

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Metazero XR 23,75 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Metazero XR 47,5 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Metazero XR 95 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Metazero XR 190 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 23,75 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης που ισοδυναμούν με 25 mg τρυγικής μετοπρολόλης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 47,5 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης που ισοδυναμούν με 50 mg τρυγικής μετοπρολόλης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 95 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης που ισοδυναμούν με 100 mg τρυγικής μετοπρολόλης.

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης που ισοδυναμούν με 200 mg τρυγικής μετοπρολόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

23,75 mg: λευκά έως σχεδόν λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μία όψη του δισκίου (διάσταση 8,5 mm x 4,5 mm). Στη μία πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη C και στην άλλη πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη 1. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

47,5 mg: λευκά έως σχεδόν λευκά, ωοειδή, ελαφρώς αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μία όψη του δισκίου (διάσταση 10,5 mm x 5,5 mm). Στη μία πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη C και στην άλλη πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη 2. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

95 mg: λευκά έως σχεδόν λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή στη μία όψη του δισκίου (διάσταση 13 mm x 8 mm). Στη μία πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη C και στην άλλη πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη 3. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

190 mg: λευκά έως σχεδόν λευκά, αμφίκυρτα, σχήματος καψακίου επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με εγκοπή και στις δύο όψεις του δισκίου (διάσταση 19 mm x 8 mm). Στη μία όψη του δισκίου, στη μία πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη C και στην άλλη πλευρά της εγκοπής είναι χαραγμένη η ένδειξη 4. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

- Υπέρταση.
- Στηθάγχη.
- Καρδιακές αρρυθμίες, ιδίως συμπεριλαμβανομένων της υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, της μείωσης της κοιλιακής συχνότητας σε κολπική μαρμαρυγή και σε κοιλιακές έκτακτες συστολές.
- Λειτουργικές καρδιακές διαταραχές με αίσθημα παλμών.
- Πρόληψη καρδιακού θανάτου και νέου εμφράγματος μετά την οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου.
- Προφύλαξη από ημικρανία.
- Ελεγχόμενη χρόνια συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6-18 ετών

- Θεραπεία της υπέρτασης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Metazero XR λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση το πρωί.

Το δισκίο Metazero XR 23,75 mg μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις. Το δισκίο Metazero XR 47,5 mg, 95 mg, 190 mg μπορεί να διχοτομηθεί για διευκόλυνση της κατάποσης και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

Τα δισκία Metazero XR (ή τα διχοτομημένα μέρη τους) δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

Πρέπει να καταπίνονται μαζί με τουλάχιστον μισό ποτήρι κάποιου υγρού.

Η ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα.

Πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας σε εξατομικευμένη βάση για να αποφευχθεί η βραδυκαρδία. Τα ακόλουθα ισχύουν ως κατευθυντήρια γραμμή:

Υπέρταση:

47,5-95 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (50-100 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 95 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (100 mg τρυγικής μετοπρολόλης), η δόση θα μπορούσε να συνδυαστεί με άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα, κατά προτίμηση διουρητικά και ανταγωνιστές ασβεστίου τύπου διυδροπυριδίνης, ή να αυξηθεί στα 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Στηθάγχη:

95-190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (100-200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να συνδυαστεί με νιτρώδη.

Καρδιακές αρρυθμίες:

95-190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (100-200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Λειτουργικές καρδιακές διαταραχές με αίσθημα παλμών:

95 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (100 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα. Εάν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Προληπτική θεραπεία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου:

Ως δόση συντήρησης, 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) χορηγούνται μία φορά την ημέρα.

Προφύλαξη από ημικρανία:

95-190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (100-200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Συμπληρωματική θεραπεία στη θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ, διουρητικά και πιθανώς δακτυλίτιδα σε ελεγχόμενη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια:

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ελεγχόμενη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς οξεία ανεπάρκεια κατά τις τελευταίες 6 εβδομάδες και μία ουσιαστικά αμετάβλητη θεραπεία υποβάθρου κατά τις τελευταίες 2 εβδομάδες.

Η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας με β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσει μερικές φορές μία παροδική παρόξυνση της εικόνας των συμπτωμάτων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατόν να συνεχιστεί η θεραπεία ή να μειωθεί η δόση, και σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να είναι απαραίτητο να διακοπεί η θεραπεία. Η έναρξη της θεραπείας με Metazero XR σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA IV) πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρούς με ειδική εκπαίδευση στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία σε ασθενείς με ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, λειτουργικής κατηγορίας II:

Μία συνιστώμενη αρχική δοσολογία για τις πρώτες δύο εβδομάδες είναι 23,75 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (25 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Μετά από δύο εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 47,5 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (50 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα, και στη συνέχεια μπορεί να διπλασιάζεται κάθε δεύτερη εβδομάδα, και η δόση-στόχος για μακροχρόνια θεραπεία είναι 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα.

Δοσολογία σε ασθενείς με ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, λειτουργικών κατηγοριών III-IV:

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 11,88 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (12,5 mg τρυγικής μετοπρολόλης) (μισό δισκίο 23,75 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης/25 mg τρυγικής μετοπρολόλης) χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε εξατομικευμένη βάση, και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της αύξησης της δοσολογίας καθώς μπορεί να επιδεινωθούν τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας σε ορισμένους ασθενείς. Μετά από 1-2 εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 23,75 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (25 mg τρυγικής μετοπρολόλης) χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Στη συνέχεια, μετά από δύο ακόμα εβδομάδες, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 47,5 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (50 mg τρυγικής μετοπρολόλης) χορηγούμενη μία φορά την ημέρα. Σε εκείνους τους ασθενείς που ανέχονται υψηλότερη δόση, η δοσολογία μπορεί να διπλασιάζεται κάθε δεύτερη εβδομάδα έως και τη μέγιστη δόση των 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) την ημέρα.

Σε περίπτωση υπότασης και/ή βραδυκαρδίας, μπορεί να χρειαστεί μείωση των συγχρησιμοποιούμενων φαρμάκων ή μείωση της δόσης του Metazero XR. Αρχική υπόταση δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η δόση του Metazero XR δεν μπορεί να είναι ανεκτή σε χρόνια θεραπεία, αλλά η δόση δεν πρέπει να αυξηθεί μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάσταση, και μπορεί να απαιτηθεί, μεταξύ άλλων, αυξημένος έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ο ρυθμός αποβολής επηρεάζεται σε ασήμαντο βαθμό από τη νεφρική λειτουργία, και κατά συνέπεια δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στην επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνήθως το Metazero XR χορηγείται στην ίδια δόση σε ασθενείς που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος όπως και σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Μείωση της δόσης πρέπει να εξετάζεται, μόνο όταν υπάρχουν σημεία πολύ σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση αναστόμωσης).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Metazero XR στη θεραπεία παιδιών και εφήβων για άλλες

ενδείξεις εκτός της υπέρτασης δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε υπέρτασικούς ασθενείς ηλικίας ≥ 6 ετών είναι 0,48 mg/kg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (0,5 mg/kg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα. Η τελική δόση που χορηγείται σε χιλιοστόγραμμα πρέπει να είναι η πλησιέστερη προσέγγιση της υπολογισθείσας δόσης σε mg/kg. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 0,48 mg/kg ηλεκτρικής μετοπρολόλης, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 0,95 mg/kg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (1,0 mg/kg τρυγικής μετοπρολόλης), χωρίς να υπερβεί τα 47,5 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (50 mg τρυγικής μετοπρολόλης). Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε 0,95 mg/kg ηλεκτρικής μετοπρολόλης, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως τη μέγιστη ημερήσια δόση των 1,9 mg/kg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (2,0 mg/kg τρυγικής μετοπρολόλης). Δόσεις άνω των 190 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (200 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μία φορά την ημέρα δεν έχουν μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σχετικά με τη χρήση σε παιδιά ηλικίας < 6 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Συνεπώς, η ηλεκτρική μετοπρολόλη δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, σε άλλους β-αποκλειστές ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς με ασταθή, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (πνευμονικό οίδημα, υποαιμάτωση ή υπόταση) και ασθενείς υπό συνεχή ή διαλείπουσα θεραπεία με θετικά ινότροπα φάρμακα που δρουν ως αγωνιστές των β-υποδοχέων.
- Συμπτωματική βραδυκαρδία ή υπόταση. Η μετοπρολόλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υποψία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακή συχνότητα < 45 παλμούς/λεπτό, διάστημα PQ $> 0,24$ δευτερόλεπτα ή συστολική αρτηριακή πίεση < 100 mmHg.
- Για την ένδειξη της καρδιακής ανεπάρκειας, οι ασθενείς με επαναλαμβανόμενη αρτηριακή πίεση σε ύπτια θέση μικρότερη των 100 mmHg πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου πριν την έναρξη της θεραπείας.
- Καρδιογενής καταπληξία.
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου και τρίτου βαθμού.
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει μόνιμος βηματοδότης).
- Σοβαρή περιφερική αρτηριακή νόσος με απειλή γάγγραινας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση βεραπαμίλης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με β-αποκλειστές.

Η μετοπρολόλη μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα των περιφερικών αρτηριακών κυκλοφορικών διαταραχών π.χ. τη διαλείπουσα χωλότητα, τα συμπτώματα της σοβαρά επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας, των σοβαρών οξέων καταστάσεων με μεταβολική οξέωση και της ταυτόχρονης θεραπείας με δακτυλίτιδα.

Σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal η συχνότητα και η έκταση των επεισοδίων στηθάγχης μπορεί να αυξηθεί λόγω της διαμεσολαβούμενης από τους α-υποδοχείς σύσπασης των στεφανιαίων αγγείων. Για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές σε αυτούς τους ασθενείς. Οι εκλεκτικοί αποκλειστές των β_1 -υποδοχέων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Σε βρογχικό άσθμα ή σε άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα επαρκής βρογχοδιασταλτική θεραπεία. Μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί η δόση των β_2 -διεγερτών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Metazero XR ο κίνδυνος να επηρεαστεί ο μεταβολισμός των υδατανθράκων ή να συγκαλυφθεί υπογλυκαιμία είναι μικρότερος από ότι με τους μη εκλεκτικούς β-αποκλειστές.

Πολύ σπάνια, μπορεί να επιδεινωθεί μία προϋπάρχουσα διαταραχή κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μέτριου βαθμού (πιθανώς οδηγώντας σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό).

Η θεραπεία με β-αποκλειστές μπορεί να επιδεινώσει τη θεραπεία μιας αναφυλακτικής αντίδρασης. Η θεραπεία με αδρεναλίνη σε κανονική δόση δεν δίνει πάντοτε το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Εάν το Metazero XR χορηγηθεί σε ασθενή με φαιοχρωμοκύττωμα, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της θεραπείας με α-αποκλειστή.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα/την ασφάλεια από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε σοβαρή ελεγχόμενη συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία IV) είναι περιορισμένα. Συνεπώς η θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς αυτούς πρέπει να ξεκινά μόνο από γιατρούς που διαθέτουν ειδική εμπειρία και εκπαίδευση στον τομέα αυτό (βλ. παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια σε συσχέτισμό με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη εξαιρέθηκαν από τη μελέτη στην οποία έχει βασιστεί η ένδειξη για την καρδιακή ανεπάρκεια. Κατά συνέπεια, η αποτελεσματικότητα/ασφάλεια για τη θεραπεία του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συσχέτισμό με αυτές τις καταστάσεις δεν έχει τεκμηριωθεί. Η χρήση σε ασταθή, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η αιφνίδια απόσυρση του β-αποκλεισμού, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μπορεί να είναι επικίνδυνη και μπορεί να επιδεινώσει τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια καθώς επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο. Συνεπώς, οποιαδήποτε απόσυρση του Metazero XR πρέπει, εάν είναι δυνατόν, να γίνεται σταδιακά σε διάστημα τουλάχιστον δύο εβδομάδων με τη δόση να μειώνεται στο μισό σε κάθε βήμα, μέχρι την τελευταία δόση όπου ένα δισκίο 23,75 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης (25 mg τρυγικής μετοπρολόλης) μειώνεται σε μισό δισκίο. Η τελική δόση πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον τέσσερις ημέρες πριν από τη διακοπή. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα, συνιστάται βραδύτερος ρυθμός απόσυρσης.

Πριν από χειρουργική επέμβαση ο αναισθησιολόγος πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής λαμβάνει Metazero XR. Δεν συνιστάται να διακόπτεται η θεραπεία με β-αποκλειστή σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Αιφνίδια έναρξη υψηλής δόσης μετοπρολόλης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μη καρδιολογική χειρουργική επέμβαση πρέπει να αποφεύγεται, καθώς έχει συσχετισθεί με βραδυκαρδία, υπόταση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μετοπρολόλη είναι ένα υπόστρωμα του CYP2D6. Τα φάρμακα που αναστέλλουν το CYP2D6 μπορεί να επιδράσουν στη συγκέντρωση της μετοπρολόλης στο πλάσμα. Παραδείγματα φαρμάκων που αναστέλλουν το CYP2D6 είναι η κινιδίνη, η τερμινναφίνη, η παροξετίνη, η φλουοξετίνη, η σερτραλίνη, η σελεκοξίμπη, η προπαφαινόνη και η διφαινυδραμίνη. Όταν ξεκινήσει θεραπεία με αυτά τα φάρμακα μπορεί να χρειαστεί να μειωθεί η δόση του Metazero XR στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Metazero XR.

Οι ακόλουθοι συνδυασμοί με το Metazero XR πρέπει να αποφεύγονται:

Παράγωγα βαρβιτουρικού οξέος: Τα βαρβιτουρικά (έχει γίνει διερεύνηση για τη φαινοβαρβιτάλη) προάγουν το μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω ενζυμικής επαγωγής.

Προπαφαινόνη: Μετά από χορήγηση προπαφαινόνης σε τέσσερις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μετοπρολόλη, οι συγκεντρώσεις της μετοπρολόλης στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά 2-5 φορές και δύο ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν τυπικές της μετοπρολόλης. Η αλληλεπίδραση

επιβεβαιώθηκε σε οκτώ υγιείς εθελοντές. Η αλληλεπίδραση πιθανώς εξηγείται από το γεγονός ότι η προπραφαίννη, παρομοίως με την κινιδίνη, αναστέλλει το μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του κυτοχρώματος P450 2D6. Η διαχείριση του συνδυασμού είναι πιθανώς δύσκολη καθώς η προπραφαίννη έχει επίσης ιδιότητες αποκλεισμού των β-υποδοχέων.

Βεραπαμίλη: Σε συνδυασμό με φάρμακα που αποκλείουν τους β-υποδοχείς (έχει περιγραφεί για την ατενολόλη, την προπρανολόλη και την πινδολόλη) η βεραπαμίλη μπορεί να προκαλέσει βραδυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η βεραπαμίλη και οι β-αποκλειστές έχουν αθροιστικές ανασταλτικές επιδράσεις στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στη λειτουργία του φλεβοκόμβου.

Οι ακόλουθοι συνδυασμοί με το Metazero XR μπορεί να απαιτήσουν τροποποίηση στη δοσολογία του φαρμάκου:

Αμιωδαρόνη: Η αναφορά ενός περιστατικού υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αμιωδαρόνη μπορεί να εμφανίσουν εκσεσημασμένη φλεβοκομβική βραδυκαρδία όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με μετοπρολόλη. Η αμιωδαρόνη έχει εξαιρετικά μεγάλη ημιπερίοδο ζωής (περίπου 50 ημέρες), γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι μπορούν να συμβούν αλληλεπιδράσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την απόσυρση του φαρμάκου.

Αντιαρρυθμικά, κατηγορίας I: Τα αντιαρρυθμικά κατηγορίας I και τα φάρμακα που αποκλείουν τους β-υποδοχείς έχουν αθροιστικές αρνητικές ινότροπες επιδράσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές αιμοδυναμικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με διαταραχή στη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ο συνδυασμός πρέπει επίσης να αποφεύγεται στο «σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου» και σε παθολογική κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Η αλληλεπίδραση έχει καταγραφεί πληρέστερα για τη δισοπυραμίδη.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη/αντιρρευματικά φάρμακα: Έχει καταδειχθεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα εξουδετερώνουν την αντιυπερτασική επίδραση των φαρμάκων που αποκλείουν τους β-υποδοχείς. Έχει μελετηθεί, κυρίως, η ινδομεθακίνη. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανώς δεν εμφανίζεται με τη σουλινδάκη. Έχει διεξαχθεί μία αρνητική μελέτη αλληλεπίδρασης με τη δικλοφενάκη.

Γλυκοσίδες δακτυλίτιδας: Οι γλυκοσίδες δακτυλίτιδας σε συνδυασμό με β-αποκλειστές, μπορεί να αυξήσουν το χρόνο της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας και ενδεχομένως να προκαλέσουν βραδυκαρδία.

Διφαινυδραμίνη: Η διφαινυδραμίνη μειώνει (κατά 2,5 φορές) την κάθαρση της μετοπρολόλης σε άλφα-υδροξυμετοπρολόλη μέσω του CYP 2D6 σε άτομα που εμφανίζουν ταχεία υδροξυλίωση. Οι επιδράσεις της μετοπρολόλης ενισχύονται.

Διλτιαζέμη: Η διλτιαζέμη και οι αποκλειστές των β-υποδοχέων έχουν αθροιστικές ανασταλτικές επιδράσεις στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα και στη λειτουργία του φλεβοκόμβου. Έχει παρατηρηθεί εκσεσημασμένη βραδυκαρδία (αναφορές περιστατικών) κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνδυασμού με διλτιαζέμη.

Επινεφρίνη: Υπάρχουν περίπου δέκα αναφορές για ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μη εκλεκτικούς αποκλειστές των β-υποδοχέων (συμπεριλαμβανομένων της πινδολόλης και της προπρανολόλης) οι οποίοι εμφάνισαν εκσεσημασμένη υπέρταση και βραδυκαρδία μετά τη χορήγηση επινεφρίνης (αδρεναλίνης). Αυτές οι κλινικές παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε υγιείς εθελοντές. Έχει επίσης υποδηλωθεί ότι η επινεφρίνη (αδρεναλίνη) σε τοπικά αναισθητικά μπορεί να προκαλέσει αυτές τις αντιδράσεις σε ενδοαγγειακή χορήγηση. Ο κίνδυνος είναι πιθανώς μικρότερος με καρδιοεκλεκτικούς αποκλειστές των β-υποδοχέων.

Φαινυλοπροπανολαμίνη: Η φαινυλοπροπανολαμίνη (νορεφεδρίνη) σε εφάπαξ δόσεις των 50 mg μπορεί να αυξήσει τη διαστολική αρτηριακή πίεση σε παθολογικές τιμές σε υγιείς εθελοντές. Η προπρανολόλη γενικά αντισταθμίζει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης που επάγεται από τη

φαινυλοπροπανολαμίνη. Ωστόσο, οι αποκλειστές των β-υποδοχέων μπορεί να προκαλέσουν παράδοξες υπερτασικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις φαινυλοπροπανολαμίνης. Έχουν περιγραφεί υπερτασικές κρίσεις σε μια δύο περιπτώσεις κατά τη διάρκεια θεραπείας μόνο με φαινυλοπροπανολαμίνη.

Κινιδίνη: Η κινιδίνη αναστέλλει το μεταβολισμό της μετοπρολόλης σε άτομα που εμφανίζουν ταχεία υδροξυλίωση (περισσότερο από 90% στη Σουηδία) με σημαντικά αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα και αυξημένο β-αποκλεισμό ως αποτέλεσμα. Αντίστοιχη αλληλεπίδραση θα μπορούσε να συμβεί με άλλους β-αποκλειστές που μεταβολίζονται από το ίδιο ένζυμο (κυτόχρωμα P450 2D6).

Κλονιδίνη: Η υπερτασική αντίδραση που εμφανίζεται όταν αποσύρεται απότομα η κλονιδίνη μπορεί να ενισχυθεί από τους β-αποκλειστές. Εάν πρόκειται να διακοπεί η ταυτόχρονη θεραπεία με κλονιδίνη, η αγωγή με τον β-αποκλειστή πρέπει να αποσυρθεί αρκετές μέρες πριν από την κλονιδίνη.

Ριφαμπικίνη: Η ριφαμπικίνη μπορεί να επάγει το μεταβολισμό της μετοπρολόλης οδηγώντας σε μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλους β-αποκλειστές (π.χ. οφθαλμικές σταγόνες) ή με αναστολείς ΜΑΟ πρέπει να παραμένουν υπό στενή παρακολούθηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αποκλειστές των β-υποδοχέων, τα εισπνεόμενα αναισθητικά ενισχύουν την καρδιοκατασταλτική επίδραση. Οι δοσολογίες των από στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές. Η συγκέντρωση της μετοπρολόλης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί όταν χορηγείται ταυτόχρονα με σιμετιδίνη ή υδραλαζίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Metazero XR πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού μόνο όταν η χρήση του θεωρείται απαραίτητη. Γενικά, οι β-αποκλειστές μειώνουν την αιμάτωση του πλακούντα, γεγονός το οποίο έχει συσχετισθεί με επιβράδυνση της ανάπτυξης, ενδομήτριο θάνατο, αποβολή και πρόωρο τοκετό. Συνεπώς συνιστάται να γίνεται κατάλληλη παρακολούθηση της μητέρας και του εμβρύου σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με μετοπρολόλη. Οι αποκλειστές των β-υποδοχέων μπορεί να προκαλέσουν βραδυκαρδία στο έμβρυο και στο νεογνό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη εάν τα φάρμακα αυτά συνταγογραφηθούν κατά το τελευταίο τρίμηνο και σε σχέση με τον τοκετό.

Το Metazero XR πρέπει να αποσύρεται σταδιακά 48-72 ώρες πριν από τον προγραμματισμένο τοκετό. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, το νεογνό πρέπει να παρακολουθείται για 48-72 ώρες μετά τον τοκετό για σημεία και συμπτώματα β-αποκλεισμού (π.χ. καρδιακές και πνευμονικές επιπλοκές).

Θηλασμός

Η μετοπρολόλη συγκεντρώνεται στο ανθρώπινο γάλα σε ποσότητα που αντιστοιχεί περίπου στο τριπλάσιο της ποσότητας που ανευρίσκεται στο πλάσμα της μητέρας. Ο κίνδυνος για επιβλαβείς αντιδράσεις στο παιδί που θηλάζει φαίνεται να είναι χαμηλός στις θεραπευτικές δόσεις του φαρμάκου. Ωστόσο το παιδί που θηλάζει πρέπει να παρακολουθείται για σημεία β-αποκλεισμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καθώς μπορεί να εμφανιστεί ζάλη και κόπωση κατά τη θεραπεία με Metazero XR, αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν απαιτείται απόλυτη προσοχή, π.χ. κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται σε περίπου 10% των ασθενών και είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη μετοπρολόλη παρουσιάζονται κατωτέρω με βάση την κατηγορία οργανικού συστήματος και τη συχνότητα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με τη συνθήκη MedDRA.

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)
- Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
- Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)
- Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				θρομβοπενία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, εφιάλτες, διαταραχές ύπνου	επηρεασμένη μνήμη, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, νευρική κατάσταση, άγχος		μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κόπωση	ζάλη, κεφαλαλγία	παραισθησία	διαταραχές γεύσης		μυϊκές κράμπες
Οφθαλμικές διαταραχές				οπτικές διαταραχές, ξηροφθαλμία και/ή ερεθισμός των οφθαλμών		συμπτώματα ομοιάζοντα με επιπεφυκίτιδα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου				εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		περιφερική ψυχρότητα των άκρων, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών	παροδική επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιογενής καταπληξία σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	παρατεταμένος χρόνος κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, καρδιακές αρρυθμίες		γάγγραινα σε ασθενείς με σοβαρές περιφερικές αγγειακές διαταραχές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας	βρογχόσπασμος σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή ασθματικά προβλήματα			ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού		ναυτία, κοιλιακό				ξηροστομία

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
		άλγος, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα				
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				αυξημένες τρανσαμινάσες		ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο δέρμα	επιδεινωθείσα ψωρίαση, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, υπεριδρωσία, τριχόπτωση		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού						αρθραλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού				αναστρέψιμη δυσλειτουργία της γενετήσιας ορμής		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			θωρακικό άλγος, οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους			

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Τοξικότητα

Τα 7,5 g σε ενήλικα προκάλεσαν θανατηφόρο δηλητηρίαση. Τα 100 mg σε παιδί ηλικίας 5 ετών δεν προκάλεσαν συμπτώματα μετά από πλύση στομάχου. Τα 450 mg σε παιδί ηλικίας 12 ετών και τα 1,4 g σε ενήλικα προκάλεσαν μέτρια δηλητηρίαση, τα 2,5 g σε ενήλικα προκάλεσαν σοβαρή δηλητηρίαση, και τα 7,5 g σε ενήλικα προκάλεσαν πολύ σοβαρή δηλητηρίαση.

Συμπτώματα

Τα καρδιαγγειακά συμπτώματα είναι τα πιο σημαντικά, αλλά σε μερικές περιπτώσεις, ειδικά σε παιδιά και εφήβους, μπορεί να υπερισχύσουν συμπτώματα από το ΚΝΣ και αναπνευστική καταστολή: Βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός I-III, παράταση του διαστήματος QT (εξαιρετικές περιπτώσεις), ασυστολία, υπόταση, πτώχη περιφερική αιμάτωση, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής καταπληξία, αναπνευστική καταστολή, άπνοια. Άλλα: Κόπωση, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, ελαφρύς τρόμος, κράμπες, εφίδρωση, παραισθησία, βρογχόσπασμος, ναυτία, έμετος, πιθανώς σπασμός οισοφάγου, υπογλυκαιμία (ιδίως σε παιδιά) ή υπεργλυκαιμία, υπερκαλιαιμία, επίδραση στους νεφρούς και παροδικό μυασθενικό σύνδρομο. Ταυτόχρονη λήψη οινοπνευματωδών,

αντιυπερτασικών, κινιδίνης ή βαρβιτουρικών μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενή. Τα πρώτα σημεία υπερδοσολογίας μπορεί να εμφανιστούν 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά τη λήψη.

Αντιμετώπιση

Η φροντίδα πρέπει να παρέχεται σε μονάδα που διαθέτει κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, παρακολούθηση και επίβλεψη.

Εάν αιτιολογείται, μπορεί να γίνει πλύση στομάχου και/ή χορήγηση ενεργού άνθρακα.

Για την αντιμετώπιση της βραδυκαρδίας και των διαταραχών αγωγιμότητας μπορεί να χρησιμοποιηθούν ατροπίνη, φάρμακα που διεγείρουν την παραγωγή επινεφρίνης ή βηματοδότης.

Η υπόταση, η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και η καταπληξία πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλη αύξηση του όγκου του αίματος, χορήγηση γλυκαγόνης (εάν είναι απαραίτητο ακολουθούμενη από ενδοφλέβια έγχυση γλυκαγόνης), ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων που διεγείρουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς όπως η δοβουταμίνη, με την προσθήκη αγωνιστών των α_1 -υποδοχέων σε αγγειοδιαστολή. Μπορεί να εξεταστεί επίσης το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χρήσης Ca^{2+} . Η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός πρέπει να εφαρμόζονται με πολύ ευρεία ένδειξη. Ο βηματοδότης είναι προαιρετικός. Σε κυκλοφορική ανακοπή που σχετίζεται με υπερδοσολογία μπορεί να απαιτηθούν ενέργειες ανάνηψης για αρκετές ώρες.

Ο βρογχόσπασμος συνήθως μπορεί να αναστραφεί με βρογχοδιασταλτικά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: β -αποκλειστές, εκλεκτικοί, κωδικός ATC: C07AB02.

Η μετοπρολόλη είναι ένας εκλεκτικός αποκλειστής β_1 -υποδοχέων, δηλαδή η μετοπρολόλη επηρεάζει τους β_1 -υποδοχείς της καρδιάς σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές που χρειάζονται για να επηρεάσει τους β_2 -υποδοχείς στα περιφερικά αγγεία και στους βρόγχους. Η εκλεκτικότητα της μετοπρολόλης είναι δόσοεξαρτώμενη, ωστόσο, καθώς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την ίδια δόση όταν χορηγείται ως συνήθη δισκία, επιτυγχάνεται υψηλότερος βαθμός εκλεκτικότητας για τους β_1 -υποδοχείς με τη φαρμακοτεχνική μορφή της παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Η μετοπρολόλη δεν έχει διεγερτική επίδραση στους β -υποδοχείς και έχει ελάχιστη διεγερτική επίδραση στις μεμβράνες. Οι αποκλειστές των β -υποδοχέων έχουν αρνητική ινότροπο και χρονότροπο δράση.

Η θεραπεία με μετοπρολόλη μειώνει την επίδραση των κατεχολαμινών σε συσχετισμό με σωματική και ψυχική καταπόνηση και μειώνει την καρδιακή συχνότητα, την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Σε στρεσογόνες καταστάσεις με αυξημένη αποδέσμευση αδρεναλίνης από τα επινεφρίδια, η μετοπρολόλη δεν εμποδίζει τη φυσιολογική αγγειακή διάταση. Σε θεραπευτικές δόσεις, η μετοπρολόλη έχει μικρότερη συσταλτική επίδραση στους βρογχικούς μύες από τους μη εκλεκτικούς β -αποκλειστές. Αυτή η ιδιότητα διευκολύνει τη θεραπεία των ασθενών με βρογχικό άσθμα ή άλλες εκσεσημασμένες αποφρακτικές παθήσεις των πνευμόνων με μετοπρολόλη σε συνδυασμό με διεγέρτες των β_2 -υποδοχέων. Η μετοπρολόλη επηρεάζει την απελευθέρωση της ινσουλίνης και το μεταβολισμό των υδατανθράκων σε μικρότερο βαθμό από τους μη εκλεκτικούς β -αποκλειστές και συνεπώς μπορεί να χορηγηθεί επίσης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Η καρδιαγγειακή αντίδραση στην υπογλυκαιμία, π.χ. ταχυκαρδία, επηρεάζεται λιγότερο από τη μετοπρολόλη και η επαναφορά των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα σε φυσιολογικό επίπεδο είναι ταχύτερη από ότι με τους μη εκλεκτικούς αποκλειστές των β -υποδοχέων.

Στην υπέρταση, η μετοπρολόλη μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση για περισσότερο από 24 ώρες τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια της άσκησης. Σε θεραπεία με μετοπρολόλη παρατηρείται αρχικά μία αύξηση στην περιφερική αγγειακή αντίσταση. Σε μακροχρόνια θεραπεία, ωστόσο, η μείωση της αρτηριακής πίεσης που επιτυγχάνεται μπορεί να

οφείλεται στη μειωμένη περιφερική αγγειακή αντίσταση και την αμετάβλητη καρδιακή παροχή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 144 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 έως 16 ετών) με κυρίως ιδιοπαθή υπέρταση, καταδείχθηκε σε μία μελέτη 4 εβδομάδων ότι η μετοπρολόλη μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 5,2 mmHg με δόση 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg με δόση 1,0 mg/kg ($p=0,027$) και 6,3 mmHg με δόση 2,0 mg/kg ($p=0,049$) με το μέγιστο των 200 mg/ημέρα σε σύγκριση με 1,9 mmHg για το εικονικό φάρμακο. Για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, η μείωση ήταν 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) και 2,1 mmHg, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν εμφανείς διαφορές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης με βάση την ηλικία, το στάδιο κατά Tanner, ή τη φυλή.

Η μετοπρολόλη μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών θανάτων σε άνδρες με μέτρια/σοβαρή υπέρταση. Δεν διαταράσσει την ισορροπία των ηλεκτρολυτών.

Επίδραση σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Στη MERIT-HF, μία μελέτη επιβίωσης που συμπεριέλαβε 3991 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV) και μειωμένο κλάσμα εξώθησης ($\leq 0,40$), καταδείχθηκε ότι η μετοπρολόλη αύξησε την επιβίωση και μείωσε τον αριθμό των νοσηλείων. Σε μακροχρόνια θεραπεία οι ασθενείς εμφανίζουν μία γενική βελτίωση των συμπτωμάτων [κατηγορία κατά New York Heart Association και βαθμολογία στην κλίμακα Συνολικής Αξιολόγησης Θεραπείας (Overall Treatment Evaluation)].

Επιπρόσθετα, έχει καταδειχθεί ότι η θεραπεία με μετοπρολόλη αυξάνει το κλάσμα εξώθησης και μειώνει τον τελοσυστολικό όγκο και τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστερής κοιλίας.

Σε ταχυαρρυθμίες παρεμποδίζεται η επίδραση της αυξημένης συμπαθητικολυτικής δράσης και αυτό οδηγεί σε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα κυρίως μέσω του μειωμένου αυτοματισμού των βηματοδοτικών κυττάρων, αλλά και μέσω του παρατεταμένου χρόνου υπερκοιλιακής αγωγιμότητας. Η μετοπρολόλη μειώνει τον κίνδυνο για νέο έμφραγμα και καρδιακό θάνατο, ιδίως για αιφνίδιο θάνατο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Metazero XR αποτελούνται από μικροενκαψακωμένα σφαιρίδια ηλεκτρικής μετοπρολόλης, και κάθε σφαιρίδιο αποτελεί μία ξεχωριστή μονάδα δεξαμενής του φαρμάκου. Κάθε σφαιρίδιο είναι επικαλυμμένο με μία πολυμερική μεμβράνη, η οποία ελέγχει το ρυθμό αποδέσμευσης του φαρμάκου. Το δισκίο αποσυντίθεται ταχέως όταν έρθει σε επαφή με υγρό ενώ τα σφαιρίδια διασπείρονται σε μεγάλη επιφάνεια στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η αποδέσμευση είναι ανεξάρτητη του pH του περιβάλλοντος υγρού και συνεχίζεται με σχεδόν σταθερό ρυθμό για περίπου 20 ώρες. Η φαρμακοτεχνική μορφή παρέχει μία ομοιόμορφη συγκέντρωση στο πλάσμα και διάρκεια δράσης για 24 ώρες.

Η απορρόφηση είναι πλήρης μετά την από στόματος χορήγηση και η ουσία απορροφάται σε όλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς επίσης και στο παχύ έντερο. Η βιοδιαθεσιμότητα του Metazero XR είναι 30-40%. Η μετοπρολόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ κυρίως από το CYP2D6. Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις κύριοι μεταβολίτες, παρόλο που κανένας από τους τρεις δεν έχει δράση β-αποκλεισμού κλινικής σημασίας. Η μετοπρολόλη απεκκρίνεται σε ποσοστό περίπου 5% σε αμετάβλητη μορφή μέσω των νεφρών, η δε υπόλοιπη δόση σε μορφή μεταβολιτών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της μετοπρολόλης σε παιδιατρικούς υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών είναι παρόμοιο με τη φαρμακοκινητική που περιγράφηκε παραπάνω για τους ενήλικες. Η φαινόμενη κάθαρση της από στόματος χορηγούμενης μετοπρολόλης (CL/F) αυξήθηκε γραμμικά σε σχέση με το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν άλλα σημαντικά προκλινικά δεδομένα εκτός από εκείνα που έχουν ήδη αναφερθεί σε άλλες παραγράφους της παρούσας περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο πυριτίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Λαουρυλοθειϊκό νάτριο

Πολυσορβικό 80

Γλυκερόλη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Αιθυλοκυτταρίνη

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Τάλκης

Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (φύλλο PVC/PE/PVDC – φύλλο αλουμινίου): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 και 100 δισκία, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

23,75 mg: 82729/14-9-2021

47,5 mg: 82730/14-9-2021

95 mg: 82731/14-9-2021

190 mg: 82732/14-9-2021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Σεπτεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

14 Σεπτεμβρίου 2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>).