

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lopresor 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg τρυγικής μετοπρολόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: περιέχει υδρογονωμένο καστορέλαιο.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα δισκία είναι επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με λοξοτομημένα άκρα και φέρουν εγκοπή στην μία όψη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση  
Στηθάγχη  
Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού υπερκοιλιακής αιτιολογίας  
Υπερθυρεοειδισμός (ως συμπληρωματική αγωγή).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται στις απαιτήσεις του κάθε ασθενή. Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα μπορούν να ληφθούν ως κατευθυντήρια γραμμή.

##### **Υπέρταση**

100 - 200 mg την ημέρα, χορηγούμενα είτε ως εφάπαξ δόση το πρωί ή σε δύο διαιρεμένες δόσεις (πρωί και βράδυ). Σε περίπτωση ανάγκης, μπορεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα και ένα άλλο αντιυπερτασικό.

Χορηγώντας τις υψηλότερες ημερήσιες δοσολογίες Lopresor σε δύο διαιρεμένες δόσεις, διατηρείται καλή ανεκτικότητα.

##### **Στηθάγχη**

100 - 200 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Σε περίπτωση ανάγκης, η ημερήσια δοσολογία μπορεί να αυξηθεί έως 400 mg σε διαιρεμένες δόσεις.

##### **Διαταραχές καρδιακού ρυθμού**

100 - 150 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε 2 - 3 διαιρεμένες δόσεις. Σε περίπτωση ανάγκης, μπορεί να αυξηθεί η ημερήσια δοσολογία μέχρι 300 mg σε διαιρεμένες δόσεις.

##### **Υπερθυρεοειδισμός**

150 - 200 mg την ημέρα, χορηγούμενα σε 3 - 4 διαιρεμένες δόσεις.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία παιδιατρική μελέτη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lorpresor στους παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lorpresor σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα επίπεδα του Lorpresor στο αίμα είναι πιθανό να αυξηθούν σημαντικά σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, το Lorpresor πρέπει κατά την έναρξη να χορηγείται σε χαμηλές δόσεις με προσεκτική σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση.

### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (> 65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Lorpresor σε ηλικιωμένους ασθενείς αλλά πρέπει να χορηγείται με προσοχή λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών.

## Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Το Lorpresor πρέπει πάντα να λαμβάνεται σε καθορισμένη σχέση με τα γεύματα. Αν ο γιατρός ζητήσει από τον ασθενή να λαμβάνεται το Lorpresor είτε πριν το πρωινό είτε με το πρωινό, τότε ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει να λαμβάνει το Lorpresor με το ίδιο πρόγραμμα σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

## **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία και στα συγγενή παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε άλλους β-αναστολείς (μπορεί να συμβεί διασταυρούμενη ευαισθησία ανάμεσα σε β-αναστολείς).
- Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δευτέρου ή τρίτου βαθμού.
- Μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.
- Κλινικά σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία (καρδιακός ρυθμός λιγότερο από 45 έως 50 παλμοί/λεπτό).
- Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου.
- Βαριές περιφερικές αρτηριακές διαταραχές.
- Καρδιογενές shock.
- Φαιοχρωμοκύττωμα μη υποβληθέν σε θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Υπόταση.
- Σοβαρό βρογχικό άσθμα ή ιστορικό σοβαρού βρογχόσπασμου
- Ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που έχουν καρδιακό ρυθμό λιγότερο από 45 έως 50 παλμούς/λεπτό, διάστημα P - R μεγαλύτερο από 0,24 δευτερόλεπτα, συστολική αρτηριακή πίεση μικρότερη από 100 mm Hg, και/ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### **Βρογχοσπαστικές διαταραχές**

Γενικά, να μην χορηγούνται β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lorpresor, σε ασθενείς με βρογχοσπαστικές διαταραχές. Όμως, λόγω της συγγενούς καρδιοεκλεκτικότητας, μπορεί να χορηγηθεί το Lorpresor με προσοχή σε ασθενείς με ήπιες ή μέτριες βρογχοσπαστικές διαταραχές, που δεν ανταποκρίνονται ή δεν μπορούν να ανεχθούν άλλες κατάλληλες θεραπείες. Δεδομένου ότι η β<sub>1</sub>-εκλεκτικότητα δεν είναι απόλυτη, ένας β<sub>2</sub>-αγωνιστής πρέπει να χορηγείται

ταυτόχρονα, και η χαμηλότερη δυνατή δόση του Lopresor πρέπει να χρησιμοποιείται.

### **Διαβητικοί ασθενείς**

Το Lopresor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα σε εκείνους που λαμβάνουν ινσουλίνη ή από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες (βλ παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι οι β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor, μπορεί να συγκαλύψουν την ταχυκαρδία που παρατηρείται με την υπογλυκαιμία. Ωστόσο, άλλες εκδηλώσεις υπογλυκαιμίας, όπως ζάλη και εφίδρωση μπορεί να μην καταστέλλονται επαρκώς, και η εφίδρωση μπορεί να αυξηθεί.

### **Καρδιαγγειακό σύστημα**

Οι β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια για την οποία δεν λαμβάνουν θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Η κατάσταση αυτή πρέπει πρώτα να σταθεροποιηθεί. Εξαιτίας της αρνητικής τους δράσης στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα, οι β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor, πρέπει να δίνονται μόνο με προσοχή σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις). Πολύ σπάνια μια προϋπάρχουσα διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μετρίου βαθμού μπορεί να επιδεινωθεί (πιθανώς οδηγώντας σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό). Εάν ο ασθενής αναπτύξει αυξανόμενη βραδυκαρδία (καρδιακοί παλμοί λιγότερο από 50 έως 55 παλμοί/λεπτό), η δοσολογία πρέπει να μειωθεί σταδιακά ή η θεραπεία να διακοπεί σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

### **Έμφραγμα του μυοκαρδίου**

Το Lopresor πρέπει να διακόπτεται, και η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενή και η έκταση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας να αξιολογούνται προσεκτικά σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, εάν λαμβάνει χώρα σημαντική υπόταση. Μπορεί να απαιτείται εντατική αιμοδυναμική παρακολούθηση και να πρέπει να χρησιμοποιηθούν κατάλληλοι τρόποι θεραπείας. Εάν η υπόταση σχετίζεται με σημαντική βραδυκαρδία ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό, η θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται προς την αντιστροφή αυτών.

### **Περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές**

Το Lopresor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με περιφερικές αρτηριακές κυκλοφορικές διαταραχές (για παράδειγμα ασθένεια ή φαινόμενο Raynaud, διαλείπουσα χωλότητα), γιατί η θεραπεία με β-αναστολείς μπορεί να επιδεινώσει τέτοιες καταστάσεις (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

### **Φαιοχρωμοκύττωμα**

Σε ασθενείς που έχουν ή υπάρχει υποψία ότι έχουν φαιοχρωμοκύττωμα, το Lopresor πρέπει πάντα να δίνεται σε συνδυασμό με άλφα-αναστολείς και μόνο αφού έχει ξεκινήσει η χορήγηση άλφα-αναστολέων (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

### **Αναισθησία και χειρουργικές επεμβάσεις**

Η θεραπεία με χρόνια χορήγηση β-αναστολέων δεν πρέπει κανονικά να διακόπτεται πριν από σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις. Η μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να ανταποκρίνεται στα αδρενεργικά ερεθίσματα μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους της γενικής αναισθησίας και των χειρουργικών επεμβάσεων. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με Lopresor χρειάζεται γενική αναισθησία, ο αναισθησιολόγος θα πρέπει να ενημερώνεται ότι ο ασθενής λαμβάνει ένα β-αναστολέα. Ένα αναισθητικό φάρμακο με το μικρότερο δυνατό αποτέλεσμα στον καρδιακό μυ πρέπει να χρησιμοποιηθεί (βλ. παράγραφο 4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). Εάν θεωρείται αναγκαίο να διακοπεί η θεραπεία με β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor, πριν την επέμβαση, αυτό πρέπει να γίνει σταδιακά και να ολοκληρωθεί περίπου 48 ώρες πριν από τη γενική αναισθησία.

### **Απότομη διακοπή**

Η θεραπεία με Lopresor δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με

ισχαιμικές καρδιοπάθειες. Για να αποφευχθεί η επιδείνωση της στηθάγχης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά για 1 έως 3 εβδομάδες και εάν κρίνεται απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει την ίδια στιγμή.

### **Αναφυλακτικές αντιδράσεις**

Αναφυλακτικές αντιδράσεις προκαλούμενες από άλλους παράγοντες μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρές σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς, και μπορεί να είναι ανθεκτικές στις συνήθεις δόσεις αδρεναλίνης. Όποτε είναι δυνατόν, οι β-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor, πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αναφυλαξίας.

### **Στηθάγχη Prinzmetal**

Οι β-αναστολείς μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό και τη διάρκεια των στηθαγγικών κρίσεων σε ασθενείς με στηθάγχη Prinzmetal (ασταθή στηθάγχη). Σχετικά εκλεκτικοί αναστολείς των β<sub>1</sub>-υποδοχέων, όπως το Lopresor, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε αυτούς τους ασθενείς, αλλά μόνο με εξαιρετική προσοχή.

### **Θυροτοξίκωση**

Οι β-αναστολείς συγκαλύπτουν μερικά κλινικά σημεία θυροτοξίκωσης. Κατά συνέπεια, όταν το Lopresor χορηγείται σε ασθενείς που έχουν ή υπάρχει υποψία ότι αναπτύσσουν θυροτοξίκωση, πρέπει να ελέγχονται στενά, τόσο η θυρεοειδική, όσο και η καρδιακή λειτουργία.

### **Οφθαλμοβλεννοδερματικό σύνδρομο**

Το πλήρες οφθαλμοβλεννοδερματικό σύνδρομο δεν έχει αναφερθεί με Lopresor. Όμως, συμπτώματα αυτού του συνδρόμου (ξηροφθαλμία είτε μόνη της ή περιστασιακά με δερματικά εξανθήματα) έχουν εμφανισθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα υποχώρησαν, όταν διεκόπη η θεραπεία με Lopresor. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανές οφθαλμολογικές επιδράσεις. Εάν εμφανισθούν παρόμοιες επιδράσεις, πρέπει να εξετασθεί η διακοπή του Lopresor.

### **Αλληλεπιδράσεις**

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης (φαινυλαλκυλαμίνη) δεν πρέπει να χορηγούνται ενδοφλεβίως σε ασθενείς που λαμβάνουν Lopresor, επειδή υπάρχει κίνδυνος καρδιακής ανακοπής σε αυτή την κατάσταση (βλ παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

#### **Ηπατική δυσλειτουργία**

Η μετοπρολόλη υφίσταται σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου, και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Ως εκ τούτου, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αυξήσει τη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης και να μειώσει τη συνολική της κάθαρση, που οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

#### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Εφιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων. Μία σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης ή του καρδιακού ρυθμού μπορεί να προκαλέσει μείωση της παροχής αίματος σε ζωτικά όργανα σε ανεπαρκή επίπεδα.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις ως συνέπεια των οποίων η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται**

#### **Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (IV χρήση)**

Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου όπως η βεραπαμίλη και η διλτιαζέμη μπορεί να ενισχύσουν τις κατασταλτικές επιδράσεις των β-αναστολέων στην αρτηριακή πίεση, τον καρδιακό παλμό, την

καρδιακή συσταλτικότητα και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Ένας αναστολέας διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης (φαινυλαλκυλαμίνη) δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε ασθενείς που λαμβάνουν Lopresor, επειδή υπάρχει κίνδυνος καρδιακής ανακοπής σε αυτήν την κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

### **Αλληλεπιδράσεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη**

#### **Αλληλεπιδράσεις που προκαλούν επίδραση στην μετοπρολόλη**

##### **Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα**

Οι επιδράσεις του Lopresor και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων στην αρτηριακή πίεση είναι συνήθως αθροιστικές. Πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τις κατεχολαμίνες, άλλους βήτα-αναστολείς (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων σε μορφή οφθαλμικών σταγόνων, όπως η τιμολόλη), ή αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ). Επιπλέον, ενδεχόμενη σημαντική υπέρταση μπορεί θεωρητικά να συμβεί έως 14 ημέρες μετά τη διακοπή της ταυτόχρονης χορήγησης με έναν μη αναστρέψιμο αναστολέα της ΜΑΟ.

##### **Αναστολείς διαύλων ασβεστίου (από του στόματος χρήση)**

Η ταυτόχρονη χορήγηση ενός β-αδρενεργικού ανταγωνιστή με αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορεί να προκαλέσει αθροιστική μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου λόγω της αρνητικής χρονότροπης και ινότροπης δράσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αναστολείς διαύλων ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης σε συνδυασμό με Lopresor πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

##### **Αντιαρρυθμικά φάρμακα**

Οι β-αναστολείς μπορεί να ενισχύσουν την αρνητική ινότροπη δράση των αντιαρρυθμικών παραγόντων και την επίδρασή τους στο χρόνο της αρτηριακής αγωγιμότητας. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου, η ταυτόχρονη χορήγηση της αμιοδαρόνης μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστικά ηλεκτρο-φυσιολογικά αποτελέσματα όπως βραδυκαρδία, φλεβοκομβική ανακοπή, και κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Αντιαρρυθμικοί παράγοντες όπως κινιδίνη τοκαϊνίδη, προκαϊναμίδη, αζμαλίνη αμιοδαρόνη, φλεκαϊνίδη και δισοπυραμίδη μπορεί να ενισχύσουν τις επιδράσεις του Lopresor στον καρδιακό παλμό και την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα.

##### **Νιτρογλυκερίνη**

Η νιτρογλυκερίνη μπορεί να ενισχύσει την υποτασική δράση του Lopresor.

##### **Γενικά αναισθητικά**

Ορισμένα εισπνεόμενα αναισθητικά μπορεί να ενισχύσουν την καρδιοκατασταλτική δράση των β-αναστολέων (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

##### **Αναστολείς του CYP2D6**

Οι ισχυροί αναστολείς αυτού του ενζύμου, μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση της μετοπρολόλης στο πλάσμα. Η ισχυρή αναστολή του CYP2D6 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του φαινοτύπου σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό (αντιγραφή φαινοτύπου βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες). Επομένως χρειάζεται προσοχή όταν συγχορηγούνται ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 με την μετοπρολόλη. Γνωστοί κλινικά σημαντικοί αναστολείς του CYP2D6 είναι τα αντικαταθλιπτικά όπως η φλουβοξαμίνη, η φλουοξετίνη, η παροξετίνη, η σεραλίνη, η βουπροπρόνη, η χλωμιπραμίνη, η δεσιπραμίνη, τα αντιψυχωτικά όπως η χλωροπρομαζίνη, η φλουφαιναζίνη, η αλοπεριδόλη, η θειοριδαζίνη, τα αντιαρρυθμικά όπως η κινιδίνη ή προπαφενόνη, τα ιστατικά όπως η ριτοναβίρη, τα αντισταμινικά όπως η διφενυδραμίνη, τα ανθελονοσιακά όπως η υδροξυχλωροκίνη ή η κινιδίνη, τα αντιμυκητιασικά όπως η τερβιναφίνη.

##### **Υδραλαζίνη**

Η ταυτόχρονη χορήγηση υδραλαζίνης μπορεί να αναστείλει τον προσυστηματικό μεταβολισμό

της μετοπρολόλης οδηγώντας σε αυξημένες συγκεντρώσεις μετοπρολόλης.

### **Γλυκοσίδες**

Η ταυτόχρονη χρήση γλυκοζιδών της δακτυλίτιδας μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική βραδυκαρδία και / ή αύξηση του χρόνου κολποκοιλιακής αγωγιμότητας. Συνιστάται παρακολούθηση του καρδιακού παλμού και του διαστήματος PR.

### **Συμπαθομιμητικά**

Η ταυτόχρονη χορήγηση συμπαθομιμητικών φαρμάκων όπως αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη, ισοπρεναλίνη, εφεδρίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη, και παράγωγα ξανθίνης (συμπεριλαμβανομένων αντιβηχικών ή σταγόνων για τη μύτη και τα μάτια) με ένα β-αναστολέα μπορεί να ενισχύσει την απόκριση της αρτηριακής πίεσης οδηγώντας σε υπέρταση που οφείλεται στην αμοιβαία αναστολή των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Ωστόσο, αυτό είναι λιγότερο πιθανό με θεραπευτικές δόσεις των β<sub>1</sub>-εκλεκτικών φαρμάκων σε σχέση με μη-εκλεκτικούς β-αναστολείς.

### **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα**

Η ταυτόχρονη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων COX-2 με ένα β-αναστολέα μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση της μετοπρολόλης, πιθανώς ως αποτέλεσμα της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών στους νεφρούς και της κατακράτησης νατρίου και υγρών που προκαλείται από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

### **Επαγωγείς ηπατικών ενζύμων**

Τα φάρμακα που επάγουν ένζυμα μπορεί να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της μετοπρολόλης στο πλάσμα. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση μετοπρολόλης στο πλάσμα μειώνεται με τη ριφαμπικίνη.

### **Αλληλεπιδράσεις που προκαλούν επιδράσεις σε άλλα φάρμακα**

#### **Αντιαδρενεργικοί παράγοντες**

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των α-αδρενεργικών αναστολέων, όπως η γουανεθιδίνη, betanidine, ρεζερπίνη, η άλφα-μεθυλντόπα και η κλονιδίνη μπορεί να ενισχυθεί από τους β-αναστολείς. Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί ακόμη να ενισχύσουν την ορθοστατική υποτασική δράση της πρώτης δόσης της πραζοσίνης, πιθανώς με την πρόληψη της αντανακλαστικής ταχυκαρδίας. Αντίθετα, οι β-αδρενεργικοί αναστολείς μπορεί να ενισχύσουν την υπερτασική ανταπόκριση στην απόσυρση της κλονιδίνης, καθώς οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονη κλονιδίνη και β-αδρενεργικό αναστολέα. Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα θεραπεία με κλονιδίνη και Lopresor, και η θεραπεία με κλονιδίνη πρόκειται να διακοπεί, το Lopresor πρέπει να σταματήσει αρκετές ημέρες πριν από τη διακοπή της κλονιδίνης.

#### **Αντιδιαβητικά φάρμακα και ινσουλίνη**

Οι βήτα-αναστολείς μπορεί να επηρεάσουν τη συνηθισμένη αιμοδυναμική ανταπόκριση στην υπογλυκαιμία και να προκαλέσουν μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης σχετιζόμενη με σοβαρή βραδυκαρδία. Σε διαβητικούς ασθενείς που χρησιμοποιούν ινσουλίνη, η θεραπεία με β-αναστολείς μπορεί να συσχετιστεί με αυξημένη ή παρατεταμένη υπογλυκαιμία. Οι βήτα-αναστολείς μπορεί επίσης να ανταγωνίζονται τις υπογλυκαιμικές επιδράσεις των σουλφονουριών. Ο κίνδυνος για καθεμία από αυτές τις επιδράσεις είναι μικρότερος με τα β<sub>1</sub>-εκλεκτικά φάρμακα, όπως το Lopresor παρά με ένα μη-εκλεκτικό β-αναστολέα. Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν Lopresor πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να διασφαλιστεί ότι ο διαβητικός έλεγχος διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### **Λιδοκαΐνη (ξυλοκαΐνη)**

Η μετοπρολόλη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της λιδοκαΐνης, οδηγώντας σε αυξημένες επιδράσεις από τη λιδοκαΐνη.

#### **Πραζοσίνη**

Η οξεία ορθοστατική υπόταση που μπορεί να ακολουθήσει την πρώτη δόση της πραζοσίνης μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν βήτα-αναστολείς, συμπεριλαμβανομένου του Lopresor.

### **Ερυσιβώδη αλκαλοειδή**

Η ταυτόχρονη χορήγηση με β-αναστολείς μπορεί να ενισχύσει την αγγειοσυσπαστική δράση των ερυσιβώδων αλκαλοειδών.

### **Διπυριδαμόλη**

Σε γενικές γραμμές, η χορήγηση ενός β-αναστολέα πρέπει να διακόπτεται πριν από τη δοκιμή διπυριδαμόλης, με προσεκτική παρακολούθηση του καρδιακού παλμού μετά από την ένεση διπυριδαμόλης.

### **Αλκόολ**

Η μετοπρολόλη μπορεί να τροποποιήσει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους του αλκοόλ

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### ***Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία***

Μετά την επιβεβαίωση διάγνωσης της εγκυμοσύνης, οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους.

### **Κύηση**

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για τη χρήση της μετοπρολόλης σε εγκύους. Η εμπειρία με την μετοπρολόλη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης είναι περιορισμένη, αλλά δεν έχουν αναφερθεί εμβρυικές δυσπλασίες που να αποδίδονται στη μετοπρολόλη. Ωστόσο οι β-αναστολείς μπορεί να μειώσουν τη διάχυση μέσω του πλακούντα.

Περιορισμένες μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Ο κίνδυνος για το έμβρυο και τη μητέρα δεν είναι γνωστός.

Το Lorpresor πρέπει να δίνεται σε εγκυμονούσες, μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Σε περίπτωση θεραπείας με Lorpresor κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή δόση και πρέπει να εξεταστεί η διακοπή της θεραπείας 2 με 3 μέρες πριν τον τοκετό για να αποφευχθεί η αύξηση συσταλτικότητας της μήτρας και οι επιδράσεις του β-αποκλεισμού στο νεογνό.

### **Θηλασμός**

Μικρές ποσότητες μετοπρολόλης εκκρίνονται στο μητρικό γάλα: σε θεραπευτικές δόσεις, ένα νεογνό καταναλώνοντας 1L μητρικού γάλατος ημερησίως θα λάβει λιγότερο από 1 mg μετοπρολόλης. Παρ' όλα αυτά, τα θηλάζοντα νεογνά πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία β-αποκλεισμού.

### **Γονιμότητα**

Δεν έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις του Lorpresor στη γονιμότητα στον άνθρωπο.

Στα επίπεδα των θεραπευτικών δόσεων, η τρυγική μετοπρολόλη έδειξε επιδράσεις στη σπερματογένεση σε αρσενικούς αρουραίους, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στα ποσοστά σύλληψης σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Ζάλη, κόπωση ή διαταραχές της όρασης μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Lorpresor (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες) και ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά την ικανότητα του ασθενή για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

## Συνοπτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές δοκιμές

Στον παρακάτω πίνακα οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές κατηγοριοποιούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται βάση της συχνότητας, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες πρώτες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): 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 ( $<1/10.000$ ).

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ σπάνιες:	θρομβοπενία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Σπάνιες:	κατάθλιψη, εφιαλτικά όνειρα
Πολύ σπάνιες:	διαταραχές της προσωπικότητας, ψευδαισθήσεις
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Συχνές:	ζάλη, κεφαλαλγία
Σπάνιες:	Επηρεασμένο (μειωμένο) επίπεδο συνείδησης, υπνηλία, αϋπνία, παραισθησία
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Πολύ σπάνιες:	διαταραχές της όρασης (θολή όραση), ξηροφθαλμία, ερεθισμός του οφθαλμού
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Πολύ σπάνια:	εμβόες, διαταραχή στην ακοή <sup>1</sup> (υποακοΐα ή κώφωση)
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	βραδυκαρδία
Σπάνιες:	καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, αίσθημα παλμών
Πολύ σπάνιες:	διαταραχές της αγωγιμότητας, θωρακικό άλγος
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	ορθοστατική υπόταση (περιστασιακά με συγκοπτικό επεισόδιο)
Σπάνιες:	σίδημα, φαινόμενο Raynaud
Πολύ σπάνιες:	γάγγραινα <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και μεσοθωρακίου</b>	
Συχνές:	δύσπνοια μετά από κόπωση
Σπάνιες:	βρογχόσπασμος <sup>3</sup>
Πολύ σπάνιες:	ρινίτιδα
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>	
Συχνές:	ναυτία και έμετος, κοιλιακό άλγος
Σπάνιες:	διάρροια ή δυσκοιλιότητα
Πολύ σπάνιες:	ξηροστομία, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Πολύ σπάνιες	ηπατίτιδα
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Σπάνιες:	εξάνθημα (με μορφή κνίδωσης, ψωρίασης και δυστροφικών λύσεων του δέρματος)
Πολύ σπάνιες:	αντίδραση φωτοευαισθησίας, αυξημένη εφίδρωση, αλωπεκία, επιδείνωση της ψωρίασης.
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Σπάνιες:	μυϊκοί σπασμοί
Πολύ σπάνιες:	αρθρίτιδα



<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Πολύ σπάνιες:	στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές της libido, νόσος του Peyronie
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Συχνές:	κόπωση
<b>Έρευνες</b>	
Πολύ σπάνιες:	αύξηση του βάρους, μη φυσιολογικές δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας

<sup>1</sup>σε δόσεις που υπερβαίνουν τις συνιστώμενες

<sup>2</sup>σε ασθενείς με προϋπάρχουσες σοβαρές περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές

<sup>3</sup>το οποίο μπορεί να συμβεί σε ασθενείς χωρίς ιστορικό αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του Lopresor μετά την έγκριση: συγχυτική κατάσταση, αύξηση των τριγλυκεριδίων στο αίμα και μείωση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL).

Επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες αναφέρονται εθελοντικά από έναν πληθυσμό μη καθορισμένου μεγέθους και υπόκεινται σε συγχυτικούς παράγοντες, δεν είναι δυνατό να καθοριστεί με βεβαιότητα η συχνότητά τους που συνεπώς κατηγοριοποιούνται ως μη γνωστές.

#### 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 οποιοσδήποτε 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**

### ***Σημεία και συμπτώματα***

Η υπερδοσολογία με Lopresor μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπόταση, κολπική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές shock, καρδιακή ανακοπή, βρογχόσπασμο, απώλεια συνείδησης (ή ακόμη και κώμα), σπασμούς, ναυτία, έμετο, κυάνωση και θάνατο.

Ταυτόχρονη λήψη οινόπνευματος, αντιυπερτασικών, κινιδίνης ή βαρβιτουρικών επιδεινώνει τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα.

Οι πρώτες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας αρχίζουν μέσα σε 20 λεπτά έως 2 ώρες μετά από τη λήψη του Lopresor. Τα αποτελέσματα της μαζικής υπερδοσολογίας μπορεί να διαρκέσουν για αρκετές ημέρες, παρά την μείωση της συγκέντρωσης στο πλάσμα.

### ***Αντιμετώπιση***

Οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται στο νοσοκομείο και, γενικά να αντιμετωπίζονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, με συνεχή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, των αερίων του αίματος, και της βιοχημείας του αίματος. Εάν κρίνεται αναγκαίο, έκτακτα υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να ληφθούν όπως τεχνική αναπνοή ή βηματοδότης. Ακόμη και οι φαινομενικά καλά ασθενείς που έχουν λάβει μικρή υπερδοσολογία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία δηλητηρίασης το λιγότερο για 4 ώρες.

Σε περίπτωση από του στόματος υπερδοσολογίας πιθανώς απειλητικής για τη ζωή, να χρησιμοποιηθεί η πρόκληση έμετου ή η πλήση στομάχου (εάν είναι εντός 4 ωρών μετά από τη λήψη του Lopresor) και / ή ενεργού άνθρακα για να αφαιρεθεί το φάρμακο από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να συνεισφέρει επωφελώς στην αποβολή της μετοπρολόλης.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά βασιζόμενοι στις σύγχρονες μεθόδους εντατικής θεραπείας.

Το φαινόμενο της απόσυρσης των β-αναστολέων μπορεί να παρουσιαστεί μετά από υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Καρδιοεκλεκτικός β-αναστολέας  
Κωδικός ATC: C07A B02

#### Μηχανισμός δράσης

Η μετοπρολόλη είναι ένας καρδιοεκλεκτικός β-αναστολέας, αναστέλλει τους β<sub>1</sub>-αδρενεργικούς υποδοχείς (που είναι εγκατεστημένοι κυρίως στην καρδιά) σε χαμηλότερες δόσεις από αυτές, που χρειάζονται για να αναστείλουν τους β<sub>2</sub>-υποδοχείς, που είναι κύρια εγκατεστημένοι στους βρόγχους και στα περιφερικά αγγεία. Η μετοπρολόλη δεν έχει σταθεροποιητική δράση στην κυτταρική μεμβράνη, ούτε ασκεί μερικά αγωνιστική δράση (δηλ. ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση).

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η διεγερτική δράση των κατεχολαμινών στην καρδιά μειώνεται ή αναστέλλεται από τη μετοπρολόλη. Αυτό οδηγεί σε μείωση του καρδιακού ρυθμού, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του όγκου παλμού.

Η μετοπρολόλη μειώνει την αυξημένη αρτηριακή πίεση, τόσο στην όρθια, όσο και στην ύπτια θέση. Επίσης μειώνει την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που εμφανίζεται μετά από άσκηση. Η θεραπεία επιφέρει μία αρχική αύξηση της περιφερικής αγγειακής αντίστασης, που ομαλοποιείται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία ή και σε ορισμένες περιπτώσεις μειώνεται. Όπως με όλους τους β-αναστολείς, ο ακριβής μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της μετοπρολόλης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, η μακροχρόνια μείωση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται με τη μετοπρολόλη φαίνεται να συμβαδίζει με τη σταδιακή μείωση της ολικής περιφερικής αντίστασης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η μετοπρολόλη μειώνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ισχαιμικών επεισοδίων και αυξάνει τη ικανότητα σωματικής εργασίας. Αυτές οι ευεργετικές δράσεις μπορεί να οφείλονται σε μειωμένη ζήτηση του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ως αποτέλεσμα του μειωμένου καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.

Σε ασθενείς με υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή, ή κοιλιακές έκτακτες συστολές ή άλλες κοιλιακές αρρυθμίες, η μετοπρολόλη έχει ρυθμιστική δράση στον καρδιακό ρυθμό. Η αντιαρρυθμική δράση της οφείλεται κυρίως στην αναστολή του αυτοματισμού των κυττάρων βηματοδοτών και στην παράταση της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Σε ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η μετοπρολόλη μειώνει τη θνησιμότητα. Η δράση αυτή μπορεί ενδεχομένως να αποδοθεί στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών κοιλιακών αρρυθμιών, καθώς και στον περιορισμό του μεγέθους του εμφράγματος. Η μετοπρολόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρων νέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου.

Μέσω της β-ανασταλτικής δράσης, η μετοπρολόλη είναι κατάλληλη για τη θεραπεία λειτουργικών δυσλειτουργιών της καρδιάς με αίσθημα παλμών, για την πρόληψη της ημικρανίας και τη συμπληρωματική θεραπεία του υπερθυρεοειδισμού.

Η μακροχρόνια θεραπεία με μετοπρολόλη μπορεί να μειώσει την ευαισθησία σε ινσουλίνη. Ωστόσο, η μετοπρολόλη παρεμβαίνει λιγότερο στην αποδέσμευση ινσουλίνης και στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, από όσο οι μη εκλεκτικοί β-αναστολείς.

Σε βραχυχρόνιες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η μετοπρολόλη μπορεί να αλλάξει το προφίλ των λιπιδίων του αίματος. Μπορεί να προκαλέσει αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια μικρή μείωση του κλάσματος υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) έχει παρατηρηθεί, αν και σε μικρότερο βαθμό από ό,τι με μη-εκλεκτικούς β-αναστολείς. Σε μια μακροχρόνια μελέτη που διήρκεσε μερικά χρόνια, τα επίπεδα χοληστερόλης βρέθηκαν να μειώνονται. Φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι το 30% της μέγιστης ανταγωνιστικής δραστηριότητας επί των β1-αδρενεργικών υποδοχέων είναι απαραίτητη για την ελάχιστη φαρμακοδυναμική επίδραση που παρατηρείται με περίπου 45 nmol/L μετοπρολόλης στο πλάσμα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά από τη από του στόματος χορήγηση της κλασικής μορφής δισκίου, η μετοπρολόλη απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το φάρμακο απορροφάται ομοίμορφα από ολόκληρο το γαστρεντερικό σωλήνα. Επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά από 1,5 έως 2 ώρες περίπου με τις κλασσικές μορφές δισκίων. Οι συγκεντρώσεις μετοπρολόλης στο πλάσμα αυξάνονται σχεδόν αναλογικά με τη δόση για ένα εύρος δόσεων 50 mg έως 200 mg.

Λόγω του εκτενούς ηπατικού μεταβολισμού πρώτης διόδου, περίπου το 50% μίας εφάπαξ δόσης μετοπρολόλης χορηγούμενης από το στόμα φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία. Η έκταση της προ-συστηματικής απομάκρυνσης διαφέρει μεταξύ των ατόμων λόγω των γενετικών διαφορών στον οξειδωτικό μεταβολισμό.

Παρά το γεγονός ότι τα προφίλ πλάσματος παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων, είναι αναπαραγώγιμα για το ίδιο άτομο. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, το συστηματικά διαθέσιμο ποσοστό της δόσης είναι περίπου 40% υψηλότερο από ό,τι μετά από μια εφάπαξ δόση (δηλαδή, περίπου 70%). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μερικό κορεσμό του μεταβολισμού πρώτης διόδου, ή σε μειωμένη κάθαρση, ως αποτέλεσμα της μειωμένης ηπατικής ροής αίματος. Η λήψη μαζί με τροφή μπορεί ν' αυξήσει τη συστηματική διαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης από το στόμα κατά περίπου 20 - 40%.

### Κατανομή

Η μετοπρολόλη κατανέμεται εκτενώς και ταχέως, με ένα αναφερόμενο όγκο κατανομής 3,2 έως 5,6 L/kg. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (V<sub>ss</sub>) σε άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό είναι σχετικά υψηλότερος (4,84 L/kg) από ό,τι άτομα με φτωχό μεταβολισμό (2,83 L/kg). Ο χρόνος ημίσειας ζωής δεν είναι δοσοεξαρτώμενος και δεν μεταβάλλεται κατά την επαναλαμβανόμενη δοσολογία. Περίπου το 10% της μετοπρολόλης στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες. Η μετοπρολόλη διαπερνά τον πλακούντα, και ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα. Σε ασθενείς με υπέρταση, οι συγκεντρώσεις μετοπρολόλης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα. Η μετοπρολόλη δεν είναι ένα σημαντικό υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μεταβλητότητα των ατόμων ως προς τη φαρμακοκινητική της μετοπρολόλης μπορεί κυρίως να οφείλεται στο μεταβολισμό του CYP2D6.

### Βιομετασχηματισμός/Μεταβολισμός

Η μετοπρολόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 στο ήπαρ. Οι κύριες μεταβολικές οδοί της μετοπρολόλης είναι η α-υδροξυλίωση, η Ο-απομεθυλίωση, και η οξειδωτική απαμίνωση. Η α-υδροξυλίωση της μετοπρολόλης είναι στερεοεκλεκτική. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της μετοπρολόλης είναι γενετικά ελεγχόμενος με μεγάλη συνεισφορά της ισομορφής 2D6 (CYP2D6) του πολυμορφικού κυτοχρώματος P450.

Ωστόσο, ο εξαρτώμενος από το κυτόχρωμα P450 2D6 μεταβολισμός της μετοπρολόλης φαίνεται να έχει μικρή ή καμία επίδραση στην ασφάλεια ή στην ανοχή στο φάρμακο. Κανένας από τους μεταβολίτες της μετοπρολόλης δεν συνισφάει αποτελεσματικά στη β-ανασταλτική δράση της.

### Αποβολή

Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής της μετοπρολόλης είναι 3 έως 4 ώρες. Σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό ο χρόνος ημιζωής μπορεί να είναι 7 έως 9 ώρες. Μετά από την εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 100 mg μετοπρολόλης η διάμεση κάθαρση ήταν 31, 168, και 367 L/h σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό, με εκτεταμένο μεταβολισμό, και με υπερ-ταχείο μεταβολισμό, αντίστοιχα. Η νεφρική κάθαρση των στερεοισομερών δεν παρουσιάζει στερεοεκλεκτικότητα στη νεφρική αποβολή τους. Περίπου το 95% της δόσης μπορεί να ανακτηθεί στα ούρα. Στα περισσότερα άτομα (με εκτενή μεταβολισμό), λιγότερο από το 5% της από του στόματος δόσης, και λιγότερο από το 10% της ενδοφλέβιας δόσης, αποβάλλεται ως αμετάβλητο φάρμακο. Σε άτομα με πτωχό μεταβολισμό, μέχρι το 30% ή 40% της από του στόματος ή ενδοφλέβιας δόσης, αντίστοιχα, μπορεί να απεκκρίνεται αμετάβλητη.

#### **Αναλογικότητα της δόσης**

Η μετοπρολόλη παρουσιάζει προ-συστηματικό κορεσμένο μεταβολισμό που οδηγεί σε μη αναλογική αύξηση στην έκθεση με αυξημένη δόση. Ωστόσο, μια αναλογική της δόση φαρμακοκινητική αναμένεται με τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης.

#### **Επίδραση τροφής**

Η τροφή φαίνεται να αυξάνει το ρυθμό απορρόφησης της μετοπρολόλης οδηγώντας σε ελαφρώς υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε μικρότερο χρόνο. Ωστόσο, αυτό δεν επηρεάζει σημαντικά την κάθαρση ή το χρόνο κατά τον οποίο παρατηρείται η μέγιστη συγκέντρωση.

Με σκοπό να μειωθούν οι μεταβολές στην δράση του φαρμάκου στο άτομο, συστήνεται να λαμβάνεται πάντα το Lopresor σε καθορισμένη σχέση με την τροφή. Εάν ο γιατρός ζητήσει από τον ασθενή να λαμβάνει το Lopresor είτε πριν το πρωινό ή είτε μετά το πρωινό τότε ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει Lopresor με το ίδιο πρόγραμμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

#### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Ο πληθυσμός των ηλικιωμένων μπορεί να εμφανίσει ελαφρώς υψηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος της μετοπρολόλης ως ένα συνδυασμένο αποτέλεσμα του μειωμένου μεταβολισμού του φαρμάκου στον ηλικιωμένο πληθυσμό και της μειωμένης αιματικής ροής. Ωστόσο, αυτή η αύξηση δεν είναι κλινικώς σημαντική ή θεραπευτικώς σχετική. Η μετοπρολόλη δεν συσσωρεύεται κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση και δεν υπάρχει ανάγκη προσαρμογής της δοσολογίας στον πληθυσμό των ηλικιωμένων.

#### **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία**

Η φαρμακοκινητική της μετοπρολόλης δεν επηρεάζεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο υπάρχει η πιθανότητα συσσώρευσης ενός από τους λιγότερο ενεργούς μεταβολίτες σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης λιγότερο από 5 ml/min και η συσσώρευση αυτή δεν επηρεάζει την ανασταλτική επίδραση της μετοπρολόλης στους β-υποδοχείς. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία συνήθως αντιμετωπίζονται με συνήθεις δόσεις.

#### **Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία**

Δεδομένου ότι το φάρμακο αποβάλλεται κυρίως μέσω του ηπατικού μεταβολισμού, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της μετοπρολόλης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της μετοπρολόλης είναι αρκετά παρατεταμένος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ανάλογα με τη σοβαρότητα (έως 7,2 ώρες).

#### **Ασθενείς με αναστόμωση της πυλαίας και της κάτω κοίλης φλέβας**

Ασθενείς με αναστόμωση της πυλαίας και της κάτω κοίλης φλέβας είχαν συστηματική κάθαρση μίας ενδοφλέβιας ένεσης περίπου 0,3 l/min και τιμές στην περιοχή κάτω από την καμπύλη μέχρι 6 φορές υψηλότερες από ό,τι σε υγιή άτομα.

#### **Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο**

Η φλεγμονώδης νόσος δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετοπρολόλης.

### **Ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό**

Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να αυξήσει την προ-συστηματική κάθαρση της μετοπρολόλης.

### **Εθνοτικές διαφορές**

Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της μετοπρολόλης είναι γενετικά ελεγχόμενος με μεγάλη συνεισφορά της ισομορφής 2D6 (CYP2D6) του πολυμορφικού κυτοχρώματος P450. Υπάρχουν σημαντικές εθνοτικές διαφορές στην επικράτηση του φαινότυπου του πτωχού μεταβολισμού. Περίπου το 7% των Καυκάσιων και λιγότερο από 1% των Ασιατών είναι άτομα με πτωχό μεταβολισμό. Τα άτομα με πτωχό μεταβολισμό μέσω του CYP2D6 παρουσιάζουν πολλαπλάσιες υψηλότερες συγκεντρώσεις μετοπρολόλης στο πλάσμα από ότι τα άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμούς με κανονική δραστηριότητα του CYP2D6.

### **Επίδραση φύλου**

Δεν υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις που να υποδηλώνουν πιθανή διαφορά στην αποβολή μεταξύ ανδρικού και γυναικείου πληθυσμού. Δεν είναι απαραίτητες φυλο-εξαρτώμενες δοσολογικές συστάσεις για τη μετοπρολόλη.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα που διεξήχθησαν σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια δεν κατέδειξαν ενδεχόμενη τερατογόνο δράση της τρυγικής μετοπρολόλης. Σημειώθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια ξεκινώντας από δόσεις 50 mg/kg σε αρουραίους και 25 mg/kg σε κουνέλια, όπως αποδεικνύεται από τις αυξήσεις απωλειών προ της εμφύτευσης, τις μειώσεις του αριθμού των ζώντων εμβρύων ανά μητέρα κουνέλι και/ή τις μειώσεις της νεογνικής επιβίωσης. Υψηλές δόσεις σχετίστηκαν με κάποια τοξικότητα για τη μητέρα, και καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου στη μήτρα, η οποία αντικατοπτρίζεται σε ελάχιστα χαμηλότερο βάρος κατά τη γέννηση. Η τρυγική μετοπρολόλη έχει συσχετιστεί με αναστρέψιμες ανεπιθύμητες επιδράσεις στη σπερματογένεση ξεκινώντας με από του στόματος δόσεις 3,5 mg/kg σε αρουραίους, παρότι άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει καμία επίδραση της τρυγικής μετοπρολόλης στην αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών αρουραίων.

### Μεταλλαξιγένεση

Η τρυγική μετοπρολόλη στερείται ενδεχόμενης μεταλλαξιόγону / γονιδιοτοξικής δράσης στη δοκιμασία στο βακτηριακό κυτταρικό σύστημα (Ames) και σε δοκιμασίες in vivo που εμπλέκουν σωματικά κύτταρα θηλαστικών ή βλαστικά κύτταρα αρσενικών ποντικών.

### Καρκινογένεση

Η τρυγική μετοπρολόλη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια και αρουραίους μετά την από του στόματος χορήγηση δόσεων έως 800 mg/kg για 21 έως 24 μήνες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Aerosil 200 (silicon dioxide colloidal), avicel PH 102 (Cellulose microcrystalline), magnesium stearate, sodium starch glycollate, macrogolglycerol hydroxystearate (hydrogenated castor oil), hypromellose, talc, titanium dioxide (E 171).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτιά που περιέχουν blisters PVC tristar των 40 δισκίων των 100 mg (blister 4 x 10 δισκία).

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **Recordati Hellas Pharmaceuticals AE**

Ζωοδόχου Πηγής 7,

152 31 Χαλάνδρι

Ελλάδα

Τηλέφωνο: 210 6773822

Fax: 210 6773874

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

44041/18-9-2009

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

18 Σεπτεμβρίου 2009

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**