



酒石酸美托洛尔片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 酒石酸美托洛尔片

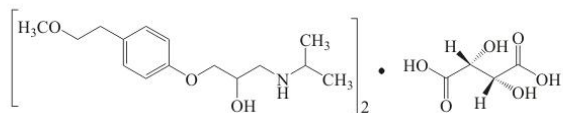
英文名称: Metoprolol Tartrate Tablets

汉语拼音: Jiushisuan Meituolu'er Pian

【成份】主要成份为酒石酸美托洛尔。

化学名称为: (±)-1-异丙氨基-3-[4-(2-甲氧乙基)苯氧基]-2-丙醇(+) - 酒石酸盐。

化学结构式为:



分子式: $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_6$

分子量: 684.82

【性状】本品为白色片。

【适应症】用于治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺功能亢进、心脏神经官能症等。近年来尚用于心力衰竭的治疗, 此时应在有经验的医师指导下使用。

【规格】50mg

【用法用量】口服。剂量应个体化, 以避免心动过缓的发生。应空腹服药, 进餐时服药可使美托洛尔的生物利用度增加40%。

治疗高血压: 每日100mg~200mg, 分1至2次服用。

急性心肌梗死: 主张在早期, 即最初的几小时内使用, 因为即刻使用在未能溶栓的患者中可减小梗死范围、降低短期(15天)死亡率(此作用在用药后24小时即出现)。在已经溶栓的患者中可降低再梗死率与再缺血率, 若在2小时内用药还可以降低死亡率。一般用法: 可先静脉注射美托洛尔一次2.5~5mg(2分钟内), 每5分钟一次, 共3次总剂量为10~15mg。之后15分钟开始口服25~50mg, 每6~12小时1次, 共24~48小时, 然后口服一次50~100mg, 一日2次。

不稳定型心绞痛: 也主张早期使用, 用法用量可参照急性心肌梗死。

急性心肌梗死发生心房颤动时若无禁忌可静脉使用美托洛尔, 其方法同上。

心肌梗死后若无禁忌应长期使用, 因为已经证明这样做可以降低心源性死亡率, 包括猝死。一般一次50~100mg, 一日2次。

在治疗高血压、心绞痛、心律失常、肥厚型心肌病、甲状腺功能亢进等症时一般一次25~50mg, 一日2~3次, 或一次100mg, 一日2次。

心力衰竭: 应在使用洋地黄和(或)利尿剂等抗心力衰竭的治疗基础上使用本品。起初一次6.25mg, 一日2~3次, 以后视临床情况每数日至一周一次增加6.25~12.5mg, 一日2~3次, 最大剂量可用至一次50~100mg, 一日2次。

最大剂量一日不应超过300mg~400mg。

【不良反应】不良反应的发生率约为10%, 通常与剂量有关。

常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$):

一般副作用: 疲劳, 头痛, 头晕

循环系统: 肢端发冷, 心动过缓, 心悸

胃肠系统: 腹痛, 恶心, 呕吐, 腹泻和便秘

不常见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$):

一般副作用: 胸痛, 体重增加

循环系统: 心力衰竭暂时恶化

神经系统: 睡眠障碍, 感觉异常

呼吸系统: 气急, 支气管哮喘或有气喘症状者可发生支气管痉挛

罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$):

一般副作用: 多汗, 脱发, 味觉改变, 可逆性功能异常

血液系统: 血小板减少

循环系统: 房室传导时间延长, 心律失常, 水肿, 晕厥

神经系统: 梦魇, 抑郁, 记忆力损害, 精神错乱, 神经质, 焦虑, 幻觉

皮肤: 皮肤过敏反应, 银屑病加重, 光过敏

肝: 转氨酶升高

眼: 视觉损害, 眼干和/或眼刺激

耳: 耳鸣

偶有关节痛、肝炎、肌肉疼痛性痉挛、口干、结膜炎样症状、鼻炎和

注意力损害以及在伴有血管疾病的患者中出现坏疽的病例报道。

【禁忌】心源性休克。病态窦房结综合征。II、III度房室传导阻滞。不稳定的、失代偿性心力衰竭患者(肺水肿、低灌注或低血压), 持续地或间歇地接受 β 受体激动剂正变力性治疗的患者。有症状的心动过缓或低血压。本品不可给予心率 < 45 次/分、P-Q间期 > 0.24 秒或收缩压 < 100 mmHg的怀疑急性心肌梗死的患者。伴有坏疽危险的严重外周血管疾病患者。对本品中任何成份或其它 β 受体阻滞剂过敏者。

【注意事项】

肾功能损害

肾功能对本品清除率无明显影响, 因此肾功能损害患者无需调整剂量。

肝功能损害

通常肝硬化患者所用美托洛尔的剂量与肝功能正常者相同。仅在肝功能非常严重损害(如旁路手术患者)时才需考虑减少剂量。

接受 β 受体阻滞剂治疗的患者不可静脉给予维拉帕米。

美托洛尔可能使外周血管循环障碍疾病的症状如间歇性跛行加重。对严重的肾功能损害、伴代谢性酸中毒的严重急症, 及合用洋地黄时, 必须慎重。

在没有伴随治疗的情况下, 本品不可用于潜在的或有症状的心功能不全的患者。患变异型(Prinzmetal氏)心绞痛的患者, 在使用 β 受体阻滞剂后可能会由于 α 受体介导的冠状血管收缩而导致心绞痛发作的频率和程度加重。因此, 非选择性 β 受体阻滞剂不能用于此类患者。选择性 β_1 受体阻滞剂在使用时也必须慎重。

对支气管哮喘或其他慢性阻塞性肺病患者, 应同时给予足够的扩支气管治疗, β_2 受体激动剂的剂量可能需要增加。

美托洛尔的治疗对糖代谢的影响或掩盖低血糖的危险低于非选择性 β 受体阻滞剂。

在罕见的情况下, 原有的中度房室传导异常可能加重(可能导致房室阻滞)。

β 受体阻滞剂的治疗可能会妨碍对过敏反应的治疗, 常规剂量的肾上腺素治疗并不总能得到预期的疗效。嗜铬细胞瘤患者若使用本品, 应考虑合并使用 α 受体阻滞剂。

本品应尽可能逐步撤药, 整个撤药过程至少用二周时间, 剂量逐渐减低, 直至最后减至25mg。在此期间, 特别是对于已知伴有缺血性心脏病的患者应进行密切监测。在撤除 β 受体阻滞剂期间, 可能会使冠状动脉事件, 包括心脏猝死的危险增加。

在手术前应告知麻醉医师患者正在服用本品。对接受手术的患者, 不推荐停用 β 受体阻滞剂。

对驾驶汽车和操作机械的影响

在用本品治疗过程中可能会发生眩晕和疲劳, 因此在需要集中注意力时, 如驾驶和操作机械时应慎用。

运动员慎用

【孕妇及哺乳期妇女用药】 β 受体阻滞剂(包括美托洛尔)会减少胎盘灌注, 可引起胎儿发育迟缓、心动过缓、宫内死亡、流产及早产。美托洛尔在人乳中浓度很高(大约相当于母体血浆浓度的三倍)。 β 受体阻滞剂(包括美托洛尔)可对新生儿和婴儿产生不利影响, 尤其是心动过缓。

除非必要, 美托洛尔不得用于孕妇或哺乳期妇女。

如果你已经妊娠或正在哺乳期间、可能妊娠或试图怀孕, 应在使用本品前咨询医生。

【儿童用药】儿童使用本品的经验有限。

【老年用药】老年人的药代动力学与年轻人相比无明显改变, 因而老年患者用量无需调整。

【药物相互作用】美托洛尔是一种CYP2D6的作用底物。抑制CYP2D6的药物可影响美托洛尔的血浆浓度。抑制CYP2D6的药物如奎尼丁、特比萘芬、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、塞来昔布、普罗帕酮和苯海拉明。对于服用本品的患者, 在开始上述药物的治疗开始应减低本品的剂量。

本品应避免与下列药物合并使用:

巴比妥类药物: 巴比妥类药物(对戊巴比妥作过研究)可通过酶诱导作用使美托洛尔的代谢增加。

普罗帕酮: 4例已经使用美托洛尔的患者, 在给予普罗帕酮后, 美托洛尔的血浆浓度增高2~5倍, 其中2例发生与美托洛尔有关的副作用。这种相互作用在8例健康志愿者中得到证实。对于这种相互作用的可能的

解释是，普罗帕酮与奎尼丁相似，可通过细胞色素P450 2D6途径抑制美托洛尔的代谢。由于普罗帕酮也具有 β 受体阻滞效应，其与美托洛尔的联合使用很难掌握。

维拉帕米：维拉帕米与 β 受体阻滞剂合用时（已有与阿替洛尔、普萘洛尔和呋塞米合用的报道），有可能引起心动过缓和血压下降。维拉帕米和 β 受体阻滞剂对于房室传导和窦房结功能有相加的抑制作用。

本品与下列药物合并使用时可能需要调整剂量：

胺碘酮：一例报道显示，同时使用胺碘酮和美托洛尔，有可能发生明显的窦性心动过缓。胺碘酮的半衰期很长（约50天），这意味着在胺碘酮治疗停止后较长的一段时间内，使用美托洛尔仍有可能发生两药的相互作用。

I类抗心律失常药物：I类抗心律失常药物与 β 受体阻滞剂有相加的负性肌力作用，故在左心室功能受损的患者中，有可能引起严重的血流动力学副作用。病态窦房结综合征和病理性房室传导阻滞的患者，也应避免同时使用美托洛尔和I类抗心律失常药物。丙吡胺和美托洛尔之间的相互作用已有明确的资料证明。

非甾体类抗炎/抗风湿药（NSAID）：已发现NSAID抗炎镇痛药可抵消 β 受体阻滞剂的抗高血压作用。在这方面，经过研究的药物主要是吲哚美辛。 β 受体阻滞剂很可能不与舒林酸发生相互作用。在一项双氯芬酸的研究中，未发现 β 受体阻滞剂与双氯芬酸有相互作用。

苯海拉明：在快速轻化代谢人群中，苯海拉明使美托洛尔通过CYP 2D6转化代谢成 α -羟美托洛尔的清除降低2.5倍。美托洛尔的作用因而增强。苯海拉明可能抑制其它CYP 2D6底物的代谢。

地尔硫草：钙离子拮抗剂和 β 受体阻滞剂对于房室传导和窦房结功能有相加的抑制作用。已经有 β 受体阻滞剂与地尔硫草合并使用时发生明显心动过缓的病例报道。

肾上腺素：约有10例报道显示，接受非选择性 β 受体阻滞剂（包括呋塞米和普萘洛尔）治疗的患者，在给予肾上腺素后发生明显的高血压和心动过缓。这些临床观察结果已经在对健康志愿者的研究中得到证实。局部麻醉药中的肾上腺素在血管内给药时有可能引起这种反应。根据推测，使用心脏选择性的 β 受体阻滞剂时，发生这种反应的危险性较低。

苯丙醇胺：苯丙醇胺50mg单剂给药能使健康志愿者的舒张压升高到病理的水平。普萘洛尔通常能拮抗这种由苯丙醇胺引起的血压增高。但是在接受大剂量苯丙醇胺治疗的患者中， β 受体阻滞剂可反常地引起高血压反应。在单独使用苯丙醇胺治疗的过程中，也有发生高血压反应的报道。

奎尼丁：奎尼丁在所谓的“快速轻化者”（该类型在瑞典超过90%）中可抑制美托洛尔的代谢，结果使后者的血浆浓度显著升高、 β 受体阻滞作用增强。其他经由同一酶解途径（细胞色素P450 2D6）进行代谢的 β 受体阻滞剂，也可能与奎尼丁发生同样的相互作用。

可乐定： β 受体阻滞剂有可能加重可乐定突然停用时所发生的反跳性高血压。如欲终止与可乐定的联合治疗，应在停用可乐定前数日停用 β 受体阻滞剂。

利福平：利福平可诱导美托洛尔的代谢，导致后者的血药浓度降低。应严密监控同时接受其它 β 受体阻滞剂（如：滴眼液）或单胺氧化酶（MAO）抑制剂的患者。在接受 β 受体阻滞剂治疗的患者，吸入麻醉会增加心脏抑制作用。

接受 β 受体阻滞剂治疗的患者应重新调整口服降糖药的剂量。若与西咪替丁或胍屈嗪合用，美托洛尔的血浆浓度会增加。

【药物过量】毒性：美托洛尔7.5g引起成人致死性中毒。一例5岁儿童误服100mg经洗胃后无任何症状。12岁儿童给予450mg引起中度中毒，成人给予1.4g引起中度中毒、给予2.5g引起重度中毒、给予7.5g引起极重度中毒。

症状：心血管系统症状最为显著，但某些病例，特别是儿童和年轻患者，可能以中枢神经系统症状和呼吸抑制为主要表现。主要的中毒症状有心动过缓、I-III度房室传导阻滞、心搏停止、血压下降、外周循环灌注不良、心功能不全、心源性休克、呼吸抑制和窒息。其他症状包括疲乏、精神错乱、神志丧失、频细震颤、痉挛、出汗、感觉异常、支气管痉挛、恶心、呕吐、可能有食管痉挛、低血糖（儿童特别容易发生）或高血糖症、高钾血症，对肾脏的影响，以及一过性肌无力综合征。合并酒精，抗高血压药、奎尼丁或巴比妥类药物可能加重患者的病情。药物过量的首发症状可见于服药后20分钟至2小时。

治疗：诊断明确者，给予洗胃和活性炭，并严密观察病情变化。注意！为减少迷走神经刺激的危险，洗胃前应静脉给予阿托品（成人0.25~0.5mg，儿童10~20 μ g/kg）。有指征时，进行气管内插管和呼吸支持治疗。给予适当的容量替代治疗，输注葡萄糖，监测心电图。阿托品1.0~2.0mg静脉注射，必要时可重复注射（主要控制迷走神经症状）。对心肌功能抑制的患者，可滴注多巴酚丁胺或多巴胺，

葡萄糖酸钙（9mg/ml）10~20ml。另一种替代方法是胰高血糖素50~150 μ g/kg，1分钟内静脉注射，继以静脉滴注，或用氨力农。部分患者加用肾上腺素有有效。QRS波增宽和心律失常的患者，可输注氯化钠或碳酸氢钠。可能需要安装心脏起搏器。对心搏骤停的患者，有时需要长达数小时的复苏抢救。治疗支气管痉挛时，可使用特布他林（注射或吸入）。此外，进行对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

美托洛尔是一种心脏选择性的 β 1肾上腺素受体阻断剂，但在较高血浆浓度时也可抑制主要存在于支气管和血管平滑肌上的 β 2肾上腺素受体。

临床药理学研究结果显示，美托洛尔具有以下 β 受体阻断活性：降低休息和运动时的心率和心输出量、降低运动时的收缩压、抑制异丙肾上腺素诱发的心动过速、减少反射直立性心动过速。

高血压： β 受体阻断剂的降压机制尚未阐明，可能机制包括：通过竞争性拮抗外周（尤其是心脏）肾上腺素神经末梢部位的儿茶酚胺降低心输出量、通过中枢作用降低交感神经对外周的作用、抑制肾素活性。

心绞痛：美托洛尔可阻断儿茶酚胺诱导的心率增加、心肌收缩速度和程度增加以及血压升高，降低活动时的心脏需氧量，这有益于心绞痛的长期控制。

心肌梗死：尚不清楚美托洛尔对疑似或明确的心肌梗死患者作用的确切机制。

毒理研究

遗传毒性：美托洛尔Ames试验、体细胞染色体试验、体细胞间期细胞核异常试验、小鼠显性致死试验结果均为阴性。

生殖毒性：大鼠、兔给予酒石酸美托洛尔，分别自50 mg/kg、25 mg/kg剂量起可见胚胎和/或胎仔毒性，表现为各剂量组的着床前丢失增加、活胎数降低和/或存活新生幼仔减少。高剂量组可见母体毒性及宫内胚胎生长迟缓，相应的出生时体重较轻。小鼠、大鼠和兔经口给药的胚胎-胎仔发育毒性试验未见致畸作用，未见毒性反应剂量（NOAEL）分别为25、200、12.5 mg/kg，按体表面积折算，约分别相当于人口服酒石酸美托洛尔最大剂量（8 mg/kg/天）的0.3倍、4倍、0.5倍。大鼠经口给予酒石酸美托洛尔，自3.5 mg/kg剂量（按体表面积折算相当于人体剂量的0.1倍）起可见对精子发生的可逆不良作用，但在其他试验中未见对雄性大鼠生殖功能的影响。美托洛尔在相当于人体最大日用剂量（450 mg）的11倍剂量时（按体表面积折算），可引起大鼠着床后丢失增加和存活新生幼仔减少。妊娠小鼠分布试验显示美托洛尔可在胚胎体内暴露。

致癌性：CD-1小鼠连续21个月、大鼠连续两年经口给药，剂量分别高达750 mg/kg/天、800 mg/kg/天，未见具有统计学或生物学意义的肿瘤发生率增加。与给药相关的组织病理学改变为大鼠肺泡内泡沫巨噬细胞轻度局灶性聚集的发生率增加、胆管增生轻微增加。Swiss 白化小鼠连续21个月经口给药剂量达750 mg/kg/天，高剂量组可见雌性小鼠良性肺部肿瘤（小腺瘤）发生率增加，肺部及整体的恶性肿瘤或总肿瘤（包括良性和恶性）发生率未见增加。

【药代动力学】本品的生物利用度为40~50%。在服药后1~2小时达到最大的 β 受体阻滞作用。每日一次口服100mg后，对心率的作用在12小时后仍显著。美托洛尔主要在肝脏由CYP2D6代谢，三个主要的代谢物已被确定，均无具有临床意义的 β 受体阻滞作用。血浆半衰期为3~5小时。约5%的美托洛尔以原形由肾排泄，其余的均被代谢。

【贮藏】避光，密封保存。

【包装】药用铝箔和聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片包装：10片×1板/盒；10片×2板/盒；10片×3板/盒；10片×4板/盒；10片×5板/盒；10片×6板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH04812021

【批准文号】国药准字H20073972

【药品上市许可持有人】

企业名称：远大医药（中国）有限公司

注册地址：湖北省武汉市硚口区硚口路160号1幢23层1-6号

【生产企业】

企业名称：远大医药（中国）有限公司

生产地址：湖北省武汉市东西湖区金银湖生态园环湖中路11号

邮政编码：430040

业务咨询电话：027-83382851；400-990-9697；

投诉、不良反应电话、传真：027-83382826；

投诉、不良反应邮箱：ydyppg@grandpharma.cn

网址：http://www.grandpharma.cn