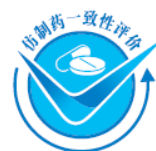


核准日期：2021 年 07 月 20 日
修改日期：2021 年 09 月 02 日
修改日期：2023 年 04 月 25 日
修改日期：2023 年 10 月 23 日
修改日期： 年 月 日



台源® 杰醇®

琥珀酸美托洛尔缓释片说明书

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：琥珀酸美托洛尔缓释片

英文名称：Metoprolol Succinate Sustained-Release Tablets

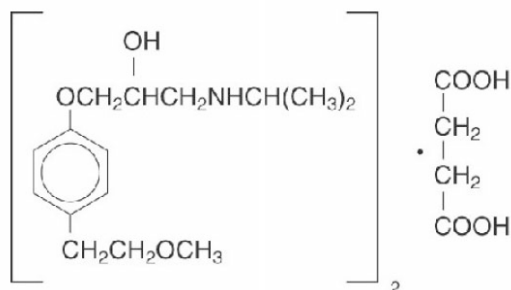
汉语拼音：Huposuan Meituoluo'er Huanshipian

【成份】

本品主要成份为琥珀酸美托洛尔。

化学名称：1-异丙氨基-3- [对-(2-甲氧乙基)苯氧基] -2-丙醇 *L*(+)-
琥珀酸盐

化学结构式：



分子式： $(C_{15}H_{25}NO_3)_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量：652.82

【性状】

本品为薄膜衣片。除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

高血压。心绞痛。伴有左心室收缩功能异常的症状稳定的慢性心力衰竭。

【规格】

以琥珀酸美托洛尔计：

- (1) 23.75 mg（相当于酒石酸美托洛尔 25 mg）
- (2) 47.5 mg（相当于酒石酸美托洛尔 50 mg）

【用法用量】

口服，一天一次，最好在早晨服用，可掰开服用，但不能咀嚼或压碎，服用时应该用至少半杯液体送服。同时摄入食物不影响其生物利用度。

剂量应个体化，以避免心动过缓的发生。

下列是有效的用药指导：

高血压

47.5-95mg，一日一次。服用 95mg 无效的患者可合用其他抗高血压药，最好是利尿剂和二氢吡啶类的钙拮抗剂，或者增加剂量。

心绞痛

95-190mg，一日一次。需要时可合用硝酸酯类药物或增加剂量。长期使用可以降低心绞痛发作次数，提高心肌耐受性。

在症状稳定的心力衰竭中，与血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂、也许还有洋地黄类药物联合治疗

患者患有稳定性慢性心力衰竭，至少在最近 6 周末发生过急性心

力衰竭，且至少在近 2 周末改变基本的治疗。

用 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭有时会引起暂时的症状恶化。在某些病例，可以继续治疗或减少用量，而在另一些病例，可能需要停止治疗。对于严重心力衰竭(NYHA IV)患者，只能由那些对心力衰竭治疗特别训练有素的医生决定是否开始用琥珀酸美托洛尔缓释片治疗。

心功能 II 级的稳定性心力衰竭患者的用量

治疗起始的二周内，推荐的起始用量为 23.75mg，一日一次。二周后，剂量可增至 47.5mg，一日一次。此后，每二周剂量可加倍。长期治疗的目标用量为 190mg，一日一次。

心功能 III —IV 级的稳定性心力衰竭患者的用量

推荐的起始用量为 11.875 mg (23.75 mg 片的半片)，一日一次。剂量应个体化，在增加剂量过程中应密切观察患者，因为某些患者的心力衰竭症状可能会加重。1~2 周后，剂量可加至 23.75mg，一日一次。再过二周后，剂量可增至 47.5mg，一日一次。对于那些能耐受更高剂量的患者，每二周可将剂量加倍，最大可至 190mg，一日一次。

对低血压和(或)心动过缓的患者，可能需要减少所合用药物量或减少本品的剂量。开始的低血压不一定意味着在长期治疗中患者不能耐受本品的用量，但必须在病情稳定后才能增加剂量。其他注意事项包括可能需要增加对肾功能的监测。

肾功能损害

肾功能对清除率无明显影响，因此肾功能损害患者无需调整剂量。

肝功能损害

对于肝损害的患者，起始接受美托洛尔治疗时，考虑使用比指定

适应症推荐剂量更低的剂量；逐渐增加剂量至达到最佳治疗状态，同时密切监测患者的不良事件。

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

【不良反应】

不良反应的发生率约为 10%，通常与剂量有关。美托洛尔的相关不良反应按照下列系统器官和发生频率分类。发生频率按照以下方式定义：十分常见 ($\geq 1/10$)，常见 ($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)，偶见 ($\geq 1/1000$ ， $< 1/100$)，罕见 ($\geq 1/10000$ ， $< 1/1000$)，十分罕见 ($< 1/10000$) 和未知（无法从现有数据估计）。

血液及淋巴系统疾病	
罕见	血小板减少症
精神病类	
偶见	抑郁，梦魇，睡眠障碍
罕见	记忆力损害，意识模糊，幻觉，神经质，焦虑
未知	注意力损害
中枢及周围神经系统	
十分常见	疲劳
常见	头晕，头痛
偶见	感觉异常
罕见	味觉改变
未知	肌肉疼痛性痉挛
眼器官	
罕见	视觉损害，干眼和/或刺激性眼病
未知	结膜炎样症状

耳及迷路类疾病	
罕见	耳鸣
心脏器官疾病	
常见	肢端发冷，心动过缓，心悸
偶见	心力衰竭暂时恶化，急性心肌梗死患者心源性休克
罕见	房室传导时间延长，心率失常，晕厥
未知	伴有严重外周血管疾病的患者中出现坏疽
呼吸系统	
常见	运动时呼吸短促
偶见	支气管哮喘或哮喘疾病的患者发生支气管痉挛
未知	鼻炎
胃肠系统	
常见	腹痛，恶心，呕吐，腹泻，便秘
未知	口干
肝胆系统	
罕见	转氨酶升高
未知	肝炎
皮肤及皮下组织	
偶见	皮肤超敏反应
罕见	银屑病加重，光敏反应，多汗，脱发
肌肉骨骼及结缔组织	
未知	关节痛
生殖系统及乳腺	
罕见	可逆性性功能异常
全身性疾病及给药部位 各种反应	

偶见	胸痛，水肿，体重增加
----	------------

【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 $<100\text{mmHg}$ 的怀疑急性心肌梗死的患者。心力衰竭适应症患者，如果其平卧位收缩压在多次测量时均低于 100mmHg ，在开始治疗前应对其是否适用本品进行重新评估。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】

使用 β 受体阻滞剂治疗的患者不应静脉给予维拉帕米。

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、伴代谢性酸中毒的各种急症，及合用洋地黄时，必须慎重。

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度和程度加重。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加重(很可能导致房室阻滞)。

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琥珀酸美托洛尔，应考虑合并使用 α 受体阻滞剂。

在严重的症状稳定性心力衰竭（心功能 NYHA IV）患者中，有关本品的有效性／安全性的临床对照研究资料有限，因此，这类患者的治疗只能由经验丰富且训练有素的医生来开始。

心力衰竭的临床研究通常剔除了那些伴有急性心肌梗死和不稳定型心绞痛的有症状心力衰竭患者，因此急性心肌梗死合并心力衰竭时，本品治疗的有效性／安全性资料仍然缺乏。本品禁用于症状不稳定的、失代偿的心力衰竭。

应避免突然停用琥珀酸美托洛尔缓释片治疗，突然停用可能会使慢性心力衰竭病情恶化、增加心肌梗死和猝死的危险，特别是高危病人。因此，本品应尽可能逐步撤药，整个撤药过程至少用二周时间，每次剂量减半，直至最后减至半片 23.75mg 片剂，停药前最后的剂量至少给 4 天。若出现症状，建议更缓慢地撤药。若手术前要停用本品，必须至少在 48 小时前停药，除非有特殊情况，如甲状腺毒症和嗜铬细胞瘤。

手术前应告知麻醉师患者已接受琥珀酸美托洛尔缓释片治疗。正在进行手术的患者，不推荐停用 β 受体阻滞剂治疗。对于非心脏手术的患者，应避免迅速开始应用高剂量美托洛尔，因为迅速应用高剂量美托洛尔治疗可能导致心动过缓、低血压和中风，包括可能引起具有

心血管风险因素患者死亡。

运动员慎用。

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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

目前尚未在孕妇中进行足够的良好对照的临床试验，而动物实验的研究结果并不是总是能预测人类的反应，所以除非明确获益大于风险，方可考虑在怀孕的过程中使用本品。

通常， β 受体阻滞剂会减少胎盘灌注，可引起生长迟缓、宫内死亡、流产及早产。因此在妊娠最后 3 个月以及分娩前后，使用 β 受体阻滞剂时应考虑到上述危险性。

哺乳期妇女

美托洛尔可进入乳汁，但在治疗剂量下不大可能会危及婴儿。

【儿童用药】 儿童使用本品的经验有限。

【老年用药】 无需调整剂量。

【药物相互作用】

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、普萘洛尔和吲哚洛尔合用的报道），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：在快速羟化代谢人群中，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（包括吲哚洛尔和普萘洛尔）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“快速羟化者”（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，也可能会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。

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。

若与西咪替丁、胍屈嗪、选择性的 5-羟色胺重摄取抑制剂（SSRI）如帕罗西汀、氟西汀和舍曲林合用，美托洛尔的血浆浓度会增加。

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。

【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。

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，洗胃前应先静脉给予阿托品（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，葡乳醛酸钙（9mg/ml）10~20ml。另一种替代方法是胰高血糖素 50~150μg/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

β受体阻滞剂抗高血压作用的机制尚未阐明，几种可能的作用机制为：在外周（尤其是心脏）肾上腺素能神经元位点发挥对儿茶酚胺的竞争性拮抗作用，降低心输出量；作用于中枢，减少外周交感神经兴奋；且抑制肾素活性。

β受体阻滞剂在心力衰竭中获益的确切机制尚未阐明。

毒理研究

遗传毒性

琥珀酸美托洛尔 Ames 试验结果为阴性。酒石酸美托洛尔小鼠显性致死试验、体细胞染色体试验、Ames 试验、微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

大鼠在人用剂量（200 mg/60 kg，按 mg/m² 折算）的 22 倍剂量下，未见酒石酸美托洛尔对生育力的影响；在上述剂量下，可见胚胎着床

后丢失率升高和新生胎仔存活率降低。妊娠小鼠经口给予酒石酸美托洛尔，可在胎仔中检测到药物暴露。

致癌性

大鼠经口给予酒石酸美托洛尔，剂量达 800 mg/kg/天（按 mg/m^2 折算，为人用剂量 200 mg/60 kg 的 41 倍），连续给药 2 年，未见自发性良性或恶性肿瘤发生率增加；与给药相关的组织病理学改变为肺泡中泡沫状巨噬细胞轻度灶性聚集发生率升高和胆管增生轻度增加。

Swiss 白化小鼠经口给予酒石酸美托洛尔，剂量达 750 mg/kg/天（按 mg/m^2 折算，为人用剂量 200 mg/60 kg 的 18 倍）连续 21 个月，可见雌性动物良性肺部肿瘤（小腺瘤）发生率增加；未见肺部恶性肿瘤或良性与恶性肿瘤总体发生率增加，其他肿瘤总体发生率或恶性肿瘤发生率未见增加。CD-1 小鼠重复经口给药 21 个月重复进行该试验，未见具有统计学或生物学意义的肿瘤发生率增加。

【药代动力学】

琥珀酸美托洛尔缓释片的血药浓度平稳，作用超过 24 小时。

琥珀酸美托洛尔缓释片口服后吸收完全，药物吸收发生在整个胃肠道，包括结肠。生物利用度为 30%~40%。美托洛尔在肝脏主要通过细胞色素 P450 2D6 被代谢，三个主要的代谢物已被确定，均无有临床意义的 β 受体阻滞作用。约 5% 的美托洛尔以原形由肾排泄，其余的均被代谢。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【包装】 23.75mg：铝塑泡罩包装。①14 片/板，1 板/盒。

②14 片/板，2 板/盒。

47.5mg：铝塑泡罩包装。①14 片/板，1 板/盒。

②14 片/板，2 板/盒。

③14 片/板，3 板/盒。

④14 片/板，4 板/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 国家药品监督管理局标准 YBH09232021

【批准文号】 ①23.75mg：国药准字 H20213592

②47.5mg：国药准字 H20213593

【药品上市许可持有人】

名 称：合肥合源药业有限公司

注册地址：安徽省合肥市甘泉路 358 号

邮政编码：230088

联系方式：0551-65368251 0551-65396630

传 真：0551-65396630

网 址：www.heyuanpharm.com

【生产企业】

企业名称：合肥合源药业有限公司

生产地址：安徽省合肥市甘泉路 358 号

邮政编码：230088

联系方式：0551-65368251 0551-65396630

传 真：0551-65396630

网 址： www.heyuanpharm.com

版本号:BC68-05