

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТОПРОЛОЛУ ТАРТРАТ
(METOPROLOL TARTRATE)

Склад:

діюча речовина: metoprolol;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, з плоскою поверхнею, рискою і фаскою. На поверхні таблеток допускаються сірі крапління.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори бета-адренорецепторів.

Код АТХ C07A B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Антиангінальний ефект зумовлений зменшенням частоти серцевих скорочень, скоротності міокарда, системного артеріального тиску, що призводить до зменшення потреби міокарда в кисні. Завдяки подовженню діастолі (внаслідок негативного хронотропного ефекту), покращується перфузія міокарда.

На відміну від неселективних β -адреноблокаторів Метопрололу тартрат при застосуванні у середніх терапевтичних дозах виявляє менш виражену дію на гладеньку мускулатуру бронхів і периферичних артерій, вивільнення інсуліну, вуглеводний та ліпідний обмін.

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

Період напіввиведення – 3–7 год. При нирковій недостатності він збільшується до 27 годин і більше. Екскретується нирками у вигляді метаболітів. При печінковій недостатності препарат може кумулюватися в організмі. Він добре проникає через гематоенцефалічний, плацентарний

бар'єри та у грудне молоко. Паління, вживання алкоголю, прийом деяких лікарських препаратів змінює метаболізм Метопрололу тартрату (наприклад, барбітурати, дифенін, рифампіцин – підвищують, хлорпромазин – зменшує). Біотрансформація у печінці знижується при цирозі, тому таким пацієнтам дозу знижують, а концентрацію у плазмі крові – контролюють.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Кардіогенний шок. Синдром слабкості синусового вузла. Атріовентрикулярна блокада II та III ступеня. Серцева недостатність у стадії декомпенсації (набряк легень, гіперперфузія або артеріальна гіпотензія); тривала або періодична інотропна терапія, спрямована на стимулювання бета-рецепторів. Симптоматична брадикардія або артеріальна гіпотензія. Нелікована феохромоцитома.

Метаболічний ацидоз.

Підозра на гострий інфаркт міокарда при частоті серцевих скорочень < 45 уд/хв, PQ інтервалі > 0,24 с, систолічному артеріальному тиску < 100 мм рт. ст., серцевій блокаді I ступеня або/та тяжкій серцевій недостатності. У разі наявності симптомів серцевої недостатності стан пацієнтів з повторюваними показниками артеріального тиску нижче 100 мм рт. ст. у положенні лежачи перед початком лікування необхідно повторно оцінити. Серйозне захворювання периферичних судин із загрозою гангрени.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших бета-блокаторів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метопролол є субстратом ферменту CYP 2D6. На концентрацію метопрололу у плазмі крові можуть впливати препарати, що інгібують CYP 2D6, наприклад: хінідин, тербінафін, пароксетин, флуоксетин, сертралін, целексіб, пропafenон та дифенгідрамін. На початку лікування цими препаратами може виникнути необхідність зменшити дози Метопрололу тартрат.

Слід уникати одночасного прийому препарату Метопрололу тартрат з такими лікарськими засобами

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

Пропafenон: у 4 пацієнтів, які отримували лікування метопрололом, після прийому пропafenону 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 пропafenон, подібно до хінідину, пригнічує метаболізм метопрололу через систему цитохрому P450 2D6. Результат такої комбінації непередбачуваний, оскільки пропafenон також має бета-блокувальні властивості.

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

Одночасне застосування препарату Метопрололу тартрату з нижчевказаними препаратами може потребувати корегування доз

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

препарату.

Антиаритмічні препарати класу I: антиаритмічні засоби I класу та бета-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 провідності. Така взаємодія найкраще описана для дизопірамідy.

Нестероїдні протизапальні/протиревматичні препарати (НПЗП): показано, що НПЗП протидіють антигіпертензивній дії бета-блокаторів. Головним чином вивчали індометацин. Імовірно, що ця взаємодія не відбувається з суліндаком. Дослідження негативної взаємодії було проведено з диклофенаком.

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

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

Дилтіазем: дилтіазем та блокатори β -рецепторів мають адитивну інгібуючу дію на атріовентрикулярну провідність та функцію синусового вузла. При лікуванні дилтіаземом спостерігалася виражена брадикардія.

Епінефрин: після введення епінефрину (адреналіну) пацієнтам, які застосовували неселективні блокатори бета-рецепторів (включаючи піндолол та пропранолол), розвивалася виражена артеріальна гіпертензія та брадикардія (приблизно 10 випадків). Крім того, було зроблено припущення, що епінефрин, який знаходиться в анестетиках місцевої дії, може спровокувати розвиток цих реакцій у разі внутрішньосудинного введення препарату. Ризик, імовірно, є меншим у випадку застосування з кардіоселективними блокаторами бета-рецепторів.

Фенілпропаноламін: фенілпропаноламін (норепедрин) у разовій дозі 50 мг може призводити до патологічного збільшення діастолічного артеріального тиску у здорових добровольців. Пропранолол загалом протидіє підвищенню артеріального тиску фенілпропаноламіном. Проте блокатори бета-рецепторів можуть провокувати парадоксальні гіпертензивні реакції у пацієнтів, які застосовують високі дози фенілпропаноламіну. Було описано 2 випадки гіпертензивного кризу під час лікування тільки фенілпропаноламіном.

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

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

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

Пацієнти, які отримують одночасно з метопрололом інші бета-блокатори (наприклад, очні краплі) або інгібітори моноаміноксидази (МАО), повинні знаходитися під ретельним спостереженням. Призначення інгаляційних анестетиків пацієнтам, які отримують лікування блокаторами бета-рецепторів, посилює кардіодепресивний ефект. У пацієнтів, які отримують бета-блокатори, може виникнути необхідність у повторному коригуванні дози пероральних протидіабетичних засобів. Концентрація метопрололу у плазмі крові може збільшитися, якщо одночасно вводити циметидин або гідралазин.

Концентрація метопрололу у плазмі крові може збільшитися, якщо одночасно вживати алкоголь.

Пацієнти, які отримують одночасно з метопрололом блокатори симпатичних гангліїв, повинні знаходитися під ретельним спостереженням.

Метопролол може порушувати елімінацію лідокаїну.

Необхідно з обережністю призначати метопролол пацієнтам, які застосовують стимулятори β_2 -рецепторів та β_1 -рецепторів, а також дигідропіридини.

Може виникнути потреба у додатковій корекції дози інсуліну в пацієнтів, які отримують бета-блокатори.

Слід виявляти обережність у разі одночасного застосування метопрололу з ерготаміном. Потрібно з обережністю комбінувати метопролол з іншими препаратами із антигіпертензивним ефектом.

Особливості застосування.

Пацієнтам, які отримують лікування бета-блокаторами, не слід вводити внутрішньовенно верапаміл.

Метопролол може призводити до порушень периферичного артеріального кровообігу, таких як переміжна кульгавість. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок, з серйозними гострими станами та пацієнтам, які отримують комбіноване лікування препаратами наперстянки, слід приділяти особливу увагу.

У пацієнтів зі стенокардією Принцметала частота і тяжкість нападів стенокардії може збільшитися внаслідок опосередкованого альфа-рецепторами звуження коронарних судин. Тому таким пацієнтам не слід призначати неселективні бета-блокатори. Селективні β_1 -блокатори слід застосовувати з обережністю.

При лікуванні хворих з бронхіальною астмою або з іншими обструктивними захворюваннями легень слід одночасно призначити адекватну бронхолітичну терапію. Можливо, буде необхідним збільшення дози стимуляторів β_2 -рецепторів.

Під час лікування метопрололом ризик впливу на метаболізм вуглеводів або ризик виникнення прихованої гіпоглікемії менший, ніж при застосуванні неселективних бета-блокаторів.

Дуже рідко стан пацієнтів з порушенням атріовентрикулярної провідності середнього ступеня тяжкості може погіршитися (можливо, до атріовентрикулярної блокади).

Терапія бета-блокаторами може погіршувати ефективність лікування анафілактичної реакції. Лікування адреналіном у звичайних дозах не завжди призводить до очікуваного терапевтичного ефекту.

Хворим на феохромоцитому при лікуванні Метопрололом тартратом необхідно одночасно призначити альфа-блокатор.

Дані контрольованих клінічних досліджень з ефективності та безпеки застосування препарату у пацієнтів зі тяжкою стабільною симптоматичною серцевою недостатністю (клас IV за NYHA (New York Heart Association)) обмежені. Лікування таких пацієнтів повинні проводити лише лікарі зі спеціальними навичками та досвідом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з симптоматичною серцевою недостатністю, що супроводжується гострим інфарктом міокарда та нестабільною стенокардією, були виключені із дослідження, в якому встановлювали можливість застосування препарату при серцевій недостатності. Отже, ефективність та безпека лікування гострого інфаркту міокарда, що супроводжується серцевою недостатністю, не має документального підтвердження. Протипоказано застосовувати Метопрололу тартрат при нестабільній, некомпенсованій серцевій недостатності.

Раптова відміна бета-блокаторів є небезпечною, особливо у пацієнтів групи високого ризику, та може погіршувати хронічну серцеву недостатність, а також підвищувати ризик розвитку інфаркту міокарда та раптового летального наслідку. Тому припиняти лікування препаратом метопрололу з будь-яких причин необхідно, по можливості, поступово, протягом не менше 2 тижнів, коли доза препарату на кожному етапі зменшується вдвічі до найменшої дози 12,5 мг (половина таблетки 25 мг). Найменшу дозу слід приймати протягом принаймні 4 діб до повної відміни препарату. У випадку поновлення симптомів рекомендується сповільнити зниження дози.

У разі хірургічного втручання необхідно попередити анестезіолога, що пацієнт приймає Метопрололу тартрат. Пацієнтам, яким має бути проведено хірургічне втручання, припиняти лікування бета-блокаторами не рекомендується. Якщо відміна метопрололу вважається необхідною, то вона, по можливості, повинна відбуватися не менше ніж за 48 годин до загальної анестезії. Термінового ініціювання застосування високих доз метопрололу у пацієнтів, 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 бета-блокаторів як премедикації. У таких випадках необхідно обирати анестетик з незначним негативним інотропним ефектом з метою

мінімізації ризику пригнічення діяльності міокарда.

Слід ретельно контролювати гемодинамічний статус у пацієнтів із підозрюваним або визначеним інфарктом міокарда.

Застосування метопрололу може спричинити посилення менш тяжких порушень периферичного кровообігу.

У пацієнтів із серцевою недостатністю в анамнезі або з бідним серцевим резервом слід враховувати потребу в супутній терапії діуретиками.

Застосування метопрололу може призвести до розвитку брадикардії у пацієнтів.

Слід з обережністю призначати метопролол пацієнтам із серцевою блокадою I ступеня.

Метопролол може маскувати ранні симптоми гострої гіпоглікемії при тахікардії, а також симптоми тиреотоксикозу.

Слід приділяти серйозну увагу пацієнтам із псоріазом.

При застосуванні метопрололу у пацієнтів із лабільним та цукровим діабетом I типу може виникнути потреба у корекції дози гіпоглікемічного препарату.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Метопрололу тартрат не слід застосовувати у період вагітності та годування груддю, якщо лікар не вважає, що користь переважає можливу шкоду для плода/дитини. Бета-блокатори зменшують плацентарний кровотік, що може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода, незрілості та передчасних пологів.

Грудне вигодовування не рекомендується. Кількість метопрололу, що потрапляє з грудним молоком, не повинна спричинити значні бета-блокувальні ефекти у новонароджених, якщо мати застосовує звичайні терапевтичні дози.

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

Під час лікування препаратом Метопрололу тартрат може виникнути запаморочення та стомлюваність. Пацієнтів, діяльність яких вимагає посиленої уваги (керування автомобілем, робота з механізмами), слід попередити про можливість виникнення таких ефектів.

Спосіб застосування та дози.

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

Тривалість курсу лікування встановлюється індивідуально і може становити 3 роки.

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

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

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

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

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

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

Потрібна корекція режиму дозування пацієнтам з порушенням функції печінки.

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

Діти. Застосування Метопрололу тартрату дітям протипоказане.

Передозування.

Токсичність: у дорослої людини прийом дози 7,5 г став причиною летальної інтоксикації. Прийом 100 мг препарату 5-річною дитиною не супроводжувався симптомами інтоксикації після промивання шлунку. 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 доза 7,5 г – дуже серйозну інтоксикацію.

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 та пригнічення дихання. Брадикардія, атріовентрикулярна блокада I–III ступеня, подовження інтервалу QT (винятковий випадок), асистолія, зниження артеріального тиску, недостатня периферична перфузія, серцева недостатність, кардіогенний шок. Пригнічення дихання, зупинка дихання. Інші: стомлюваність, сплутаність свідомості, втрата свідомості, дрібнорозмашистий тремор, судоми, потіння, парестезії, бронхоспазм, нудота, блювання, спазм стравоходу, гіпоглікемія (особливо у дітей) або гіперглікемія, гіперкаліємія. Вплив на нирки. Тимчасовий 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.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції спостерігаються приблизно у 10 % пацієнтів, зазвичай вони є дозозалежними. Побічні реакції, пов'язані із застосуванням метопрололу, наведені нижче залежно від класу органів і частоти. Частоту визначено таким чином: дуже часто (> 1/10); часто (> 1/100 – < 1/10); нечасто (> 1/1000 – < 1/100); рідко (> 1/10000 – < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена, виходячи з наявних даних).

<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Рідко	Тромбоцитопенія
<i>Психічні розлади</i>	
Нечасто	Депресія, нічні кошмари, порушення сну
Рідко	Порушення пам'яті, сплутаність свідомості, галюцинації, нервозність, тривожність
Частота невідома	Ослаблення концентрації уваги
<i>З боку центральної та периферичної нервової системи</i>	
Дуже часто	Втомлюваність
Часто	Запаморочення, головний біль
Нечасто	Парестезії
Рідко	Порушення смаку
Частота невідома	М'язові судоми
<i>З боку органів зору</i>	
Рідко	Порушення зору, сухість та/або подразнення очей
Частота невідома	Симптоми, що нагадують кон'юнктивіт

<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	
Рідко	Дзвін у вухах
<i>Серцеві розлади</i>	
Часто	Холодні кінцівки, брадикардія, відчуття серцебиття
Нечасто	Тимчасове погіршення симптомів серцевої недостатності, кардіогенний шок у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда
Рідко	Подовження атріовентрикулярної провідності, серцева аритмія
Частота невідома	Гангрена у пацієнтів з тяжкими порушеннями периферичних судин
<i>З боку дихальної системи</i>	
Часто	Задишка при фізичній активності
Нечасто	Бронхоспазм у пацієнтів з бронхіальною астмою або астматичними проблемами
Частота невідома	Риніт
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Часто	Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, запор
Частота невідома	Сухість у роті
<i>З боку печінки та жовчовивідної системи</i>	
Рідко	Підвищення рівнів трансаміназ
Частота невідома	Гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини</i>	
Нечасто	Реакції гіперчутливості шкіри
Рідко	Загострення псоріазу, фотосенсибілізація, гіпергідроз, випадання волосся
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>	
Частота невідома	Артралгія
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Рідко	Оборотна дисфункція лібідо
<i>Загальні розлади</i>	
Нечасто	Біль у грудній клітці, набряки, збільшення маси тіла

Також при застосуванні метопрололу можуть спостерігатися безсоння, сонливість, амнезія, серцева блокада І ступеня, посилення наявної атріовентрикулярної блокади, постуральні розлади (дуже рідко із синкопе), феномен Рейно, посилення симптомів переміжної кульгавості, висип (у вигляді псоріатиформної кропив'янки та дистрофічних уражень шкіри), імпотенція/сексуальна дисфункція, прекардіальний біль, поява антинуклеарних антитіл (не пов'язаних із системним червоним вовчаком).

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 30.06.2017.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
30.06.2017 № 732
Регистрационное удостоверение
№ UA/6755/01/01
UA/6755/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТ
(METOPROLOL TARTRATE)

Состав:

действующее вещество: metoprolol;

1 таблетка содержит метопролола тартрата 50 мг (0,05 г) или 100 мг (0,1 г) в пересчете на сухое 100 % вещество;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, лактозы моногидрат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, с плоской поверхностью, риской и фаской. На поверхности таблеток допускаются серые вкрапления.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы бета-адренорецепторов.
Код АТХ C07A B02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Метопролола тартрат является кардиоселективным β -адреноблокатором без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего действия. Влияет преимущественно на β_1 -адренорецепторы сердца, обладает антиангинальным, гипотензивным и антиаритмическим эффектами. У больных, перенесших инфаркт миокарда, снижает риск повторного инфаркта миокарда, а у больных с артериальной гипертензией - уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений (инсульта). Доказано его антиишемическое действие в случае безболевой ишемии миокарда и уменьшения гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда, системного артериального давления, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Благодаря удлинению диастолы (вследствие отрицательного хронотропного эффекта), улучшается перфузия миокарда.

В отличие от неселективных β -адреноблокаторов Метопролола тартрат при применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное действие на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, высвобождение инсулина, углеводный и липидный обмен.

Фармакокинетика. После приема внутрь абсорбция Метопролола тартрата из желудочно-кишечного тракта почти полная (90 %) и не зависит от приема пищи, но биодоступность составляет около 50 % в связи с интенсивным метаболизмом при первом прохождении через печень (65–80 %). При продолжительном применении биодоступность увеличивается благодаря снижению кровообращения в печени и насыщению печеночных ферментов. Максимальная концентрация препарата в плазме крови регистрируется через 1–2 часа, но влияние на артериальное давление и частоту сердечных сокращений наблюдается (после однократного приема 100 мг) на протяжении 12 ч.

Период полувыведения – 3–7 ч. При почечной недостаточности он увеличивается до 27 часов и более. Экскретируется почками в виде метаболитов. При печеночной недостаточности препарат может кумулировать в организме. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический, плацентарный барьеры и в грудное молоко. Курение, употребление алкоголя, прием некоторых лекарственных препаратов изменяет метаболизм Метопролола тартрата (например, барбитураты, дифенин, рифампицин – повышают, хлорпромазин – уменьшает). Биотрансформация в печени снижается при циррозе, поэтому таким пациентам дозу снижают, а концентрацию в плазме крови – контролируют.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия; стенокардия (в том числе постинфарктная); аритмии (включая суправентрикулярную тахикардию). Предупреждение сердечной смерти и повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. В составе комплексной терапии при тиреотоксикозе. Профилактика приступов мигрени.

Противопоказания.

Кардиогенный шок. Синдром слабости синусового узла. Атриовентрикулярная блокада II и III степени. Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (отек легких, гипоперфузия или артериальная гипотензия); длительная или периодическая инотропная терапия, направленная на стимулирование бета-рецепторов. Симптоматическая брадикардия или артериальная гипотензия.

Нелеченая феохромоцитома.

Метаболический ацидоз.

Подозрение на острый инфаркт миокарда при частоте сердечных сокращений < 45 уд/мин, PQ интервале > 0,24 с, систолическом артериальном давлении < 100 мм рт. ст., сердечной блокаде I степени и/или тяжелой сердечной недостаточности. В случае наличия симптомов сердечной недостаточности состояние пациентов с повторяющимися показателями артериального давления ниже 100 мм рт. ст. в положении лежа перед началом лечения необходимо повторно оценить. Серьезное заболевание периферических сосудов с угрозой гангрены.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата или к другим бета-блокаторам.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Метопролол является субстратом фермента CYP 2D6. На концентрацию метопролола в плазме крови могут влиять препараты, ингибирующие CYP 2D6, например: хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин. В начале лечения этими препаратами может возникнуть необходимость уменьшения дозы Метопролола тартрат.

Следует избегать одновременного приема препарата Метопролола тартрат со следующими лекарственными средствами

Производные барбитуровой кислоты: барбитураты (исследовано для пентобарбитала) стимулируют метаболизм метопролола путем индукции фермента.

Пропафенон: у 4 пациентов, получавших лечение метопрололом, после приема пропафенона концентрации метопролола в плазме крови увеличивались в 2–5 раз, а у 2 пациентов возникли побочные эффекты, типичные для метопролола. Взаимодействие было подтверждено у 8 здоровых добровольцев. Это взаимодействие, возможно, объясняется тем, что пропафенон, подобно хинидину, угнетает метаболизм метопролола через систему цитохрома P450 2D6. Результат такой комбинации непредсказуемый, поскольку пропафенон также имеет бета-блокирующие свойства.

Верапамил: в комбинации с бета-блокаторами (описано для атенолола, пропранолола и пиндолола) верапамил может вызвать развитие брадикардии и снижение артериального давления. Верапамил и бета-блокаторы имеют аддитивное ингибирующее действие на атриовентрикулярную проводимость и функцию синусового узла.

Одновременное применение препарата Метопролола тартрата со следующими препаратами может потребовать корректировки доз

Амиодарон: клинические случаи подтверждают то, что у пациентов, принимающих амиодарон, может развиваться выраженная синусовая брадикардия в случае одновременного применения препарата с метопрололом. Амиодарон имеет чрезвычайно длительный период полувыведения (примерно 50 суток) – это означает, что взаимодействие может возникать в течение длительного времени после отмены этого препарата.

Антиаритмические препараты класса I: антиаритмические средства I класса и бета-блокаторы имеют аддитивное отрицательное инотропное действие, что может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать применения этой комбинации при синдроме слабости синусового узла и нарушении атриовентрикулярной проводимости. Такое взаимодействие лучше всего описано для дизопирамида.

Нестероидные противовоспалительные/противоревматические препараты (НПВП): показано, что НПВП противодействуют антигипертензивному действию бета-блокаторов. Главным образом изучали индометацин. Вероятно, что это взаимодействие не происходит с сулиндаком. Исследование негативного взаимодействия было проведено с диклофенаком.

Гликозиды наперстянки: одновременный прием гликозидов наперстянки и блокаторов бета-рецепторов может увеличивать время атриовентрикулярной проводимости и вызвать брадикардию.

Дифенгидрамин: дифенгидрамин уменьшает (в 2,5 раза) метаболизм метопролола до альфа-гидроксиметопрололу через систему CYP 2D6 у лиц, имеющих быструю гидроксиляцию. Эффекты метопролола усиливаются.

Дилтиазем: дилтиазем и блокаторы β -рецепторов имеют аддитивное ингибирующее действие на атриовентрикулярную проводимость и функцию синусового узла. При лечении дилтиаземом наблюдалась выраженная брадикардия.

Эпинефрин: после введения эпинефрина (адреналина) пациентам, которые применяли неселективные блокаторы бета-рецепторов (включая пиндолол и пропранолол), развивалась выраженная артериальная гипертензия и брадикардия (примерно 10 случаев). Кроме того, было сделано предположение, что эпинефрин, который находится в анестетиках местного действия, может спровоцировать развитие этих реакций в случае внутрисосудистого введения препарата. Риск, вероятно, меньше в случае применения с кардиоселективными блокаторами бета-рецепторов.

Фенилпропаноламин: фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может приводить к патологическому увеличению диастолического артериального давления у здоровых добровольцев. Пропранолол в целом противодействует повышению артериального давления фенилпропаноламином. Однако, блокаторы бета-рецепторов могут провоцировать парадоксальные гипертензивные реакции у пациентов, применяющих высокие дозы фенилпропаноламина. Было описано 2 случая гипертонического криза во время лечения только фенилпропаноламином.

Хинидин: хинидин ингибирует метаболизм метопролола в так называемых быстрых метаболизаторах со значительным повышением уровней в плазме крови и усилением вследствие этого блокады бета-рецепторов. Соответствующее взаимодействие может наблюдаться с другими бета-блокаторами, которые метаболизируются тем же ферментом (цитохром P450 2D6).

Клонидин: бета-блокаторы могут усиливать гипертензивную реакцию при внезапной отмене клонидина. В случае, когда необходимо отменить сопутствующую терапию клонидином, бета-блокатор следует отменить за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин: рифампицин может стимулировать метаболизм метопролола, что приводит к уменьшению его уровней в плазме крови.

Пациенты, получающие одновременно с метопрололом другие бета-блокаторы (например, глазные капли) или ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), должны находиться под тщательным наблюдением. Назначение ингаляционных анестетиков пациентам, которые получают лечение блокаторами бета-рецепторов, усиливает кардиодепрессивный эффект. У пациентов, которые получают бета-блокаторы, может возникнуть необходимость в повторной коррекции дозы пероральных противодиабетических средств. Концентрация метопролола в плазме крови может увеличиться, если одновременно вводить циметидин или гидралазин.

Концентрация метопролола в плазме крови может увеличиться, если одновременно употреблять алкоголь.

Пациенты, получающие одновременно с метопрололом блокаторы симпатических ганглиев, должны находиться под тщательным наблюдением.

Метопролол может нарушать элиминацию лидокаина.

Необходимо с осторожностью назначать метопролол пациентам, которые применяют стимуляторы β_2 -рецепторов и β_1 -рецепторов, а также дигидропиридины.

Может возникнуть необходимость в дополнительной коррекции дозы инсулина у пациентов, получающих бета-блокаторы.

Следует проявлять осторожность в случае одновременного применения метопролола с эрготамином.

Нужно с осторожностью комбинировать метопролол с другими препаратами с антигипертензивным эффектом.

Особенности применения.

Пациентам, получающим лечение бета-блокаторами, не следует вводить внутривенно верапамил.

Метопролол может приводить к нарушениям периферического артериального кровообращения, таким как перемежающаяся хромота. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, с серьезными острыми состояниями и пациентам, которые получают комбинированное лечение препаратами наперстянки, следует уделять особое внимание.

У пациентов со стенокардией Принцметала частота и тяжесть приступов стенокардии может увеличиться в результате опосредованного альфа-рецепторами сужения коронарных сосудов. Поэтому таким пациентам не следует назначать неселективные бета-блокаторы. Селективные β_1 -блокаторы следует применять с осторожностью.

При лечении больных с бронхиальной астмой или другими обструктивными заболеваниями легких следует одновременно назначить адекватную бронхолитическую терапию. Возможно, будет необходимо увеличение дозы стимуляторов β_2 -рецепторов.

Во время лечения метопрололом риск влияния на метаболизм углеводов или риск возникновения скрытой гипогликемии меньше, чем при применении неселективных бета-блокаторов.

Очень редко состояние пациентов с нарушением атриовентрикулярной проводимости средней степени тяжести может ухудшиться (возможно, до атриовентрикулярной блокады). Терапия бета-блокаторами может ухудшать эффективность лечения анафилактической реакции. Лечение адреналином в обычных дозах не всегда приводит к ожидаемому терапевтическому эффекту.

Больным с феохромоцитомой при лечении Метопрололом тартратом необходимо одновременно назначить альфа-блокатор.

Данные контролируемых клинических исследований по эффективности и безопасности применения препарата у пациентов с тяжелой стабильной симптоматической сердечной недостаточностью (класс IV по NYHA (New York Heart Association)) ограничены. Лечение таких пациентов должны проводить только врачи со специальными навыками и опытом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с симптоматической сердечной недостаточностью, сопровождающейся острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, были исключены из исследования, в котором устанавливали возможность применения препарата при сердечной недостаточности.

Таким образом, эффективность и безопасность лечения острого инфаркта миокарда, сопровождающийся сердечной недостаточностью, не имеет документального подтверждения. Противопоказано применять Метопролола тартрат при нестабильной, некомпенсированной сердечной недостаточности.

Внезапная отмена бета-блокаторов опасна, особенно у пациентов группы высокого риска, и может ухудшать хроническую сердечную недостаточность, а также повышать риск развития инфаркта миокарда и внезапного летального исхода. Поэтому прекращать лечение препаратом метопролола по каким-либо причинам необходимо, по возможности, постепенно, в течение не менее 2 недель, когда доза на каждом этапе уменьшается вдвое до наименьшей дозы 12,5 мг

(половина таблетки 25 мг). Наименьшую дозу следует принимать в течение не менее 4 суток до полной отмены препарата. В случае возобновления симптомов рекомендуется замедлить снижение дозы.

В случае хирургического вмешательства необходимо предупредить анестезиолога, что пациент принимает Метопролола тартрат. Пациентам, которым должно быть проведено хирургическое вмешательство, прекращать лечение бета-блокаторами не рекомендуется. Если отмена метопролола считается необходимой, то она, по возможности, должна происходить не менее чем за 48 часов до общей анестезии. Срочного инициирования применения высоких доз метопролола у пациентов, перенесших несердечные хирургические вмешательства, следует избегать, поскольку это связано с развитием брадикардии, артериальной гипотензии и инсульта, включая летальный исход у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Однако для некоторых пациентов желательно использование бета-блокаторов как премедикации. В таких случаях необходимо выбирать анестетик с незначительным отрицательным инотропным эффектом с целью минимизации риска угнетения деятельности миокарда.

Следует тщательно контролировать гемодинамический статус у пациентов с подозреваемым или выявленным инфарктом миокарда.

Применение метопролола может привести к усилению менее тяжелых нарушений периферического кровообращения.

У пациентов с сердечной недостаточностью в анамнезе или с бедным сердечным резервом следует учитывать потребность в сопутствующей терапии диуретиками.

Применение метопролола может привести к развитию брадикардии у пациентов.

Следует с осторожностью назначать метопролол пациентам с сердечной блокадой I степени. Метопролол может маскировать ранние симптомы острой гипогликемии при тахикардии, а также симптомы тиреотоксикоза.

Следует уделять серьезное внимание пациентам с псориазом.

При применении метопролола у пациентов с лабильным и сахарным диабетом I типа может возникнуть потребность в коррекции дозы гипогликемического препарата.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать больным с наследственным дефицитом лактазы, непереносимостью галактозы или нарушениями метаболизма глюкозы/галактозы.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Метопролола тартрат не следует применять в период беременности и кормления грудью, если врач не считает, что польза превышает возможный вред для плода/ребенка. Бета-блокаторы уменьшают плацентарный кровоток, что может привести к внутриутробной гибели плода, незрелости и преждевременным родам.

Грудное вскармливание не рекомендуется. Количество метопролола, что попадает с грудным молоком, не должно привести к значительным бета-блокирующим эффектам у новорожденных, если мать принимает обычные терапевтические дозы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Во время лечения препаратом Метопролола тартрат может возникнуть головокружение и утомляемость. Пациентов, деятельность которых требует усиленного внимания (управление автомобилем, работа с механизмами) следует предупредить о возможности возникновения таких эффектов.

Способ применения и дозы.

Дозу Метопролола тартрата устанавливают индивидуально. Максимальная суточная доза – 400 мг.

Таблетки принимают внутрь, с небольшим количеством жидкости, не разжевывая, после еды.

Длительность курса лечения устанавливается индивидуально и может составлять 3 года.

При *артериальной гипертензии* начальная доза составляет 100 мг в сутки однократно или разделенная на два приема (утром и вечером). При необходимости суточную дозу можно

увеличить до 200 мг.

При *стенокардии* назначают по 50–100 мг Метопролола тартрата 2–3 раза в сутки.

При *аритмиях* назначают по 50 мг 2–3 раза в сутки. При необходимости суточную дозу увеличивают до 300 мг, разделенную на 2–3 приема.

При *гипертиреозе (тиреотоксикозе)* назначают по 50 мг 4 раза в сутки. При достижении терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают.

При *инфаркте миокарда* (лечение желательно начать в течение первых 12 часов после появления боли в груди): по 50 мг каждые 6 часов в течение 48 часов, поддерживающая рекомендованная суточная доза – 200 мг, разделенная на 2 приема. Курс лечения – не менее 3 месяцев.

Профилактика приступов мигрени: назначают Метопролола тартрат в дозе 100–200 мг в сутки, разделенную на 2 приема.

Необходима коррекция режима дозирования пациентам с нарушением функции печени.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не нужна.

Дети. Применение Метопролола тартрата детям противопоказано.

Передозировка.

Токсичность: у взрослого человека прием дозы 7,5 г стал причиной летальной интоксикации. Прием 100 мг препарата 5-летним ребенком не сопровождался симптомами интоксикации после промывания желудка. Умеренную интоксикацию вызвала доза 450 мг у 12-летнего ребенка и доза 1,4 г у взрослого человека, серьезную интоксикацию у взрослого человека вызывала доза 2,5 г, а доза 7,5 г – очень серьезную интоксикацию.

Симптомы: наиболее важными являются сердечно-сосудистые симптомы, однако в некоторых случаях, особенно у детей и лиц молодого возраста, могут преобладать симптомы со стороны центральной нервной системы и угнетение дыхания. Брадикардия, атриовентрикулярная блокада I–III степени, удлинение интервала QT (исключительный случай), асистолия, снижение артериального давления, недостаточная периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок. Угнетение дыхания, остановка дыхания. Другие: утомляемость, спутанность сознания, потеря сознания, мелкокоразмашистый тремор, судороги, потливость, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, спазм пищевода, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия. Влияние на почки. Временный миастенический синдром. Одновременное употребление алкоголя, гипотензивных препаратов, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 минут – 2 часа после приема препарата.

Лечение: в случае необходимости – промывание желудка, прием активированного угля. Атропин (0,25–0,5 мг внутривенно взрослым, 10–20 мкг/кг массы тела – детям) следует ввести до промывания желудка (из-за риска вагусной стимуляции). Может потребоваться интубация и использование аппарата искусственного дыхания; адекватное восстановление объема; инфузия глюкозы; мониторинг ЭКГ; повторное внутривенное введение атропина 1–2 мг (главным образом при вагусных симптомах). В случае угнетения функции миокарда: инфузия добутамина или допамина и кальция глюбионата 9 мг/мл, 10–20 мл. Можно ввести глюкагон 50–150 мкг/кг внутривенно в течение 1 минуты с последующей инфузией, а также амрион. В некоторых случаях было эффективным добавление эпинефрина (адреналина). Инфузия натрия (натрия хлорида или бикарбоната) в случае удлинения QRS-комплекса и аритмии. Можно использовать кардиостимулятор. В случае остановки кровообращения могут потребоваться меры по реанимации в течение нескольких часов. При бронхоспазме назначать тербуталин (инъекция или ингаляция). Симптоматическая терапия.

Побочные реакции.

Побочные реакции наблюдаются примерно у 10 % пациентов, обычно они дозозависимы. Побочные реакции, связанные с применением метопролола, приведены ниже в зависимости от класса органов и частоты. Частота определяется следующим образом: очень часто (> 1/10);

часто ($> 1/100 - < 1/10$); нечасто ($> 1/1000 - < 1/100$); редко ($> 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена, исходя из имеющихся данных).

<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Редко	Тромбоцитопения
<i>Психические расстройства</i>	
Нечасто	Депрессия, ночные кошмары, нарушения сна
Редко	Нарушение памяти, спутанность сознания, галлюцинации, нервозность, тревожность
Частота неизвестна	Ослабление концентрации внимания
<i>Со стороны центральной и периферической нервной системы</i>	
Очень часто	Утомляемость
Часто	Головокружение, головная боль
Нечасто	Парестезии
Редко	Нарушение вкуса
Частота неизвестна	Мышечные судороги
<i>Со стороны органов зрения</i>	
Редко	Нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз
Частота неизвестна	Симптомы, которые напоминают конъюнктивит
<i>Со стороны органов слуха и равновесия</i>	
Редко	Звон в ушах
<i>Сердечные расстройства</i>	
Часто	Холодные конечности, брадикардия, ощущение сердцебиения
Нечасто	Временное ухудшение симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда
Редко	Удлинение атриовентрикулярной проводимости, сердечная аритмия
Частота неизвестна	Гангрена у пациентов с тяжелыми нарушениями периферических сосудов
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	
Часто	Одышка при физической активности
Нечасто	Бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или астматическими проблемами
Частота неизвестна	Ринит
<i>Со стороны желудочно - кишечного тракта</i>	
Часто	Абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея, запор
Частота неизвестна	Сухость во рту
<i>Со стороны печени и желчевыводящей системы</i>	
Редко	Повышение уровня трансаминаз
Частота неизвестна	Гепатит
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности кожи
Редко	Обострение псориаза, фотосенсибилизация, гипергидроз, выпадение волос
<i>Со стороны костно - мышечной системы и соединительной ткани</i>	
Частота неизвестна	Артралгия
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Редко	Обратимая дисфункция либидо
<i>Общие расстройства</i>	
Нечасто	Боль в грудной клетке, отеки, увеличение массы тела

Также при применении метопролола могут наблюдаться бессонница, сонливость, амнезия, сердечная блокада I степени, усиление существующей атриовентрикулярной блокады, постуральные расстройства (очень редко с синкопе), феномен Рейно, усиление симптомов перемежающейся хромоты, сыпь (в виде псориазиформной крапивницы и дистрофических

поражений кожи), импотенция/сексуальная дисфункция, прекардиальная боль, появление антинуклеарных антител (не связанных с системной красной волчанкой).

Срок годности.

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 2 или 5 блистеров в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 30.06.2017.