МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003717 - 110716
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Метопролол - КРКА

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Метопролол - КРКА

Международное непатентованное наименование: метопролол

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав

на 1 таблетку 25 мг/50 мг

Ядро:

Действующее вещество:

Метопролола сукцинат 23,75 мг/47,50 мг, эквивалентно метопролола тартрату 25,00 мг/50,00 мг

Вспомогательные вещества:

Кремния диоксид в форме сферических частиц 6,33 мг/12,66 мг, гипролоза 3,10 мг/6,21 мг, этилцеллюлоза 8,62 мг/17,23 мг, целлюлоза микрокристаллическая 49,77 мг/99,55 мг, натрия стеарилфумарат 0,93 мг/1,85 мг

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь[1] 2,00 мг/4,00 мг

[1] Пленкообразующая смесь: гипромеллоза 72,00 %, титана диоксид (Е171) 16,00 %, пропиленгликоль 5,00 %, тальк 7,00 %.

на 1 таблетку 100 мг/200 мг

Ядро:

Действующее вещество:

Метопролола сукцинат 95,00 мг/190,00 мг, эквивалентно метопролола тартрату 100,00 мг/200,00 мг

Вспомогательные вещества:

Кремния диоксид в форме сферических частиц 25,33 мг/50,67 мг, гипролоза 12,42 мг/24,83 мг, этилцеллюлоза 34,46 мг/68,92 мг, целлюлоза микрокристаллическая 199,09 мг/398,18 мг, натрия стеарилфумарат 3,70 мг/7,40 мг

Оболочка пленочная:

Пленкообразующая смесь[1] 8,00 мг/16,00 мг

[1] Пленкообразующая смесь: гипромеллоза 72,00 %, титана диоксид (Е171) 16,00 %, пропиленгликоль 5,00 %, тальк 7,00 %.

Описание

Таблетки 25 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и гравировками «С», «1» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета.

Таблетки 50 мг:

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и гравировками «С», «2» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета.

Таблетки 100 мг:

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и гравировками «С», «3» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета.

Таблетки 200 мг:

Капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с двух сторон и гравировками «С», «4» на одной стороне.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: бета 1 (β_1)-адреноблокатор селективный

Код АТХ: C07AB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Метопролол - КРКА – β_1-адреноблокатор, блокирующий β_1-адренорецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β_2-адренорецепторов.

Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста.

Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению артериального давления (АД), вызываемых резким выбросом катехоламинов.

В отличие от обычных таблетированных лекарственных форм селективных β_1-адреноблокаторов (включая метопролол тартрат), при применении препарата Метопролол - КРКА наблюдается постоянная концентрация препарата в плазме крови и обеспечивается устойчивый клинический эффект (блокада β_1-адренорецепторов) в течение более чем 24-х часов.

Вследствие отсутствия явных пиковых концентраций в плазме крови, клинически препарат Метопролол - КРКА характеризуется лучшей β_1-селективностью по сравнению с обычными таблетированными формами β_1-адреноблокаторов. Кроме того, в значительной степени уменьшается потенциальный риск побочных эффектов, наблюдаемых при пиковых концентрациях препарата в плазме крови, например, брадикардия и слабость в ногах при ходьбе.

Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно применять препарат Метопролол - КРКА в сочетании с β_2-адреномиметиками. При одновременном применении с β_2-адреномиметиками препарат Метопролол - КРКА в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую β_2-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные β-адреноблокаторы. Метопролол в меньшей степени, чем неселективные β-адреноблокаторы, влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние метопролола на реакцию сердечно-сосудистой системы в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными β-адреноблокаторами.

Применение препарата Метопролол - КРКА при артериальной гипертензии (АГ) приводит к значительному снижению АД в течение более чем 24-х часов, как в положении «лежа» и «стоя», так и при нагрузке. В начале терапии метопрололом отмечается увеличение сосудистого сопротивления. Однако при длительном применении возможно снижение АД вследствие уменьшения сосудистого сопротивления при неизменном сердечном выбросе.

В исследовании выживаемости при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

(II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (≤ 0,40) метопролол показал повышение выживаемости и снижение частоты госпитализаций. При длительном лечении пациенты достигали общего улучшения симптомов ХСН (по функциональным классам по классификации NYHA). Также терапия метопрололом показала увеличение ФВЛЖ, снижение конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка.

Качество жизни в период лечения метопрололом не ухудшается или улучшается. Улучшение качества жизни при лечении метопрололом наблюдали у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ).

Фармакокинетика

При контакте с жидкостью таблетки быстро распадаются, при этом происходит диспергирование действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. Скорость высвобождения действующего вещества зависит от кислотности среды. Длительность терапевтического эффекта после приема препарата Метопролол - КРКА в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, составляет более 24-х часов, при этом достигается постоянная скорость высвобождения действующего вещества в течение 20 часов. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет в среднем 3,5 часа.

Препарат Метопролол - КРКА полностью всасывается после приема внутрь. Системная биодоступность после приема внутрь однократной дозы составляет приблизительно 30-40 %.

Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени. Три основных метаболита метопролола не обнаруживали клинически значимого β-адреноблокирующего эффекта. Около 5 % принятой внутрь дозы препарата выводится почками в неизмененном виде, остальная часть препарата выводится в виде метаболитов. Связь с белками плазмы крови низкая (примерно 5-10 %).

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стенокардия.
- Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность (I-IV функциональный класс по классификации NYHA) с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности).

- Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда.
- Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах.
- Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией.
- Профилактика приступов мигрени.

Противопоказания

- Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени.
- Сердечная недостаточность в стадии декомпенсации.
- Постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на β-адренорецепторы.
- Клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла.
- Кардиогенный шок.
- Тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены.
- Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.).
- Препарат Метопролол - КРКА противопоказан пациентам с подозрением на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, с интервалом PQ на электрокардиограмме (ЭКГ) более 0,24 секунд или систолическим АД менее 100 мм рт. ст.
- Известная повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата Метопролол - КРКА или к другим β-адреноблокаторам.
- Пациентам, получающим β-адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) типа верапамила.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз,

миастения, феохромоцитома (с одновременным приемом альфа-адреноблокаторов), тиреотоксикоз, депрессия, псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), пациенты пожилого возраста, одновременное применение с сердечными гликозидами.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Как и большинство препаратов препарат Метопролол - КРКА не следует применять при беременности и в период грудного вскармливания, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка. Как и другие гипотензивные средства, β-адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например, брадикардию у плода, новорожденных или детей, находящихся на грудном вскармливании.

Количество метопролола, которое проникает в грудное молоко, и β-адреноблокирующее действие метопролола у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными.

Рекомендуется следить за появлением признаков блокады бета-адренергических рецепторов у грудных детей (в случае, если кормящая мать получает терапию препаратом).

Способ применения и дозы

Препарат Метопролол - КРКА предназначен для ежедневного приема 1 раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку препарата Метопролол - КРКА следует проглатывать, запивая жидкостью. Таблетки (или таблетки, разделенные пополам) не следует разжевывать или измельчать. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата.

При подборе дозы препарата Метопролол - КРКА необходимо избегать развития брадикардии.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 50-100 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 100 мг в сутки или добавить другое гипотензивное средство, предпочтительнее диуретик и БМКК дигидропиридинового ряда.

Стенокардия

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 100-200 мг 1 раз в сутки. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Стабильная симптоматическая ХСН с нарушением систолической функции левого желудочка

Пациенты должны находиться в стадии стабильной ХСН без эпизодов обострения в течение последних 6 недель и без изменений в основной терапии в течение последних 2-х недель.

Терапия ХСН β-адреноблокаторами иногда может привести к временному ухудшению симптоматической картины. В некоторых случаях возможно продолжение терапии или снижение дозы, в ряде случаев может возникнуть необходимость отмены препарата Метопролол - КРКА.

Стабильная ХСН, II функциональный класс по классификации NYHA

Рекомендуемая начальная доза препарата Метопролол - КРКА в первые 2 недели составляет 25 мг 1 раз в сутки. После 2-х недель терапии доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз в сутки и далее может удваиваться каждые 2 недели.

Поддерживающая доза препарата Метопролол - КРКА для длительного лечения составляет 200 мг 1 раз в сутки.

Стабильная ХСН, III-IV функциональный класс по классификации NYHA

Рекомендуемая начальная доза препарата Метопролол - КРКА в первые 2 недели составляет 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) 1 раз в сутки. Доза подбирается индивидуально. В период увеличения дозы пациент должен находиться под наблюдением, так как у некоторых пациентов симптомы сердечной недостаточности могут ухудшиться.

Через 1-2 недели доза препарата Метопролол - КРКА может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки. Затем через 2 недели терапии доза препарата Метопролол - КРКА может быть увеличена до 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 недели до достижения максимальной дозы препарата Метопролол - КРКА 200 мг 1 раз в сутки.

В случае развития артериальной гипотензии и/или брадикардии может понадобиться уменьшение сопутствующей терапии или снижение дозы препарата Метопролол - КРКА. Артериальная гипотензия, развившаяся в начале терапии, не обязательно указывает на то, что данная доза препарата Метопролол - КРКА не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако доза препарата Метопролол - КРКА не должна повышаться до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется. Может потребоваться контроль функции почек.

Нарушения сердечного ритма

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 100-200 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающее лечение после ИМ

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 200 мг 1 раз в сутки.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 100 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки.

Профилактика приступов мигрени

Рекомендуемая доза препарата Метопролол - КРКА составляет 100-200 мг 1 раз в сутки.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Учитывая низкую степень связи с белками плазмы крови коррекции дозы метопролола не требуется. Однако при тяжелом нарушении функции печени (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы препарата Метопролол - КРКА.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста.

Дети и подростки до 18 лет

Опыт применения метопролола у детей и подростков до 18 лет ограничен.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Метопролол хорошо переносится пациентами, побочные эффекты, в основном, являются легкими и обратимыми.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, ощущение сердцебиения;

нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым ИМ, отеки, боль в области сердца;

редко: другие нарушения проводимости, аритмии;

очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС):

очень часто: повышенная утомляемость;

часто: головокружение, головная боль;

нечасто: парестезия, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары;

редко: повышенная нервная возбудимость, тревога;

очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы:

часто: тошнота, боль в области живота, диарея, запор;

нечасто: рвота;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта, нарушения функции печени;

очень редко: гепатит.

Со стороны кожных покровов:

нечасто: кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение;

редко: выпадение волос;

очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза.

Со стороны дыхательной системы:

часто: одышка при физической нагрузке;

нечасто: бронхоспазм;

редко: ринит.

Со стороны органов чувств:

редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит;

очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

очень редко: артралгия.

Со стороны обмена веществ:

нечасто: увеличение массы тела.

Со стороны органов кроветворения:

очень редко: тромбоцитопения.

Прочие:

редко: импотенция/сексуальная дисфункция.

Передозировка

Токсичность: метопролол в дозе 7,5 г у взрослого вызывал интоксикацию с летальным исходом. У 5-ти летнего ребенка, принявшего 100 мг метопролола, после промывания желудка не отмечалось признаков интоксикации. Приём 450 мг метопролола подростком 12 лет привел к умеренной интоксикации. Приём 1,4 г и 2,5 г метопролола взрослыми вызывал умеренную и тяжелую интоксикацию, соответственно.

Симптомы: при передозировке препаратом Метопролол - КРКА наиболее серьёзными являются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление функции легких, брадикардия, AV блокада I-III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, угнетение дыхания, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезия, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагиальный спазм, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия, нарушение функции почек, транзиторный миастенический синдром. Сопутствующий прием этанола, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин-2 часа после приема препарата.

Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости промывание желудка.

ВАЖНО! Атропин (внутривенно в дозе 0,25-0,5 мг для взрослых пациентов, 10-20 мкг/кг массы тела для детей) должен быть назначен до промывания желудка (риск стимуляции блуждающего нерва). При необходимости следует обеспечить проходимость дыхательных путей (интубация) и адекватную вентиляцию лёгких, восполнить объём циркулирующей крови (ОЦК), провести инфузию 5 % раствора глюкозы, контролировать ЭКГ, внутривенно ввести атропин 1,0-2,0 мг (при необходимости повторяют введение, особенно в случае вагусных симптомов). В случае выраженного снижения АД показано инфузионное введение добутамина или допамина. Можно также внутривенно ввести глюкагон в дозе 50-150 мкг/кг массы тела с интервалом в 1 минуту (положительное инотропное и хронотропное действие на миокард). В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии адреналина (эпинефрина). При аритмии и удлинении желудочкового комплекса (QRS) на ЭКГ инфузионно вводят растворы натрия (хлорид или бикарбонат). Возможна имплантация искусственного водителя ритма. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в

течение нескольких часов. Для купирования бронхоспазма может применяться тербуталин (инъекционно или с помощью ингаляций). Проводится симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6, в связи с чем, препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать одновременного применения препарата Метопролол - КРКА со следующими лекарственными препаратами:

- *производные барбитуровой кислоты:* барбитураты (исследование проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола, вследствие индукции ферментов;
- *пропафенон:* при применении пропафенона у четырех пациентов, получавших лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2-5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Данное взаимодействие было подтверждено в ходе исследования на 8 добровольцах. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством изофермента CYP2D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами β-адреноблокатора, одновременное применение метопролола и пропафенона не представляется целесообразным;
- *верапамил:* комбинация β-адреноблокаторов (атенолол, пропранолол и пиндолол) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и β-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусового узла.

Комбинация препарата Метопролол - КРКА со следующими лекарственными препаратами может потребовать коррекции дозы:

- *амиодарон:* одновременное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный $T_{½}$ амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона;
- *антиаритмические средства I класса:* антиаритмические средства I класса и β-адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьёзным гемодинамическим побочным

эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением AV проводимости. Взаимодействие описано на примере дизопирамида;

- *нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):* НПВП ослабляют антигипертензивный эффект β-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отсутствие взаимодействия было отмечено в исследованиях с диклофенаком;
- *дифенгидрамин:* дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до α-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола;
- *дилтиазем:* дилтиазем и β-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV проводимость и функцию синусового узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии;
- *эпинефрин (адреналин):* сообщалось о 10 случаях выраженной АГ и брадикардии у пациентов, принимавших одновременно неселективные β-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и эпинефрин (адреналин). Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина одновременно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных β-адреноблокаторов;
- *фенилпропаноламин:* фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение диастолического АД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол, в основном, препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако β-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной АГ у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина;
- *хинидин:* хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90 % населения), вызывая, главным образом, значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление блокады β-адренорецепторов. Полагают, что подобное

взаимодействие характерно и для других β-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2D6;

- *клонидин:* гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при одновременном приёме β-адреноблокаторов. При одновременном применении в случае необходимости отмены клонидина прекращение приёма β-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина;
- *рифампицин:* рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие β-адреноблокаторы (глазные капли) или ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема β-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приёма β-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приёма внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Плазменная концентрация метопролола может повышаться при приеме циметидина или гидралазина.

Сердечные гликозиды при одновременном применении с β-адреноблокаторами могут увеличивать время AV проводимости и вызывать брадикардию.

Особые указания

Пациентам, принимающим β-адреноблокаторы, не следует вводить внутривенно БМКК типа верапамила.

Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ должна быть назначена сопутствующая терапия β_2-адреномиметиком. Необходимо назначать минимально эффективную дозу препарата Метопролол - КРКА, при этом может потребоваться увеличение дозы β_2-адреномиметика.

Не рекомендуется применять неселективные β-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов селективные β_1-адреноблокаторы следует применять с осторожностью.

При применении β_1-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных β-адреноблокаторов.

У пациентов с ХСН в стадии декомпенсации необходимо добиваться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом. Очень редко у пациентов с нарушением AV проводимости может наступать ухудшение проводимости (возможный исход –

AV блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата Метопролол - КРКА необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Препарат Метопролол - КРКА может усугублять течение имеющихся нарушений периферического кровообращения, в основном, вследствие снижения АД.

Следует проявлять осторожность при применении препарата Метопролол - КРКА пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, одновременном применении с сердечными гликозидами.

У пациентов, принимающих β-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Применение эпинефрина (адреналина) в терапевтических дозах не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта на фоне приема метопролола. Пациентам с феохромоцитомой одновременно с препаратом Метопролол - КРКА следует назначать альфа-адреноблокатор.

Резкая отмена β-адреноблокаторов опасна, особенно у пациентов группы высокого риска, в связи с чем ее следует избегать. При необходимости отмены препарата Метопролол - КРКА, ее следует производить постепенно, в течение, по крайней мере, 2-х недель с двухкратным снижением дозы препарата на каждом этапе до достижения конечной дозы 12,5 мг (½ таблетки по 25 мг), которую следует принимать как минимум 4 дня до полной отмены препарата. При появлении симптомов (например, усиление симптомов стенокардии, повышение АД) рекомендуется более медленный режим отмены препарата. Резкая отмена β-адреноблокатора может привести к утяжелению течения ХСН и повышению риска развития ИМ и внезапной смерти.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает препарат Метопролол - КРКА. Пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство, не рекомендуется прекращение терапии β-адреноблокаторами. Следует избегать применения высоких доз препарата Метопролол – КРКА без предварительного подбора его доз у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска, подвергающихся некардиологическим операциям, в связи с повышенным риском развития брадикардии, артериальной гипотензии и инсульта, в том числе с летальным исходом.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности у пациентов с тяжелой стабильной симптоматической ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) ограничены. Лечение таких пациентов должно проводиться врачами, обладающими специальными знаниями и опытом.

Пациенты с симптоматической ХСН в сочетании с острым ИМ или нестабильной стенокардией исключались из исследований, на основании которых определялись

показания к назначению. Эффективность и безопасность метопролола для данной группы пациентов не описана. Применение при нестабильной сердечной недостаточности в стадии декомпенсации противопоказано.

Влияние на способность выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (например, управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами)

При вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата Метопролол - КРКА может наблюдаться головокружение и усталость.

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг.

По 10, 14 или 15 таблеток в блистер из комбинированного материала ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 5, 6, 9, 10 блистеров (по 10 таблеток); по 2, 4, 6, 7 блистеров (по 14 таблеток); по 2, 4, 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

Представительство АО «КРКА, д.д., Ново место» в РФ / Организация, принимающая претензии потребителей:

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452