                                                   |                                                                                                       |                                                                                                                             |
| Розлади з боку гепато-біліарної системи                              |  |  |                                                  |                                                                                                                  | Гепатит                                                                                               |                                                                                                                             |
| Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини                        |  |  | Посилене потовиділення, шкірні алергічні реакції |                                                                                                                  | Псоріаз, загострення псоріазу, псоріазо-подібний висип, випадіння волосся                             | Порушення жирового обміну                                                                                                   |
| Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини          |  |  |                                                  | М'язова слабкість, м'язові спазми                                                                                | Моноартрит, поліартрит                                                                                |                                                                                                                             |
| Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів                          |  |  |                                                  |                                                                                                                  | Загострення ниркової недостатності                                                                    |                                                                                                                             |
| Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз              |  |  |                                                  |                                                                                                                  | Порушення лібідо, еректильна дисфункція, хвороба Пейроні                                              |                                                                                                                             |
| Загальні розлади та реакції у місці введення                         |  |  |                                                  |                                                                                                                  |                                                                                                       | Підвищена втомлюваність                                                                                                     |
| Лабораторні показники                                                |  |  |                                                  |                                                                                                                  | Збільшення ваги, підвищення рівня аспартатаміно-трансферази, підвищення рівня аланінаміно-трансферази | Зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, підвищення рівня тригліцеридів при нормальному рівні загального холестерину |

<sup>1</sup> Після тривалого, строгого голодування або важкого фізичного навантаження, гіпоглікемічні стани можуть виникати на тлі одночасної терапії препаратом Корвітол®.

<sup>2</sup> Це стосується також і інших форм порушень периферичної перфузії.

<sup>3</sup> У зв'язку з можливим збільшенням опору дихальних шляхів можливий респіраторний дистрес у

пацієнтів, схильних до бронхоспастичних реакцій, особливо при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів.

-

Інші побічні реакції: агранулоцитоз, сонливість, безсоння, розлад концентрації уваги, нервозність, тривожність, постуральні порушення (дуже рідко – із запамороченням), атріовентрикулярна блокада I, II або III ступеня, біль у перикарді, біль у грудній клітці, аритмії, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, гангрена у пацієнтів з наявними тяжкими порушеннями периферичного кровообігу, риніт, печія, здуття, загострення кропив'янки, дистрофічні зміни шкіри, фотосенсибілізація, артралгія, посилення симптомів переміжної кульгавості, поява антинуклеарних антитіл (не пов'язаних із системним червоним вовчаком), метопролол може маскувати симптоми тиреотоксикозу, прояви латентного цукрового діабету.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

#### **Термін придатності. 3 роки.**

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Лікарський засіб зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 5 блістерів у картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.