

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metoprolol Polpharma 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Metoprolol Polpharma 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Metoprolol Polpharma 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid  
Metoprolol Polpharma 200, 190 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 23,75 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 25 mg metoprololtartraadile.

50 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 47,5 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 50 mg metoprololtartraadile.

100 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 95 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 100 mg metoprololtartraadile.

200 mg: Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 190 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 200 mg metoprololtartraadile.

INN. *Metoprololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Metoprolol Polpharma 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 9 x 5 mm, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Metoprolol Polpharma 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 11 x 6 mm, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Metoprolol Polpharma 100 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 16 x 8 mm, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Metoprolol Polpharma 200 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega ligikaudu 19 x 10 mm, mille mõlemal küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

- Arteriaalne hüpertensioon.
- Stenokardia.
- Südame rütmihäired, sh supraventrikulaarne tahhükardia.
- Ägeda müokardiinfarkti järgse äkksurma ja kordusinfarkti profülaktika.
- Orgaanilise südamekahjustusega palpitatsioonid.
- Migreeni profülaktika.

- Krooniline sümptomaatiline südamepuudulikkus (NYHA II...IV klass, vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 40%), kombinatsioonis teiste südamepuudulikkuse ravimitega.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Metoprolol Polpharma tablette tuleb võtta üks kord ööpäevas hommikul. Tabletid tuleb neelata alla tervelt või poolitatult. Neid ei tohi närida ega purustada. Tablette tuleb võtta koos veega (vähemalt pool klaasi).

Annust võib kohandada vastavalt järgmistele juhistele:

### *Arteriaalne hüpertensioon*

Kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidele 47,5 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 50 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 95...190 mg metoproloolsuktsinaadini (vastab 100...200 mg metoprololartartradile) ööpäevas või võib lisada raviskeemi teise antihüpertensiivse ravimi.

### *Stenokardia*

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 100...200 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas. Vajadusel võib raviskeemi lisada ka teisi ateroskleroosi raviks mõeldud ravimeid.

### *Südame rütmihäired*

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 100...200 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas.

### *Müokardiinfarkti järgne profülaktika*

190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 200 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas.

### *Funktsionaalsetest südamehäiretest tingitud palpitatsioonid*

95 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 100 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada 190 mg metoproloolsuktsinaadini (vastab 200 mg metoprololartartradile).

### *Migreeni profülaktika*

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 100...200 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas.

### *Krooniline sümptomaatiline südamepuudulikkus*

Metoproloolsuktsinaadi annus määratakse individuaalselt patsientidele, kellel on krooniline sümptomaatiline südamepuudulikkus, mida reguleeritakse teise südamepuudulikkuse ravimiga. Soovitav algannus NYHA III...IV klassi patsientidele on 11,88 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 12,5 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas esimese nädala jooksul. Annust võib vajadusel suurendada 23,75 mg metoproloolsuktsinaadini (vastab 25 mg metoprololartartradile) ööpäevas teise nädala jooksul. Soovitav algannus NYHA II klassi patsientidele on 23,75 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 25 mg metoprololartartradile) üks kord ööpäevas esimese kahe nädala jooksul. Pärast esimest kahte nädalat on soovitatav annust kahekordistada. Annust tuleb suurendada igal teisel nädalal kuni annuseni 190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 200 mg metoprololartartradile) ööpäevas või kuni saavutatakse maksimaalne talutav annus. Pikaajaliseks raviks tuleb märklaudannuseks fikseerida annus 190 mg metoproloolsuktsinaati (vastab 200 mg metoprololartartradile) ööpäevas või kuni saavutatakse maksimaalne talutav annus. On soovitatav, et raviarst oleks teadlik, kuidas ravida kroonilist sümptomaatilist südamepuudulikkust. Pärast iga annuse suurendamist tuleb patsiendi seisundit hoolikalt kontrollida. Kui vererõhk liigselt langeb, võib olla vajalik langetada teise samaaegselt võetava ravimi annust. Vererõhu langus ei ole tingimata takistuseks metoprolooli pikaajalisele kasutamisele, kuid annust tuleb vähendada, kuni patsiendi seisund on stabiilne.

### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada.

### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Raske maksapuudulikkusega patsientidel, nt portaalveeni šundiga patsientide ravimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 5.2).

#### *Eakad*

Puuduvad adekvaatsed andmed kasutamise kohta üle 80-aastastel patsientidel. Annuse suurendamisel rakendage erilisi ettevaatusabinõusid.

#### *Lapsed ja noorukid*

Metoprolooli kasutamise kohta lastel ja noorukitel on piiratud andmed.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus metoproloolsuksinaadi, teiste beetablokaatorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- II või III astme atrioventrikulaarne blokaad.
- Ravile allumatu südamepuudulikkus (kopsuturse, vähenenud verevool või hüpotensioon) ja jätkuv või perioodiline ravi, mis suurendab südame kontraktiilsust (beetaretseptorite agonism).
- Manifesteerunud ja kliiniliselt oluline siinusbradükardia (südame löögisagedus < 50/minutis).
- Siinussõlme nõrkuse sündroom.
- Kardiogeenne šokk.
- Raske perifeersete arterite haigus.
- Hüpotensioon (süstoolne rõhk < 90 mmHg).
- Metaboolne atsidoos.
- Raske bronhiaalastma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.
- Ravile allumatu feokromotsütoom (vt ka lõik 4.4).
- Samaaegne MAO inhibiitorite (v.a MAO-B inhibiitorid) kasutamine (vt ka lõik 4.5).

Metoprolooli ei tohi manustada kahtlustatava ägeda müokardiinfarktiga patsientidele ja patsientidele, kelle südame löögisagedus on < 45 lööki minutis, PQ intervall > 0,24 sekundit või süstoolne vererõhk on < 100 mmHg.

Lisaks on metoprolool vastunäidustatud südamepuudulikkusega patsientidele ja patsientidele, kelle süstoolne vererõhk langeb korduvalt alla 100 mmHg (enne ravi algust on vajalik kontroll).

Samaaegne verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatorite või teiste antiarütmikumide (nagu disopüramiid) intravenoosne manustamine on vastunäidustatud (erand: intensiivraviüksuses) (vt ka lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Beetablokaatoreid tuleb astmaatikutele manustada ettevaatusega. Kui astmaatik kasutab metoproloolravi alustamise ajal beeta<sub>2</sub>-agonisti (tabletinä või inhalatsiooni teel), tuleb beeta<sub>2</sub>-agonisti annus üle vaadata ja seda vajaduse korral suurendada. Metoprolooli toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid mõjutavad beeta<sub>2</sub>-retseptoreid väiksemal määral kui tavapärased beeta<sub>1</sub>-selektiivsed tabletivormis manustatavad beetablokaatorid.

Metoprolool võib vähendada diabeediravi toimet ja maskeerida hüpoglükeemia sümptomeid. Risk süsivesikute ainevahetushäirete tekkeks või hüpoglükeemia sümptomite maskeerimiseks on metoprolooli toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide kasutamisel väiksem kui tavapärase tabletivormis manustatavate beeta<sub>1</sub>-selektiivsete beetablokaatorite puhul ning märkimisväärselt väiksem kui kasutades mitteselektiivseid beetablokaatoreid.

AV ülejuhtehäired võivad harvadel juhtudel metoproloolravi ajal süveneda (võimalik atrioventrikulaarne blokaad).

Metoprolool võib antihüpertensiivse toime tõttu süvendada perifeersete vaskulaarsete häirete sümptomeid.

Kui metoprolooli määratakse feokromotsütoomiga patsientidele (vt lõik 4.3), tuleb enne ravi alustamist ja metoproloolravi ajal kasutada alfa-adrenoblokaatorit.

Metoproloolravi võib maskeerida türeotoksikoosi sümptomeid.

Enne operatsiooni tuleb anestezioloogi informeerida asjaolust, et patsient võtab beetablokaatoreid. Kirurgilise protseduuri ajal ei ole soovitatav beeta-adrenoblokeerivat ravi katkestada.

Ravi beetablokaatoriga ei tohi järsult katkestada. Kui ravi katkestamine on vajalik, tuleb ravimi annust võimaluse korral vähendada järk-järgult, vähendades seda vähemalt kahe nädala jooksul poole võrra, kuni saavutatakse väikseim annus, milleks on pool väikseima annusega toimeainet prolongeeritult vabastavast tabletist, st 11,875 mg metoproloolsuksinaati (vastab 12,5 mg metoprolooltartraadile). Viimast annust tuleks kasutada vähemalt neli päeva, enne kui ravi täielikult lõpetatakse. Kui patsiendil tekib mõni sümptom, tuleb annust vähendada veelgi aeglasemalt. Beetablokaatorravi järsk katkestamine võib süvendada südamepuudulikkust ja suurendada müokardiinfarkti ja äkksurma riski.

Nagu teised beetablokaatorid võib ka metoprolool suurendada tundlikkust allergeenide suhtes ning anafülaktiliste reaktsioonide raskusastet. Adrenaliini manustamine ei anna beetablokaatoreid saavatel isikutel alati soovitud tulemust (vt ka lõik 4.5).

Beetablokaatorid võivad vallandada psoriaasi või põhjustada selle ägenemist.

Prinzmetali stenokardiaga patsientidel tuleb beeta<sub>1</sub>-selektiivseid aineid kasutada ettevaatusega.

Praeguse ajani on puudulikud andmed metoprolooli kasutamise kohta südamepuudulikkusega ja järgmiste kaasuvate teguritega patsientidel:

- Ebastabiilne südamepuudulikkus (NYHA IV klass)
- Äge müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia eelneval 28 päeval
- Neerufunktsiooni kahjustus
- Maksafunktsiooni kahjustus
- Üle 80-aastased patsiendid
- Alla 40-aastased patsiendid
- Hemodünaamiliselt olulised südameklapi haigused
- Hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia
- Südameoperatsiooni ajal või pärast seda, viimase nelja kuu jooksul enne ravi metoproloolsuksinaadiga.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

##### *Farmakodünaamilised koostoimed*

Kui sümpaatilisi ganglione blokeerivaid aineid manustatakse samaaegselt teiste beetablokaatoritega (nt silmatilgad) või MAO inhibiitoritega, tuleb hoolikalt jälgida patsiendi seisundit (vt ka lõik 4.3).

Kui lõpetatakse samaaegne ravi klonidiiniga, tuleb beetablokaatorravi lõpetada mõni päev varem.

Patsienti tuleb jälgida iga negatiivse inotroopse ja kronotroopse toime vormi suhtes, kui metoprolooli manustatakse samaaegselt koos verapamiili või diltiaseemi tüüpi kaltsiumikanali blokaatoritega või antiarütmikumidega. Verapamiili tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid ei tohi intravenoosselt manustada beetablokaatoreid saavatele patsientidele (vt ka lõik 4.3).

I klassi antiarütmikumid: I klassi antiarütmikumidel ja beetablokaatoritel on täiendavaid negatiivseid inotroopseid toimeid, mis võivad põhjustada tõsiseid hemodünaamilisi kõrvaltoimeid patsientidel, kellel on vasaku vatsakese funktsiooni langus. Kombinatsiooni tuleks vältida ka siinussõlme nõrkuse

ja patoloogiliste AV ülejuhte häirete korral. Koostoime on kõige paremini dokumenteeritud disopüramiidi korral (vt ka lõik 4.3).

Patsientidel, kes saavad beetablokaatoreid võivad inhalatsioonanesteetikumid suurendada beetablokaatorite bradükardiat põhjustavat toimet.

Metoprolool võib tugevdada samaaegselt manustatavate vererõhku langetavate ravimite toimet.

Kui metoprolooli manustatakse koos noradrenaliini, adrenaliini või teiste sümpatomimeetikumidega, võib vererõhk märkimisväärselt tõusta.

Samaaegse metoprolool- ja reserpiin-, alfa-metüüldopa-, klonidiin-, guanfatsiin- ja südameglükosiidravi korral võivad südamelöögisagedus ja südame ülejuhtivus oluliselt langeda.

Patsiendid, kes saavad samaaegset ravi teiste beetaretseptorite antagonistidega (nt timolooli silmatilgad), peavad olema hoolika arstliku järelevalve all.

Metoproloolsuktsinaat võib leevendada hüpoglükeemia sümptomeid, eriti tahhükardiat. Beetaretseptorite blokaatorid võivad inhibeerida insuliini vabanemist II tüüpi diabeedi korral. Vere glükoositaset tuleb määrata regulaarselt ja antidiabeetilist ravi (insuliin ja suukaudsed antidiabeetikumid) tuleb vastavalt kohandada.

Samaaegne indometatsiini või teise prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamine võib vähendada beetablokaatorite antihüpertensiivset toimet.

Kui teatud asjaoludel manustatakse patsiendile adrenaliini koos beetablokaatoritega, mõjutavad kardioselektiivsed beetablokaatorid vererõhu reguleerimist märkimisväärselt vähem kui mitteselektiivsed beetablokaatorid.

Adrenaliini toime anafülaktiliste reaktsioonide ravis võib beetablokaatoreid saavatel patsientidel olla nõrgenenud (vt ka lõik 4.4).

#### *Farmakokineetilised koostoimed*

Ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ravimid võivad mõjutada metoprolooli plasmakontsentratsiooni. Rifampitsiin võib suurendada metoprolooli metabolismi, vähendades seega selle taset veres, samal ajal kui tsimetidiin, alkohol ja hüdralasiin võivad mõeldavalt suurendada metoprolooli plasmakontsentratsiooni. Metoprolool metaboliseerub peamiselt, kuid mitte ainult, maksaensüümi tsütokroom (CYP) 2D6 kaudu (vt ka lõik 5.2). Ained, millel on inhibeeriv toime CYP 2D6 suhtes, nt selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) nagu paroksetiin, fluoksetiin ja sertraliin, difenhüdramiin, hüdroksüklorokviin, tselekoksiib, terbinafiin, neuroleptikumid (nt kloorpromasiin, triflupromasiin, kloorprotikseen) ja võimalik, et ka propafenoon, võivad suurendada metoprolooli plasmakontsentratsiooni.

Teatud on ka amiodarooni ja kinidiini (antiarütmikumid) CYP 2D6 inhibeerivast toimest.

Teiste ravimite kliirens võib metoprolooli tõttu väheneda (nt lidokaiin).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Kuna puuduvad hästi kontrollitud uuringud metoprolooli kasutamise kohta rasedatel naistel, võib metoprolooli raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui võimalik kasu emale kaalub üles riskid embrüole/lootele.

Beetablokaatorid vähendavad platsenta perfusiooni ja võivad põhjustada loote surma ja enneaegset sünnitust. Emakasisese kasvu peetust on täheldatud pärast kuni mõõduka hüpertensiooniga rasedate naiste pikaajalist ravi. Beetablokaatorid on teadaolevalt põhjustanud pikaajalist sünnitust ja

bradükardiat lootel ja vastsündinul. Samuti on teateid hüpopglükeemiast, hüpotensioonist, suurenenud bilirubineemiast ja piiratud vastusest hapnikupuudusele vastsündinutel. Ravi metoprolooliga tuleb lõpetada 48...72 tundi enne arvestuslikku sünnikuupäeva. Kui see ei ole võimalik, tuleb vastsündinut sünnitusjärgselt 48...72 tunni jooksul jälgida beetablokaadi nähtude ja sümptomite suhtes (nt südame ja kopsude komplikatsioonid).

Beetablokaatorid ei ole näidanud potentsiaalset teratogeenset aktiivsust loomadel, kuid vähendasid verevoolu nabanööris, põhjustasid kasvupeetust, vähendasid luustumist ning suurendasid loote- ja postnataalseid surmajuhtusid.

#### *Imetamine*

Metoprolooli kontsentratsioon rinnapiimas on ligikaudu kolm korda suurem kui ema plasmas. Ehkki kõrvaltoimete risk rinnaga toidetavale imikule on pärast ravimi manustamist raviannustes tõenäoliselt väike (v.a aeglaselt metaboliseerivatel isikutel), tuleb rinnaga toidetavaid imikuid jälgida beetablokaadi nähtude suhtes.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Metoprolol Polpharma'l on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsient peab pöörama tähelepanu sellele, kuidas metoprolool mõjutab teda enne autojuhtimist või masinate käsitsemist, kuna metoproloolravi ajal võivad tõenäoliselt esineda pearinglus ja väsimus. Need toimed võivad olla tugevnenud samaaegsel alkoholi tarbimisel või pärast üleminekut ravile teise ravimiga.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Allpool toodud kõrvaltoimed esinesid kliinilistes uuringutes või kliinilisel kasutusel, eriti metoprolooltartraadi tablettide kasutamisel. Paljudel juhtudel ei ole põhjuslikku seost metoprolooliga kinnitatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on reastatud vastavalt MedDRA esinemissageduste konventsioonile:

	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfiüsteemi häired					Trombotsüto- peenia, leukopeenia
Endokriin- süsteemi häired				Latentse suhkurtõve halvenemine	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Kehakaalu tõus		
Psühhiaatrilised häired			Depressioon, keskendumis- probleemid, uimasus või unetus, õudusunenäod	Närvilisus, ärevus	Unustamine või mälu kahjustus, segasus, hallutsinatsioonid, isiksuse muutused (nt tujumuutused)
Närvisüsteemi häired		Peeringlus, peavalu	Paresteesia		

Silma kahjustused				Nägemishäired, kuivad või ärritunud silmad, konjunktiviit	
Kõrva ja labürindi kahjustused					Tinnitus, kuulmisprobleemid
Südame häired		Bradükardia, tasakaaluhäired (väga harva seotud minestusega), palpitatsioonid	Ajutine südamepuudulikkuse sümptomite süvenemine, esimese astme AV- blokaad, prekordiaalne valu	Funktsionaalsed südame sümptomid, südame rütmihäired, ülejuhtivuse häired	
Vaskulaarsed häired	Väljendunud vererõhu langus ja ortostaatiline hüpotensioon, väga harva koos minestusega	Külmad käed ja jalad			Nekroosid patsientidel, kellel on enne ravi olnud raskeid perifeerseid vaskulaarseid häireid, vahelduva lonkamise või Raynaud' sündroomi süvenemine
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Funktsionaalne düspnoe	Bronhospasm	Riniit	
Seedetrakti häired		Iiveldus, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus	Oksendamine	Suukuivus	Maitsetundlikkuse häired
Maksa ja sapiteede häired				Ebatavalised LFT väärtused	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve (psoriaasilaadne nõgestõbi ja düstroofilised naha-kahjustused), suurenenud higistamine	Juuste väljalangemine	Valgustundlikkusreaktsioonid, psoriaasi süvenemine, uue psoriaasi manifesteerumine, psoriaasilaadsed dermatoloogilised muutused
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Lihasspasmid		Artralgia, lihaskoe nõrkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Impotentsus ja muud seksuaalse funktsiooni häired, <i>induratio penis plastica</i>	

				(Peyronie sündroom)	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus		Turse		

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### *Sümptomid*

Metoprolooli üleannustamine võib põhjustada rasket hüpotensiooni, siinusbradükardiat, atriuventrikulaarset blokaadi, südamepuudulikkust, kardiogeenset šokki, südameseiskust, bronhospasmi, teadvuse kadu (isegi koomat), iiveldust, oksendamist või tsüanoosi.

Sümptomid võivad süveneda samaaegsel alkoholi, antihüpertensiivsete ainete, kinidiini või barbituraatide manustamisel.

Esimesed üleannustamise sümptomid ilmnevad tavaliselt 20 minutit kuni 2 tundi pärast ravimi sissevõtmist.

### *Ravi*

Aktiivsõe manustamine, vajadusel maoloputus. Raske hüpotensiooni või bradükardia korral või südamepuudulikkuse riski korral tuleb patsiendile manustada intravenoosselt beeta<sub>1</sub>-agonisti (nt prenalteerool) 2..5-minutiliste intervallidega või pideva infusioonina kuni soovitud toime saavutamiseni. Kui selektiivset beeta<sub>1</sub>-agonisti ei ole saadaval, võib kasutada dopamiini. Uitnäarvi blokeerimiseks võib manustada ka atropiinsulfaati (0,5...2,0 mg intravenoosselt).

Kui soovitud toimet ei saavutata, võib kasutada teist sümpatomimeetilist ainet, nt dobutamiini või noradrenaliini.

Patsiendile võib manustada ka 1...10 mg glükagooni. Võib osutada vajalikuks kasutada südamestimulaatorit. Intravenoosselt võib manustada beeta<sub>2</sub>-agonisti, et vältida patsiendil bronhospasmi.

Märkus! Annused üleannustamise raviks on palju suuremad kui tavaliselt manustatavad raviannused, kuna beetablokaator on blokeerinud beetaretseptorid.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Selektiivsed beetablokaatorid  
ATC-kood: C07AB02

Metoprolool on selektiivne beeta<sub>1</sub>-blokaator, st blokeerib beeta<sub>1</sub>-retseptoreid südames märkimisväärselt väiksemate annuste juures kui need, mida on vaja beeta<sub>2</sub>-retseptorite blokeerimiseks.

Metoprolool avaldab vaid ebaolulist membraane stabiliseerivat toimet ega oma agonistlikku toimet.



Metoprolool vähendab või blokeerib katehoolamiinide (eriti füüsilise või vaimse stressi tingimustes vabanenute) stimuleerivat toimet südamele. Metoprolool vähendab tahhükardiat, vähendab südame väljutusmahtu ja kontraktiilsust ja langetab vererõhku.

Metoproloolsuktsinaadi toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide plasmakontsentratsioon ja toime (beeta<sub>1</sub>-blokeeriv) on ühtlasemalt jaotunud tervele päevale kui beeta<sub>1</sub>-selektiivsete beetablokaatorite traditsiooniliste tabletivormide puhul.

Kuna plasmakontsentratsioonid on stabiilsed, on kliiniline beeta<sub>1</sub>-selektiivsus parem kui beeta<sub>1</sub>-selektiivsete beetablokaatorite traditsiooniliste tabletivormide puhul. Kõrvaltoimete risk, mis on seotud maksimaalsete kontsentratsioonidega, on samuti minimaalne (nt bradükardia või jäsemete nõrkus).

Vajadusel võib metoprolooli manustada samaaegselt koos beeta<sub>2</sub>-agonistidega patsientidele, kellel on obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomid.

#### *Toime südamepuudulikkusele*

MERIT-HF uuringus (3991 NYHA II...IV klassi patsienti, väljutusmaht  $\leq 40\%$ ), milles metoprolooli kombineeriti standardse südamepuudulikkuse raviga (st diureetikumid, ACE inhibiitorid või hüdralasiin, kui patsient ei talunud ACE inhibiitoreid, pikaajaline efektiivne ravi nitraatidega või angiotensiin-II retseptori antagonistidega ja vajadusel südameglükosiididega) täheldati nt üldise suremuse vähenemist 34% ( $p=0,0062$  (kohandatud);  $p=0,00009$  (nominaalne)) võrra. Suremus (hoolimata põhjusest) metoprolooligrupis oli 145 (7,2% patsient-aasta kohta jätku-uuringus) 217 vastu (11,0%) platseebogrupis, suhtelise riskiga 0,66 (95% CI 0,53...0,81).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Imendumine ja jaotumine*

Pärast suukaudset manustamist imendub metoprolool täielikult. Metoprolooli suukaudse üksikannuse bioaadavus on ulatusliku esmase maksapassaaži tõttu ligikaudu 50%. Toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide bioaadavus on ligikaudu 20...30% väiksem kui tavalistel tablettidel, kuid see ei oma märkimisväärset kliinilist toimet, kuna AUC väärtused (pulss) on samad kui tavaliste tablettide korral. Vaid väike osa metoproloolist (ligikaudu 5...10%) seondub plasmavalkudega.

Iga metoproloolsuktsinaadi toimeainet prolungeeritult vabastav tablett sisaldab suurt hulka pelleteid, mis sisaldavad kontrollitud vabanemisega metoproloolsuktsinaati. Iga pellet on kaetud polümeerikattega, mis kontrollib metoprolooli vabanemise kiirust.

Toimeainet prolungeeritult vabastav tablett laguneb kiiresti peale sisse võtmist ja kontrollitud vabanemisega pelletid hajuvad seedetraktis, kus metoprolool vabaneb püsivalt 20 tunni jooksul. Metoprolooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vt allpool „Biotransformatsioon ja eritumine“). Pärast üks kord ööpäevas manustatavat annust on metoprolooli saavutatavad maksimaalsed annused ligikaudu kaks korda suuremad minimaalsetest tasemetest.

#### *Biotransformatsioon ja eritumine*

Metoprolool metaboliseeritakse maksas oksüdatsioonil. Kolm teadaolevat peamist metaboliiti ei oma nähtavasti kliiniliselt olulist beetablokeerivat toimet.

Metoprolool metaboliseeritakse peamiselt, kuid mitte ainult, maksaensüümi tüstokroom (CYP) 2D6 kaudu. CYP 2D6 geeni polümorfisuse tõttu varieeruvad ringlevad kogused indiviidide piires. Aeglastel metaboliseerijatel (ligikaudu 7...8%) on suuremad plasmakontsentratsioonid ja aeglasem eliminatsioon kui normaalse metabolismiga indiviididel. Plasmakontsentratsioonid on siiski stabiilsed ja ühe indiviidi piires korratavad.

Enam kui 95% suukaudsest annusest eritub uriiniga. Ligikaudu 5% annusest eritub muutumatul kujul; üksikjuhtudel kuni tervelt 30%. Metoprolooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vahemikus 1...9 tundi). Kogukliirens on ligikaudu 1 l/min.

Metoprolooli farmakokineetika eakatel ei erine märkimisväärselt noorematel patsiendigruppidel täheldatust. Metoprolooli süsteemne biosaadavus ja eliminatsioon on neerupuudulikkusega patsientidel normaalne. Metaboliitide eliminatsioon on siiski tavalisest aeglasem. Metaboliitide olulist kumulatsiooni on täheldatud patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on väiksem kui 5 ml/min. Selline metaboliitide kumulatsioon ei tugevda metoprolooli beetablokeerivat toimet.

Maksatsirroosiga patsientidel võib täheldada metoprolooli biosaadavuse suurenemist ja kogukliirensi vähenemist. Siiski on ekspositsiooni suurenemine kliiniliselt oluline vaid raske maksafunktsiooni kahjustusega või portaalveeni šundiga patsientidel. Portaalveeni šundiga patsientidel on kogukliirens ligikaudu 0,3 l/min ja AUC väärtused on ligikaudu 6 korda suuremad kui tervetel indiviididel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Puuduvad muud olulised prekliinilised andmed lisaks nendele, mida on juba mainitud selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Metüülselluloos

Maisitärklis

Glütserool

Etüülselluloos

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Mikrokristalliline tselluloos

Hüpromelloos

Steariinhape

Titaandioksiid (E 171)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend (PVC-PE-PVDC/Al)

Pakendi suurused: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 98 ja 100 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplińska Str.  
83-200 Starogard Gdański  
Poola

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Metoprolol Polpharma 25: 601608  
Metoprolol Polpharma 50: 601708  
Metoprolol Polpharma 100: 601808  
Metoprolol Polpharma 200: 601908

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.12.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** detsembris 2013