

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MetoZok, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

MetoZok, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

MetoZok, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

MetoZok, 23,75 mg:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab

23,75 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 25 mg metoprololtaartraadile ja 20 mg metoproloolile.

MetoZok, 47,5 mg:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab

47,5 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 50 mg metoprololtaartraadile ja 39 mg metoproloolile.

MetoZok, 95 mg:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab

95 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 100 mg metoprololtaartraadile ja 78 mg metoproloolile.

INN. *Metoprololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMIVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

MetoZok, 23,75 mg:

Valge piklik 11 mm läbimõõduga tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

MetoZok, 47,5 mg:

Valge piklik 14 mm läbimõõduga tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

MetoZok, 95 mg:

Kergelt kollakas piklik 14 mm läbimõõduga tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Stenokardia. Südame rütmihäirete profülaktika ja ravi. Krooniline südamepuudulikkus vasaku vatsakese funktsiooni langusega. Ägeda müokardiinfarkti järgsete tüsistuste profülaktika. Migreeni profülaktika.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 aastat

Hüpertensiooni ravi

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metoproloolsuktsinaadi tablette võetakse üks kord ööpäevas, soovitatavalt koos hommikusöögiga. Tabletid neelatakse alla tervelt või poolitatult, neid ei tohi närida ega purustada. Tablette võetakse koos vedelikuga (vähemalt pool klaasitäit).

Annust tuleb kohandada järgmiste juhiste kohaselt.

Hüpertensioon

Kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidele 50 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada 100...200 mg-ni ööpäevas või lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse preparaadi.

Stenokardia

100...200 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib raviskeemi lisada ka teisi koronaarhaiguse raviks mõeldud ravimeid.

Südame rütmihäired

100...200 mg üks kord ööpäevas. Vajaduse korral võib annust suurendada.

Müokardiinfarkti järgne säilitusravi

200 mg üks kord ööpäevas. On täheldatud, et pikaajaline suukaudne ravi annusega 200 mg päevas vähendab suremust, sealhulgas äkksurmade ja kordusinfarktide esinemissagedust (isegi patsientidel, kes põevad diabeeti).

Migreeni profülaktika

100...200 mg üks kord ööpäevas.

Täiendav ravi AKE-inhibiitorite, diureetikumide või südameglükosiidide kõrvale stabiilse sümptomaatilise südamepuudulikkuse korral

Ravi alustamisel peab krooniline südamepuudulikkus olema stabiilses faasis viimase kuue nädala jooksul ning baasravi ei ole muudetud viimase kahe nädala jooksul.

Ravi beetablokaatoritega võib mõnikord põhjustada sümptomite ajutist ägenemist. Mõnedel juhtudel on võimalik jätkata ravi või vähendada annust, teistel juhtudel tuleb ravi katkestada. Ainult kardioloogidel on soovitatav alustada ravi metoprooliga raske südamepuudulikkusega haigetel (IV NYHA funktsionaalne klass) (vt lõik 4.4).

Krooniline südamepuudulikkus (II NYHA funktsionaalne klass)

Soovitatav algannus esimesel kahel nädalal on 25 mg üks kord ööpäevas. Kahe nädala pärast võib annust suurendada 50 mg-ni üks kord päevas, seejärel kahekordistada igal teisel nädalal. Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 200 mg üks kord ööpäevas.

Krooniline südamepuudulikkus (III–IV NYHA funktsionaalne klass)

Soovitatav algannus esimesel kuni teisel ravinädalal on 0,5 tabletti (12,5 mg) üks kord ööpäevas. Annust peab individuaalselt kohandama ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kuna mõnikord võivad südamepuudulikkuse sümptomid ägeneda. Annust peaks seejärel kahekordistama igal teisel nädalal kuni maksimumannuseni 200 mg üks kord ööpäevas (või kuni kõrgeima talutava annuseni). Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 200 mg metoproooli üks kord ööpäevas (või kuni patsiendi poolt talutava kõrgeima annuseni).

Mis tahes annuseastmel tuleb jälgida patsiendi ravimtaluvust. Hüpotensiooni ja/või bradükardia tekkimisel võib vajalikuks osutuda kaasuva ravimi või metoproooli annuse vähendamine. Algne hüpotensioon ei pruugi tähendada, et metoproooli sama annust pikaajalise ravi korral ei taluta, kuid patsiendile tuleb manustada ravimi väiksemat annust kuni seisundi stabiliseerumiseni. Võib olla tekkinud vajadus neerufunktsiooni hoolika kontrolli järele.

Neerufunktsiooni häired

Annust ei ole vaja kohandada.

Maksafunktsiooni häired

Maksatsirroosi korral ei ole tavaliselt vaja annust kohandada, kuna vaid väike osa metoproloolist (5...10%) seondub plasmavalkudega. Raske maksapuudulikkusega patsientidel, näiteks portokavaalse šundiga patsientide ravimisel, tuleks mõelda annuse vähendamisele.

Eakad patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada.

Lapsed ja noorukid

Soovitav MetoZok algannus 6-aastastele ja vanematele hüpertensiooniga patsientidele on 0,5 mg/kg (0,48 mg metoproloolsuksinaati) üks kord ööpäevas. Manustatava annuse lõplikuks suuruseks milligrammides tuleb määrata lähim annus mg/kg kohta arvatule. Patsientidel, kellel 0,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta ravivastust ei anna, võib annust suurendada 1 milligrammini (0,95 mg metoproloolsuksinaati) kehakaalu kilogrammi kohta, kuid mitte üle 50 mg (47,5 mg metoproloolsuksinaati). Patsientidel, kellel 1,0 mg kehakaalu kilogrammi kohta ravivastust ei anna, võib annust suurendada maksimaalse ööpäevase annuseni, mis on 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg). Suuremaid annuseid kui 200 mg (190 mg metoproloolsuksinaati) üks kord ööpäevas ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Alla 6 aasta vanustel lastel ei ole tehtud efektiivsuse ja ohutuse uuringuid. Seega ei ole MetoZok -i kasutamine sellel vanuserühmal soovitatav.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus metoprolooli ja selle derivaatide või teiste beetablokaatorite (beetablokaatorite vahel võib esineda ristuvat tundlikkust) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- II või III astme atrioventrikulaarne blokaad
- Dekompenseerunud südamepuudulikkus
- Kliiniliselt oluline siinusbradükardia (südame löögisagedus < 45...50 lööki/min)
- Siinussõlme nõrkuse sündroom
- Perifeerse arteriaalse verevarustuse raske häire
- Kardiogeenne šokk
- Ravimata feokromotsütoom (vt lõik 4.4)
- Hüpotensioon (süstoolne rõhk < 90 mmHg)
- Raske bronhiaalastma või anamneesis raske bronhospasm

Metoprolool on vastunäidustatud müokardiinfarktiga patsientidel, kellel on südame löögisagedus <45...50 lööki minutis, PR-intervall >0,24 sekundit, süstoolne vererõhk < 100 mmHg ja/või raske südamepuudulikkus.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimi kõrvaltoimed (või kõrvaltoimete konstellatsioonid)

Bronhospastilised haigused

Üldiselt ei tohi bronhospastiliste haigustega patsientidele beetablokaatoreid (sh metoprolooli) anda. Siiski võib suukaudset metoprolooli suhteliste kardioselektiivsete omaduste tõttu ettevaatusega manustada kerge või mõõduka raskusega bronhospastilise haigusega patsientidele, kes teistele sobivatele ravimitele ei reageeri või ei talu neid. Kuna beeta₁-selektiivsus ei ole absoluutne, tuleb manustada samaaegselt beeta₂-agoniste ning kasutada metoprolooli madalaimat võimalikku annust.

Suhkurtõvega patsiendid

Metoprolooli tuleb ettevaatusega manustada diabeediga patsientidele, eriti neile, kes kasutavad insuliini või suukaudseid diabeediravimeid (vt lõik 4.5). Diabeediga patsiente tuleb hoiatada, et beetablokaatorid (sh metoprolool) võivad maskeerida hüpotükeemia puhul ilmnevat tahhükardiat.

Teised hüpopglükeemiale viitavad sümptomid, nagu pearinglus ja higistamine, ei pruugi siiski märkimisväärselt mahasurutud olla ning higistamine võib olla rohkem väljendunud.

Kardiovaskulaarne süsteem

Beetablokaatoreid (sh metoprolool) ei tohi kasutada ravimata kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.3). Esmalt tuleb südamepuudulikkuse seisund stabiliseerida.

Negatiivse toime tõttu atrioventrikulaarsele ülejuhtele tuleb beetablokaatoreid (sh metoprolooli) ettevaatusega manustada I astme atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidele (vt lõik 4.3).

Kui patsiendil tekib ravi ajal süvenev bradükardia (südame löögisagedus <50...55 lööki minutis), tuleb annust järk-järgult vähendada või ravi astmeliselt lõpetada (vt lõik 4.3)

Müokardiinfarkt

Kui müokardiinfarktiga patsientidel tekib oluline hüpotensioon, tuleb metoprolooli manustamine lõpetada ning hinnata hoolikalt patsiendi hemodünaamilist seisundit ja müokardi isheemia ulatust. Vajalik võib olla intensiivne hemodünaamiline jälgimine ja kasutusele tuleb võtta kohased ravimeetmed. Kui hüpotensioon on seotud olulise bradükardia või atrioventrikulaarse blokaadiga, peab ravi olema suunatud nende vastu.

Perifeersed verevarustuse häired

Metoprolooli tuleb ettevaatusega manustada perifeersete arterite verevarustuse häiretega (nt Raynaud' tõbi või sündroom, vahelduv lonkamine) patsientidele, sest ravi ajal beetablokaatoritega võivad need seisundid süveneda (vt lõik 4.3).

Feokromotsütoom

Teadaoleva või kahtlustatava feokromotsütoomiga patsientidele tuleb metoprolooli alati manustada samal ajal alfaadrenoblokaatoriga ja ainult pärast seda, kui ravi alfa-adrenoblokaatoriga on alustatud (vt lõik 4.3).

Anesteesia ja operatsioon

Pikaajalist ravi beetablokaatoritega ei pea enne suuremat operatsiooni rutiinselt katkestama. Südame vähenenud võime adrenergilistele stiimulitele vastamiseks ja nende peegeldamiseks võib suurendada üldanesteesia ning kirurgiliste protseduuridega kaasnevaid riske. Kui metoprolooliga ravitav patsient vajab üldanesteesiat, tuleb anesthesioloogi informeerida asjaolust, et patsient kasutab beetablokaatoreid. Kasutada tuleb võimalikult nõrga kardiodepressiivse toimega anesteetikumi (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed). Kui peetakse vajalikuks ravi beetablokaatoritega, sealhulgas metoprolooliga, enne operatsiooni katkestada, tuleb seda teha järk-järgult ja manustamine tuleb lõpetada umbes 48 tundi enne üldanestetikumi manustamist

Enne operatsiooni tuleb anesthesioloogi informeerida, et patsient kasutab metoprolooli. Kasutada tuleb nii väikse kardiodepressiivse toimega anesteetikumi kui vähegi võimalik (vt lõik 4.5). Kirurgilise protseduuri ajal ei ole soovitatav beetablokaatorite kasutamist katkestada, sest ravi järsk taasalustamine suures annuses metoprolooliga võib kardiovaskulaarse riskiga patsiendil viia bradükardia, hüpotensiooni või insuldi, sealhulgas surmlõppega, tekkeni. Kui enne kirurgilist protseduuri osutub vajalikuks ravi beetablokaatoriga (sh metoprolooliga) lõpetada, tuleb seda teha järk-järgult ja täielikult lõpetada ligikaudu 48 tundi enne üldanesteesiat.

Järsk katkestamine

Ravi metoprolooliga ei tohi järsult katkestada, eriti isheemilise südamehaigusega patsientidel. Stenokardia ägenemise vältimiseks tuleb annust järk-järgult 1...3 nädala jooksul vähendada ja vajaduse korral alustada samal ajal asendusravi.

Anafülaktilised reaktsioonid

Teiste preparaatide poolt esile kutsutud anafülaktilised reaktsioonid võivad beetablokaatoreid kasutavatel patsientidel eriti raskekujulised olla ning tavapärasele adrenaliini annustele mitte reageerida. Võimalusel tuleb suurenenud anafülaksia ohuga patsientidel beetablokaatorite (sh metoprolooli) kasutamist vältida.

Prinzmetali stenokradia

Beetablokaatorid võivad Prinzmetali stenokardia (stenokardia vorm) haigetel stenokardiahoogude sagedust ja kestust suurendada. Neil patsientidel tuleb suhteliselt selektiivseid beeta₁-retseptori blokaatoreid nagu metoprolool kasutada ainult suure ettevaatusega.

Türeotoksikoos

Beetablokaatorid maskeerivad mõningaid türeotoksikoosi sümptomeid. Seetõttu tuleb metoprolooli manustamisel olemasoleva türeotoksikoosiga patsientidele või patsientidele, kellel kahtlustatakse türeotoksikoosi teket hoolikalt jälgida nii kilpnäärme kui südame talitlust.

Psoriaas

Nagu teiste beetaadrenoblokaatorite puhul, tuleb ka metoprolooli manustamist psoriaasi põdevale patsiendile hoolikalt kaaluda, sest psoriaas võib ravi ajal ägeneda.

Okulomukokutaanne sündroom

Metoprolooli kasutamisel ei ole täheldatud täieliku okulomukokutaanse sündroomi teket nagu on kirjeldatud praktoloogiga. Siiski on ilmnenud osa sellest sündroomist (silmade kuivus monosümptomina või aeg-ajalt koos naha lööbega). Enamusel juhtudest on sümptomid metoproloolravi lõpetamisel taandunud. Patsiente tuleb hoolikalt võimalike nägemist mõjutavate toimete suhtes jälgida. Nimetatud toimete esinemisel tuleb kaaluda metoproloolravi lõpetamist.

Koostoimed

Patsientidele, kes saavad metoprolooli, ei tohi veeni manustada verapamiili (fenüülalküülamiin) tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid, sest sellisel juhul esineb südameseiskuse oht (vt lõik 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed).

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Metoprolool metaboliseerub ulatusliku esmase maksapassaažiga ning elimineeritakse peamiselt maksa ainevahetuse kaudu (vt lõik 5.2). Seetõttu võib maksatsirroos suurendada metoprolooli süsteemset biosaadavust ning vähendada totaalset kliirensit põhjustades plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Eakad

Eakaid patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Vererõhu või pulsisageduse ülemäärane langus võib vähendada elutähtsate organite verega varustatust mittepiisava tasemeni.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Täheldatud koostoimed, mille tulemusena samaaegset kasutamist ei soovitata

Kaltsiumikanali blokaatorid (IV kasutamine)

Kaltsiumikanali blokaatorid nagu verapamiil ja diltiaseem võivad tugevdada beetablokaatorite vererõhku ja südame löögisagedust langetavat toimet ning südame kontraktiilsust ja AV-juhtesüsteemi pärssivat toimet. Südameseiskuse ohu tõttu ei tohi verapamiili (fenüülalküülamiin) tüüpi kaltsiumikanali blokaatorit anda veenisiseselt metoprolooli saavatele patsientidele (välja arvatud intensiivravi osakonnas). Koos metoprolooliga suukaudselt verapamiili tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Koostoimed, mida tuleb arvesse võtta

Koostoimed, mis mõjutavad metoprolooli

Metoprolool ja teised antihüpertensiivsed ravimid omavad täiendavat pärssivat toimet vererõhule. Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kes saavad samal ajal ravi katehoolamiinide sisaldust vähendavate preparaatide, teiste beetablokaatorite (sh timolooli sisaldavad silmatilgad) või monoamiinooksüdaasi (MAO) inhibiitoritega. Peale selle võib kuni 14 päeva pärast pöördumatu MAO inhibiitori samaaegse manustamise katkestamist teoreetiliselt tekkida võib-olla oluline hüpertensioon

Kaltsiumikanali blokaatorid (suukaudne kasutamine)

Beetaadrenergilise antagonisti ja kaltsiumikanali blokaatori samaaegne kasutamine võib negatiivse kronotroopse ja inotroopse toime tõttu müokardi kontraktiilsust aditiivselt vähendada. Patsiente, kes võtavad suukaudseid verapamiili tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid koos metoprolooliga, tuleb hoolikalt jälgida.

Arütmiaavastased ravimid

Beetablokaatorid võivad võimendada arütmiaavastaste ravimite negatiivset inotroopset toimet ja nende toimet kodade ülejuhtejale. Samaaegne amiodarooni manustamine võib eriti olemasoleva siinussõlme düsfunktsiooniga patsientidel põhjustada aditiivseid elektrofüsioloogilisi toimeid, sealhulgas bradükardiat, siinussõlme seiskumist ja atrioventrikulaarset blokaadi. Arütmiaavastased ravimid, näiteks kinidiin, tokainiid, prokaiinamiid, aimaliin, amiodaroon, flekainiid ja disopüramiid, võivad võimendada metoprolooli toimeid südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele

Nitroglütseriin

Nitroglütseriin võib tugevdada metoprolooli hüpotensiivset toimet.

Üldanesteetikumid

Mõned inhaleeritavad anesteetikumid võivad tugevdada beetablokaatorite kardiodepressiivset toimet (vt lõik 4.4).

CYP2D6 inhibiitorid

Selle ensüümi tugevatoimelised inhibiitorid võivad suurendada metoprolooli plasmakontsentratsiooni. CYP2D6 tugev pärssimine põhjustab aeglaste metaboliseerijate fenotüübi muutusi (fenotüübi kopeerimine, vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb tugevatoimeliste CYP2D6 inhibiitorite koosmanustamisel metoprolooliga ettevaatlik olla. Teadaolevad kliiniliselt olulised tugevatoimelised CYP2D6 inhibiitorid on antidepressandid nagu fluoksetiin, paroksetiin või bupropioon, antipsühhootikumid nagu tioridasiin, antiarütmikumid nagu kinidiin või propafenoon, viirustevastased ravimid nagu ritonaviir, antihistamiinikumid nagu difenhüdramiin, malaariavastased ravimid nagu hüdroksüklorokviin või kinidiin, seentevastased ravimid nagu terbinafiin ja maohaavandite ravimid nagu tsimetidiin.

Hüdralasiin

Samaaegne hüdralasiini manustamine võib inhibeerida metoprolooli presüsteemset metabolismi, suurendades metoprolooli kontsentratsiooni.

Digitaalise glükosiidid

Digitaalise glükosiidide samaaegne kasutamine võib põhjustada väljendunud bradükardia teket ja/või AV juhtea ja pikenemist.

Sümpatomimeetikumid

Adrenaliin või teised sümpatomimeetilised ained võivad samaaegsel kasutamisel koos beetablokaatoritega provotseerida hüpertensiivsete reaktsioonide teket. Siiski esineb see väiksema tõenäosusega terapeutilises annuses beeta₁-selektiivsete ravimitega kui mitteselektiivsete beetablokaatoritega.

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid

Samaaegne ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega, sealhulgas COX-2 inhibiitorite samaaegne manustamine koos beetablokaatoriga võib vähendada metoprolooli antihüpertensiivset toimet. Selle põhjuseks võib olla mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest tingitud neerude prostaglandiini sünteesi pärssimine ning naatriumi- ja vedelikupeetus.

Maksaensüümide indutseerijad

Ensüüme indutseerivad ravimid võivad mõjutada metoprolooli plasmakontsentratsiooni. Näiteks alandab rifampitsiin metoprolooli plasmakontsentratsiooni.

Koostoimed, mis mõjutavad teisi ravimeid

Antiadrenergilised ravimid

Beetablokaatorid võivad võimendada alfa-adrenoblokaatorite, näiteks guanetidiini, betanidiini, reserpiini, alfa-metüüldopa või klonidiini hüpertensioonivastast toimet. Beetaadrenoblokaatorid võivad samuti võimendada prasosiini esimese annuse posturaalset hüpotensiivset toimet, tõenäoliselt reflektorse tahhükardia vältimise teel. Vastupidi sellele võivad beetaadrenoblokaatorid samuti võimendada hüpertensivset vastust klonidiini manustamise lõpetamisele patsientidel, kes saavad samal ajal klonidiini ja beetaadrenoblokaatorit. Kui patsienti ravitakse samal ajal klonidiini ja metoprolooliga ning ravi klonidiiniga lõpetatakse, tuleb enne klonidiini manustamise lõpetamist metoprolooli manustamine mitmeks päevaks katkestada.

Diabeedivastased ravimid ja insuliin

Beetablokaatorid võivad häirida tavalist hemodünaamilist vastust hüpoglükeemiale ja põhjustada vererõhu tõusu koos raske bradükardiaga. Insuliini kasutataval suhkurtõvega patsientidel võib ravi beetablokaatoritega olla seotud hüpoglükeemia süvenemise või pikema kestusega. Beetablokaatorid võivad töötada vastu sulfonüüluureate hüpoglükeemilistele toimetele. Mõlema toime tekkimise risk on väiksem beeta₁-selektiivse ravimi puhul (nagu metoprolool) kui mitteselektiivse beetablokaatoriga. Siiski tuleb metoprolooli saavaid suhkurtõvega patsiente suhkurtõve kontrolli püsimise tagamiseks jälgida (vt lõik 4.4).

Lidokaiin (ksülokaiin)

Metoprolool võib vähendada lidokaiini kliirensit ning tugevdada seega lidokaiini toimeid.

Prasosiin

Prasosiini esimesele annusele järgneda võib äge posturaalne hüpotensioon võib olla enam väljendunud patsientidel, kes võtavad juba beetablokaatorit, sealhulgas metoprolooli.

Tungaltera alkaloid

Samaaegne manustamine koos beetablokaatoritega võib tugevdada tungaltera alkaloidide vasokonstriktiivset toimet.

Dipüridamool

Üldiselt tuleb beetablokaatorite manustamist enne dipüridamooli testi vältida ja pärast dipüridamooli süsti südame löögisagedust hoolikalt jälgida.

Alkohol

Metoprolool võib modifitseerida alkoholi farmakokineetilisi parameetreid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilss eas naised

Kui raseduse diagnoos kinnitatakse, peavad naised kohe arsti teavitama.

Rasedus

Andmed metoprolooli kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Metoprolooli kasutamise kogemus raseduse esimese trimestri jooksul on piiratud, kuid metoproloolile omistatavaid lootel esinevaid väärarenguid ei ole kirjeldatud. Siiski võivad beetablokaatorid vähendada platsentaarset perfusiooni. Piiratud hulk loomkatseid ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivtoksilisuse osas. Risk lootele/emale ei ole teada.

Metoprolooli tohib rasedatele anda ainult selge vajaduse korral.

Kui raseduse ajal ravitakse metoprolooliga, tuleb kasutada väikseimat võimalikku annust ja 2...3 päeva enne sünnitust kaaluda ravi katkestamist, et vältida emaka kontraktiilsuse suurenemist ja beetablokaadi toimeid vastsündinud imikul (näiteks bradükardia, hüpoglükeemia).

Vastsündinutel on teatatud hüpopglükeemiast, hüpotensioonist, suurenenud bilirubineemiast ja inhibeeritud vastusest anoksiale. Ravi metoprolooliga tuleb lõpetada järk-järgult 48...72 tundi enne sünnituse tähtaega. Kui see ei ole võimalik, tuleb vastsündinut jälgida beetablokaadi tunnuste ja sümptomite (nt kardiaalsed ja pulmonaalsed tüsistused) suhtes 48...72 tunni jooksul pärast sünnitust.

Imetamine

Väike kogus metoprolooli eritub rinnapiima (terapeutilises annuses, ööpäevas 1 liitri rinnapiima ära tarvitanud imik võib saada < 1 mg metoprolooli).

Sellest hoolimata tuleb rinnaga toidetavaid imikuid hoolikalt beetablokaadi tunnuste osas jälgida.

Fertiilsus

Metoprolooli toimeid inimese fertiilsusele ei ole uuritud.

Isaste rottide puhul täheldati, et metoprolooltartraadil on terapeutiliste annuste korral toime spermatogeneesile, kuid loomade fertiilsusuuringutes ei olnud sellel palju suuremates annustes toimet viljastumise määrale.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metoprolool võib põhjustada pearinglust, väsimust või nägemishäireid (vt lõik 4.8) ning seega mõjutada patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes esinenud ravimi kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes esinenud ravimi kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse järgi, kõige sagedamini esinevad toimed esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb igale kõrvaltoimele vastav sagedusvahemik järgmisel reeglil (CIOMS III):

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ ja $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ ja $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsütopeenia

Psühhiaatrilised häired

Harv: depressioon, õudusunenäod, tähelepanuvõime vähenemine

Väga harv: isiksushäired, hallutsinatsioonid

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, peavalu

Harv: somnolentsus või insomnia, paresteesia

Silma kahjustused

Väga harv: nägemishäired (nt nägemise hägustumine), silmade kuivamine ja/või silmade ärritus

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga harv: tinnitus ja soovitusliku annuse ületamise korral kuulmishäired (nt hüpakuusia või kurtus)

Südame häired

Sage: bradükardia

Harv: südamepuudulikkus, arütmia, südamepekslemine

Väga harv: südame erutusjuhtehäired, valu südame piirkonnas

Vaskulaarsed häired

Sage: ortostaatiline hüpotensioon (aeg-ajalt koos minestamisega)

Harv: turse, Raynaud' fenomen

Väga harv: gangreen varasemalt esinenud raske perifeerse verevarustuse häirega patsientidel

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: õhupuudus pingutuse korral

Harv: bronhospasm (mis võib ilmneda patsientidel, kellel puudub anamneesis eelnev obstruktiivne kopsuhaigus)

Väga harv: riniit

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu

Harv: kõhulahtisus või kõhukinnisus

Väga harv: suukuivus, retroperitoneaalne fibroos (seos metoprolooliga ei ole täpselt kindlaks tehtud)

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksafunktsiooni näitajate muutused

Väga harv: hepatiit

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: kehakaalu tõus

Naha- ja nahaaluskoe häired

Harv: lööve (urtikaaria ja psoriaasi tüüpi ning düstroofilised nahakahjustused)

Väga harv: fototundlikkus, hüperhidroos, juuste väljalangemine, psoriaasi ägenemine

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: lihaste spasmid

Väga harv: liigesvalu

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: libiido- ja potentsihäired, Peyronie tõi (seos metoprolooliga ei ole täpselt kindlaks tehtud)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus

Spontaansetest teatistest ja avaldatud haigusjuhtudest pärinevad kõrvaltoimed (sagedus teadmata)

Järgmised kõrvaltoimed on saadud turustamisjärgsest kogemusest metoprolooliga spontaansete teatiste ja avaldatud haigusjuhtude teel. Kuna nendest toimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonist ja neid on mõjutanud segavad tegurid, ei ole võimalik usaldusväärset hinnata nende esinemissagedust, mistõttu on need teadmata sageduse kategoorias. Ravimi kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Närvisüsteemi häired

Segasus seisund

Uuringud

Vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, suure tihedusega lipoproteiinide (HDL) sisalduse vähenemine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Metoprolooli üleannustamisest tingitud mürgistus võib põhjustada rasket hüpotensiooni, siinusbradükardiat, atrioventrikulaarset blokaadi, müokardiinfarkti, südamepuudulikkust, kardiogeenset šokki, südameseiskust, bronhospasmi, teadvuskadu (või isegi kooma), krampe, iiveldust, oksendamist ja tsüanoosi ning surma.

Kui samal ajal kasutatakse alkoholi, antihüpertensiivseid aineid, kinidiini või barbituraate, võivad need nähud süveneda.

Üleannustamise esmased sümptomid ilmnevad 20 minuti kuni 2 tunni jooksul metoprolooli manustamisest.

Ulatusliku üleannustamise mõjud võivad püsida mitmeid päevi vaatamata plasmakontsentratsiooni vähenemisele.

Ravi

Patsient tuleb hospitaliseerida ning üldjuhul korraldada ravi intensiivravi osakonnas pideva südame talitluse, veregaaside ja vere biokeemiliste parameetrite jälgimisega. Vajadusel tuleb alustada erakorraliste toetavate meetmetega nagu kunstlik ventilatsioon või südame stimulaatori paigaldamine. Isegi väikese üleannuse võtnud ning näiliselt heas seisus olevaid patsiente tuleb vähemalt 4 tunni jooksul jälgida mürgistuse nähtude ja sümptomite suhtes.

Potentsiaalselt eluohtliku suukaudse üleannuse korral tuleb seedetraktist ravimi eemaldamiseks esile kutsuda oksendamine, teha maoloputust (4 tunni jooksul pärast metoprolooli manustamist) ja/või kasutada aktiivsütt. Hemodialüüs metoprolooli eliminatsioonis suure tõenäosusega efektiivne ei ole.

Teisi üleannuse kliinilisi ilminguid tuleb ravida sümptomaatilisel intensiivravi kaasaegsete meetodite alusel. Pärast üleannustamist võivad tekkida beetablokaatori ärajätunähud (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid, ATC-kood: C07AB02

Metoprolool on selektiivne beeta₁-adrenoblokaator, seega blokeerib ta südames asuvaid beeta₁-retseptoreid märkimisväärselt väiksemate annuste puhul, kui oleks vaja beeta₂-retseptorite blokaadiks.

Metoprolooli membraane stabiliseeriv toime on vähetähtis ja sellel ei ole osaliselt agonistlikku aktiivsust.

Metoprolool vähendab või blokeerib katehoolamiinide (mis vabanevad vaimse ja füüsilise pingutuse korral) agonistlikku toimet südamele. Metoprolool vähendab tahhükardiat, suurenenud südame väljutusmahtu ja südame kontraktiilsust, mis on tavaliselt seotud katehoolamiinide järsu tõusuga, ning samas langetab vererõhku.

Kui endogeense adrenaliini kontsentratsioon on suur, on metoprolooli toime vererõhu regulatsioonile väiksem kui mitteselektiivsetel beetablokaatoritel.

Toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide manustamisel on metoproloolsuksinaadi plasmakontsentratsioon ja efektiivsus (beeta₁-retseptorite blokaad) 24 tunni jooksul palju ühtlasem kui tavapäraste tablettide manustamisel. Lisaks on potentsiaalne risk plasmakontsentratsiooniga seotud kõrvaltoimete (bradükardia ja jalgade väsimine) tekkeks väiksem.

Vajaduse korral võib kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse nähtudega patsientidele metoprolooli manustada samal ajal beeta₂-agonistiga. Kui metoprolooli manustada ühel ajal beeta₂-agonistiga, mõjutab ta beeta₂-retseptoritega seotud bronhodilatatsiooni vähem kui mitteselektiivsed beetablokaatorid.

Metoprolooli toime insuliini vabanemisele ja süsivesikute ainevahetusele on väiksem kui mitteselektiivsetel beetablokaatoritel.

Metoprolooli toime hüpoglükeemiast tingitud kardiovaskulaarsetele reaktsioonidele on nõrgem kui mitteselektiivsetel beetablokaatoritel.

Lühiajalistes uuringutes metoprolooliga on ilmnunud triglütseriidide kontsentratsiooni vähenemine ja vabade rasvhapete sisalduse langus veres. Mõningatel juhtudel on HDL-väärtused veidi vähenenud, seda siiski vähem kui mitteselektiivsete beetablokaatorite kasutuse korral. Ühes, üle mitme aasta kestnud uuringus täheldati metoprolooli manustamisel üldkolesterooli taseme olulist langust.

Elukvaliteet metoproloolravi ajal ei muutu või paraneb.

Müokardiinfarkti läbipõdenud patsientidel on täheldatud metoprolooli manustamise järel elukvaliteedi paranemist. Ühtlasi parandab metoprolool stabiilse sümptomaatilise südamepuudulikkuse korral elukvaliteeti.

Toime kõrgeenenud vererõhule

Metoprolool langetab vererõhku kehaasendist sõltumata. Ravi alguses võib metoprolool põhjustada kliiniliselt mitteolulist perifeerse resistentsuse tõusu, kestusega mõni tund. Pikaajalise ravi korral võib perifeerne resistentsus väheneda. Pikaajalise ravi korral on näidatud, et metoprolool vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat ning parandab diastoolset funktsiooni ja vasaku vatsakese täitumust.

Kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidel on näidatud, et metoprolool vähendab südamehaigusesse suremise riski, peamiselt kardiovaskulaarse suremise, fataalse ja mittefataalse müokardiinfarkti ja insuldi riski vähendamise teel.

Toime stenokardiale

Stenokardiaga patsientide puhul on kindlaks tehtud, et metoprolool vähendab stenokardiahoogude ja tumma isheemia episoodide sagedust, kestust ja raskusastet, samuti parandab koormustaluvust.

Toime kroonilisele südamepuudulikkusele

Stabiilse südamepuudulikkusega (NYHA II–IV klass) ja vähenenud väljutusfraktsiooniga ($\leq 40\%$) patsientidel parandas metoprolool elulemist ja vähendas südamepuudulikkuse süvenemisega seotud hospitaliseerimiste arvu. Metoprolool suurendas ka väljutusfraktsiooni, vähendas vasaku vatsakese diastoolset ja lõppsüstoolset mahtu ja parandas NYHA funktsionaalset klassi ning elukvaliteeti.

MERIT-HF-uuringus (3991 patsiendiga), kus metoprolooli manustati koos standardsetl südamepuudulikkuse ravis kasutatavate ravimitega – diureetikumide, ACE inhibiitorite või ACE-inhibiitorite talumatuse korral hüdralasiiniga, pikatoimeahaga nitropreparaadi või angiotensiin-II-retseptori antagonistiga ja vajaduse korral südameglükosiidiga – on täheldatud järgmiste näitajate vähenemist:

- üldine suremus vähenes 34% ($p = 0,0062$ (kohandatud); $p = 0,00009$ (nominaalne))
- üldine suremus ja hospitaliseerimine (ajavahemik esmase sündmuseni) vähenesid 19% (kombineeritud tulemusnäitaja, $p = 0,00012$)
- südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud suremus ja hospitaliseerimine (ajavahemik esmase sündmuseni) vähenesid 31% (kombineeritud tulemusnäitaja, $p \leq 0,00001$)
- suremus ja südameplantatsioonid (ajavahemik esmase sündmuseni) vähenesid 32% (kombineeritud tulemusnäitaja, $p = 0,0002$)
- kardiovaskulaarne suremus esines 38% vähem ($p = 0,00003$)
- äkksurmasid esines 41% vähem ($p = 0,0002$)

- südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmasid esines 49% vähem ($p = 0,0023$)
- südamesurmade ja mittefataalsete müokardiinfarktide esinemissagedus vähenesid 39% ($p = 0,0023$)
- südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud üldine suremus ja hospitaliseerimise või intensiivravi vajadus (ajavahemik esmase sündmuseni) vähenesid 32% (kombineeritud tulemusnäitaja, $p \leq 0,00001$)
- hospitaliseerimiste arv seoses südamepuudulikkusega vähenes 30% ja kardiovaskulaarsete häirete puhul 15% ($p = 0,0003$).

Toime südame rütmile

Supraventrikulaarse tahhükardia või kodade virvenduse esinemisel ning ventrikulaarsete ekstrasüstolite olemasolul aeglustab metoprolool vatsakeste löögisagedust ning vähendab ventrikulaarsete ekstrasüstolite hulka.

Toime müokardiinfarkti korral

Tõestatud müokardiinfarkti või selle kahtluse korral vähendab metoprolool suremust peamiselt seetõttu, et vähendab äkksurma riski. Seda toimet seostatakse metoprolooli oletatava pärssiva toimega vatsakeste virvendusele. Oletatakse, et vatsakeste fibrillatsiooni pärssiv toime on seotud kahe mehhanismiga. Metoprolool toimib tsentraalselt vaagusnärville ja seeläbi mõjustab südame elektrilist stabiilsust. Metoprolool vähendab ka sümpaatilise närvisüsteemi isheemilist toimet südamele, mis mõjub soodsalt kontraktiilsusele, pulsisagedusele ja vererõhule. Nii varane kui ka hiline sekkumine vähendavad südamehaiguse anamneesiga riskirühma patsientidel ning diabeedihaigetel suremust.

On täheldatud, et metoprolool vähendab ka mittefataalse kordusinfarkti tekke tõenäosust.

Toime südameklõppimisele

Metoprolooli võib kasutada funktsionaalsete kardiaalsete sümptomitega seotud südameklõppimise ravis.

Toime migreenile

Metoprolooli võib kasutada migreeni profülaktikaks.

Lapsed ja noorukid

Neljanädalases uuringus primaarse essentsiaalse hüpertensiooniga 144 pediaatrilisel patsiendil (vanuses 6...16 aastat) langetas MetoZok süstoolset vererõhku annuses 0,2 mg/kg 5,2 mmHg ($p = 0,145$); annuses 1,0 mg/kg 7,7 mmHg ($p = 0,027$) ja annuses 2,0 mg/kg 6,3 mmHg ($p = 0,049$), maksimaalse annusega 200 mg ööpäevas võrreldes 1,9 mmHg platseeboga. Diastoolne vererõhk langes vastavalt 3,1 ($p = 0,655$), 4,9 ($p = 0,280$), 7,5 ($p = 0,017$) ja 2,1 mmHg. Mingeid ilmseid erinevusi vererõhu languses vanuse, Tanneri skaala ega rassi alusel ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suukaudse manustamise järel imendub metoprolool täielikult. Ulatusliku esmase maksapassaži tõttu on metoprolooli ühekordse suukaudse annuse biosaadavus ligikaudu 50%. Toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide biosaadavus on ligikaudu 20...30% väiksem kui tavalistel tablettidel, mis siiski ei mõjuta oluliselt kliinilist toimet, kuna AUC-väärtused südame löögisageduse suhtes on sama mis tavalistel tablettidel. Ainult väike kogus metoproloolist (ligikaudu 5...10%) seondub plasmavalkudega.

Toimeainet prolungeeritult vabastav metoproloolsuksinaadi tablett koosneb paljudest toimeainet kontrollitult vabastavatest metoproloolsuksinaadi graanulitest. Iga graanul on kaetud õhukese polümeerkestaga, mis kontrollib metoprolooli vabanemist.

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett lahustub kiiresti ja toimeainet prolungeeritult vabastavad graanulid hajuvad seedetraktis, vabastades metoprolooli ühtlase kiirusega 20 tunni jooksul. Metoprolooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vt Metabolism ja eliminatsioon).

Tänu sellele tagab ravimi suukaudne manustamine üks kord päevas metoprolooli ühtlase plasmakontsentratsiooni. Füsioloogilised faktorid, nagu pH ja peristaltika, ei mõjuta metoprolooli vabanemise kiirust.

Metabolism ja eritumine

Metoprolool metaboliseerub peamiselt maksas oksüdatsiooni teel. Kolmel kindlaks tehtud peamisel metaboliidil ei ole kliiniliselt olulist beetablokeerivat toimet.

Põhiliselt (kuid mitte ainult) metaboliseerub metoprolool maksaensüüm tsütokroomi (CYP) 2D6 abil. CYP 2D6-geeni polümorfismi tõttu on metabolismi tase indiviiditi erisugune, aeglastel metaboliseerijatel (ligikaudu 10%) on plasmakontsentratsioonid suuremad ja eliminatsioon aeglasem kui kiiretel metaboliseerijatel. Ühe indiviidi piires on plasmakontsentratsioonid siiski stabiilsed ja korduvalt saavutatavad.

Üle 95% suukaudsest annusest eritub uriiniga. Ligikaudu 5%, üksikjuhtudel kuni 30% annusest eritub muutumatul kujul. Metoprolooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vahemikus 1...9 tundi). Üldine kliirens on ligikaudu 1 liiter/min.

Metoprolooli farmakokineetika eakatel patsientidel ei erine oluliselt nooremate populatsioonist. Neerupuudulikkusega patsientidel on metoprolooli süsteemne biosaadavus ja eliminatsioon normaalsed. Metaboliitide eliminatsioon on siiski normist aeglasem. Patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) on alla 5 ml/min, on täheldatud metaboliitide märkimisväärset kuhjumist. Metaboliitide kuhjumine ei võimenda siiski metoprolooli beetablokeerivat toimet.

Maksakahjustus ei mõjuta oluliselt metoprolooli farmakokineetikat, kuna vaid väike osa metoproloolist seondub valkudega. Raske maksatsirroosi puhul või portokavaalse šundi olemasolu korral võib metoprolooli biosaadavus suureneja ja kliirens väheneda. Üldine kliirens on portokavaalse šundiga patsientidel ligikaudu 0,3 l/min ja AUC-väärtused ligikaudu kuus korda suuremad kui tervetel katseisikutel.

Lapsed ja noorukid

Metoprolooli farmakokineetiline profiil hüpertensiooniga lapsed patsientidel vanuses 6...17 eluaastat sarnaneb eelnevalt kirjeldatud farmakokineetiliste andmetega täiskasvanutel. Metoprolooli näiv oraalne kliirens (CL/F) suurenes lineaarselt koos kehamaassi tõusuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed, mis oleksid olulised kliinilisele efektiivsusele, puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Krospovidoon
Glükoos
Hüpromelloos
Laktoosmonohüdraat
Makrogool 4000
Magneesiumstearaat
Maisitärklis
Polüakrülaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Sukroos
Talk
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E 172) (MetoZok, 95 mg)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

PP-alumiiniumist blisterpakendid ja PVC/aclar-alumiiniumist blisterpakend 18 kuud

HDPE-st pudelid

2 aastat

Pärast esmast avamist 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

PP-alumiiniumist blisterpakendid

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

PVC/aclar-alumiiniumist blisterpakend

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

HDPE-st pudelid

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PP-alumiiniumist blisterpakendid

Pakendite suurused: 30, 60 ja 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

PVC/aclar-alumiiniumist blisterpakend

Pakendite suurused: 30, 60 ja 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

HDPE-st pudelid

Pakendite suurused: 30, 60 ja 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovskova 57

1000 Ljubljana

Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

MetoZok, 23,75 mg: 536407

MetoZok 47,5 mg: 536507

MetoZok 95 mg: 536607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

12.02.2007 / 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015