

## 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 metoprolooltartraadile ja 20 mg metoproloolile.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 9,31 mg sahharoosi, 0,51 mg glükoosi ja 4,45 mg laktoosi (monohüdraadina).

MetoZok, 47,5 mg:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab

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

Taedaolevat toimet omav abiaine:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 18,63 mg sahharoosi, 1,02 mg glükoosi ja 7,18 mg laktoosi (monohüdraadina).

MetoZok, 95 mg:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab

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

Taedaolevat toimet omav abiaine:

Iga toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 37,25 mg sahharoosi, 2,04 mg glükoosi ja 7,11 mg laktoosi (monohüdraadina).

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 halvenemisega. 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 metoproooliga 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)*

Soovitav 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 suurima talutava annuseni). Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 200 mg metoprolooli üks kord ööpäevas (või kuni patsiendi poolt talutava suurima annuseni).

Mis tahes annuseastmel tuleb jälgida patsiendi ravimtaluvust. Hüpotensiooni ja/või bradükardia tekkimisel võib vajalikuks osutuda kaasuva ravimi või metoprolooli annuse vähendamine. Algne hüpotensioon ei pruugi tähendada, et metoprolooli 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 arvutatule. 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 MetoZoki 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 abiainetes 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
- 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**

#### ***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 beeta<sub>1</sub>-selektiivsus ei ole absoluutne, tuleb manustada samaaegselt beeta<sub>2</sub>-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 hüpoglükeemia puhul ilmnevat tahhükardiat. Teised hüpoglükeemiaile 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 anestezioloogi 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 üldanesteetikumi manustamist

Enne operatsiooni tuleb anestezioloogi 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 surmlõppena, 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, vähemalt 2 nädala jooksul vähendades annust iga kord poole võrra kuni lõppannuseni, milleks on pool MetoZok 25 tabletti (12,5 mg). Sellist lõppannust tuleks manustada vähemalt 4 päeva enne ravi täielikku lõpetamist. Kaebuste esinemisel soovitatakse veel aeglasemalt annuse vähendamist. Beetaadrenoblokeeriva toimega ravi järsul lõpetamisel võib krooniline südamepuudulikkus süveneda ning suurenedada müokardiinfarkti ja äkksurma risk.

### *Anafülaktilised reaktsioonid*

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

### *Prinzmetali stenokradia*

Beetablokaatorid võivad Prinzmetali stenokradia (stenokradia vorm) haigetel stenokradiahoogude sagedust ja kestust suurendada. Neil patsientidel tuleb suhteliselt selektiivseid beeta<sub>1</sub>-retseptori blokaatoreid nagu metoprolool kasutada ainult suure ettevaatusega.

### *Türeetoksikoos*

Beetablokaatorid maskeerivad mõningaid türeetoksikoosi sümptomeid. Seetõttu tuleb metoprolooli manustamisel olemasoleva türeetoksikoosiga patsientidele või patsientidele, kellel kahtlustatakse türeetoksikoosi 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 järk-järgulist 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 bioaadavust 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.

MetoZoki kasutamine võib anda dopingukontrollis positiivse tulemuse.

MetoZok sisaldab sahharoosi, glükoosi ja laktoosi

Päriliku fruktoositalumatuse, glükoosgalaktoos malabsorptsiooni või sukraas-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### **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 langetavat ja südame löögisagedust vähendavat 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 antagonist ja kaltsiumikanali blokaatori samaaegne kasutamine võib negatiivse kronotroopse ja inotroopse toime tõttu müokardi kontraktiilsust aditiivselt vähendada. Patsiente, kes võtavad suukaudselt verapamiili tüüpi kaltsiumikanali blokaatoreid koos metoprolooliga, tuleb hoolikalt jälgida.

###### *Arütmiaavastased ravimid*

Beetablokaatorid võivad võimendada arütmiaavastaste ravimite negatiivset inotroopset toimet ja nende toimet kodade ülejuhteajale. 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 ülejuhte.

###### *Nitroglütseriin*

Nitroglütseriin võib tugevdada metoprolooli hüpotensiivset toimet.

###### *Muud südame löögisageduse vähenemist põhjustavad ravimid*

Beetablokaatorite samaaegne manustamine teiste südame löögisagedust teadaolevalt vähendavate ravimitega, nagu sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatorid (nt fingolimood), võib põhjustada täiendavat aditiivset südame löögisagedust vähendavat toimet.

###### *Muud vererõhku langetavad ravimid*

Beetablokaatorite samaaegne manustamine teiste teadaolevalt vereõhku langetavate ravimitega, nagu aldesleukiin, võib põhjustada tugevamat 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 aeglase 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 ritonaviiir, 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.

#### *Digitaalse glükosiidid*

Digitaalse glükosiidide samaaegne kasutamine võib põhjustada väljendunud bradükardia teket ja/või AV juhteaja pikenemist.

#### *Sümpatomimeetikumid*

Adrenaliin või teised sümpatomimeetilised ained võivad samaaegsel kasutamisel koos beetablokaatoritega provotseerida hüpertensiivsete reaktsioonide teket. Siiski esineb see väiksema tõenäosusega terapeutilises annuses beeta<sub>1</sub>-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 hüpertensiivset 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 beeta<sub>1</sub>-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**

### Rasedus

#### *Ohtude kokkuvõte*

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.

Risk lootele/emale ei ole teada. Siiski võivad beetablokaatorid vähendada platsentaarset perfusiooni. Jänestel ja rottidel täheldati embrüotoksilisust ja/või lootetoksilisust alates 50 mg/kg annusest rottide ja 25 mg/kg annusest jäneste puhul, mis väljendus implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemises (vt lõik 5.3).

Metoprolooli ei tohi kasutada raseduse ajal väljaarvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi metoprolooliga.

Raseduse kinnitamise korral tuleb arsti sellest kohe teavitada.

#### *Kliinilised kaalutlused*

#### Haigusega seotud oht emale ja lootele

Raseduseaegne hüpertensioon kujutab emale suurenenud ohtu preeklampsia, rasedusdiabeedi, enneaegse sünnituse ja sünnitusega seotud tüsistuste (nt keisrilõike vajaduse ja sünnitusjärgse verejooksu) tekkeks. Rasedusaegne hüpertensioon suurendab lootel üsasisesel kasvupeetuse ja üsasisesel surma riski.

#### Annustamisrežiimi kohandamine rasedus- ja sünnitusjärgsel perioodil

Raseduse ajal ravimi farmakokineetika muutub ja ravimi kliirens suureneb 2...3 korda, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik.

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 imikule (näiteks bradükardia, hüpoglükeemia).

#### Kõrvaltoimed lootele/vastsündinule

Vastsündinutel, kelle emad said raseduse hilises järgus hüpertensioonivastast ravi beetablokaatoritega, võib esineda suurenenud oht bradükardia ja hüpoglükeemia tekkeks.

### Imetamine

#### *Ohtude kokkuvõte*

Metoprolool eritub rinnapiima. Terapeutilises annuses, ööpäevas 1 liitri rinnapiima ära tarvitanud imik võib saada < 1 mg metoprolooli. Imiku suhteline rinnapiima kaudu saadav annus on vähem kui 1,0% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest.

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

### Fertiilsus

Metoprolooli toimet inimeste viljakusele pole uuritud.

Metoprolooltarraati on rottide puhul seostatud pöörduvate kõrvaltoimetega spermatogeneesile alates 3,5 mg/kg suukaudsest annusest (0,1-kordne inimese maksimaalne annus keha pindala alusel). Siiski



ei täheldatud mingit toimet isaste rottide paljunemise võimele, kui neile manustati metoprolooltartraati annustes  $\geq 50$  mg/kg (ligikaudu maksimaalne inimese annus).

#### 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

#### Lihaste, luustiku 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

#### Uuringud

*Väga harv:* kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

### **Spontaansetest teatistest ja avaldatud haigusjuhtudest pärinevad kõrvaltoimed (sagedus teadmata)**

Järgmised kõrvaltoimed on saadud turustamisjärgsest kogemusest metoprolooliga spontaanste teatiste ja avaldatud haigusjuhtude teel. Kuna nendest toimetest on teatatud vabatahtlikult teadmata suurusega populatsioonist ja neid on mõjutanud segavad tegurid, ei ole võimalik usaldusväärselt 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*

Segasusseisund

#### *Uuringud*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://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 beeta<sub>1</sub>-adrenoblokaator, seega blokeerib ta südames asuvaid beeta<sub>1</sub>-retseptoreid märkimisväärselt väiksemate annuste puhul, kui oleks vaja beeta<sub>2</sub>-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 sisalduse järsu suurenemisega, 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 (beeta<sub>1</sub>-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 beeta<sub>2</sub>-agonistiga. Kui metoprolooli manustada ühel ajal beeta<sub>2</sub>-agonistiga, mõjutab ta beeta<sub>2</sub>-retseptoritega seotud bronhodilatatsiooni vähem kui mitteselektiivsed beetablokaatorid.

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

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

Lühiajalistes uuringutes metoprolooliga on ilmnunud triglütseriidide kontsentratsiooni vähenemine ja vabade rasvhapete sisalduse vähenemine 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 sisalduse olulist vähenemist.

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 suurenemist, 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 suremuse riski, peamiselt kardiovaskulaarse suremuse, 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 elulemust 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 standardselt südamepuudulikkuse ravimisega – 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 fibrillatsioonile 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 südamekloppimisele

Metoprolooli võib kasutada funktsionaalsete kardiaalsete sümptomitega seotud südamekloppimise 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 metoproloolsuktsinaadi tablett koosneb paljudest toimeainet kontrollitult vabastavatest metoproloolsuktsinaadi 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 lapspatsientidel vanuses 6...17 eluaastat sarnaneb eelnevalt kirjeldatud farmakokineetiliste andmetega täiskasvanutel. Metoprolooli näiv oraalne kliirens (CL/F) suurenes lineaarselt koos kehamassi tõusuga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised andmed, mis oleksid olulised kliinilisele efektiivsusele, puuduvad.

*Loomkatsete andmed reproduktiivsustoksilisusele*

Hiirte, rottide ja jänestega läbi viidud reproduktiivtoksilisuse uuringutes ei tuvastatud metoproloolitarraadi võimalikku teratogeensust. Jänestel ja rottidel täheldati embrüotoksilisust ja/või lootetoksilisust alates 50 mg/kg annusest rottide ja 25 mg/kg annusest jäneste puhul, mis väljendus implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemises, elujõuliste loodete arvu vähenemises annuse kohta ja/või vastsündinute elulemuse vähenemises. Suured annused olid seotud mõningase emale mõjuva toksilisuse ja järglaste üsasise kasvupeetusega, mis väljendus pisut väiksemates sünnikaaludes.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline 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.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

MetoZok, 23,75 mg: 536407  
MetoZok 47,5 mg: 536507  
MetoZok 95 mg: 536607

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuli 2020