

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

1 tablett sisaldab 23,75 mg metoproloolsuktsinaati, mis vastab 25 mg metoprolooltartraadile ja 20 mg metoproloolile.

BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

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

BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

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

INN. *Metoprololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge, ovaalne mõõtudega 5,5 mm x 10,5 mm, mõlemal poolel on poolitusjoon ja ühel poolel ka märgistus „A/β“. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge, ümmargune läbimõõduga 9 mm, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel märgistus „A/mO Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett on valge, ümmargune läbimõõduga 10 mm, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel märgistus „A/mS“. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud:

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

BETALOC ZOK toimeainet prolongeeritud vabastavaid tablette manustatakse üks kord ööpäevas toiduga või ilma. Tabletid tuleb sisse võtta koos vedelikuga. Tablette ega poolitatud tablette ei tohi närida ega purustada. Vaid BETALOC ZOK 25 tablett on poolitav.

Üldjuhul soovitatakse järgmisi BETALOC ZOKi annuseid:

Hüpertooniatõbi

47,5...95 mg metoproloolsuktsinaati (BETALOC ZOK 50 üks kuni kaks tabletti) üks kord ööpäevas sisse võtta. Kui 47,5 mg ei oma piisavat toimet, võib raviannust suurendada kuni 95...190 mg üks kord ööpäevas (BETALOC ZOK 100 üks kuni kaks tabletti) ja/või sama annust kombineerida teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Stenokardia

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (BETALOC ZOK 100 üks kuni kaks tabletti) sisse võtta üks kord ööpäevas. Vajadusel võib ravimit kombineerida nitraatidega või annust suurendada.

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 BETALOC ZOKiga raske südamepuudulikkusega haigetel (IV NYHA funktsionaalne klass) (vt lõik 4.4).

Krooniline südamepuudulikkus (II NYHA funktsionaalne klass)

Soovitatav algannus esimesel kahel nädalal on 23,75 mg (BETALOC ZOK 25 üks tablett) üks kord ööpäevas. Kahe nädala pärast võib annust suurendada kuni 47,5 mg (BETALOC ZOK 50 üks tablett) üks kord päevas. Seejärel kahekordistada annust igal teisel nädalal. Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 190 mg (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) üks kord ööpäevas.

Krooniline südamepuudulikkus (III-IV NYHA funktsionaalne klass)

Soovitatav algannus esimesel kuni teisel ravinädalal on ½ BETALOC ZOK 25 tabletti 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 190 mg (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) üks kord ööpäevas (või kuni kõrgeima talutava annuseni).

Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 190 mg metoproloolsuktsinaati (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) üks kord ööpäevas (või kuni patsiendi poolt talutava kõrgeima annuseni). Mistahes annuseastmel tuleb hoolikalt jälgida patsiendi ravimtaluvust. Hüpotensiooni ja/või bradükardia tekkimisel võib vajalikuks osutuda kaasuva ravimi või BETALOC ZOKi annuse vähendamine. Algne hüpotensioon ei pruugi tähendada, et metoproloolsuktsinaadi sama annust pikaajalise ravi korral ei taluta, kuid patsiendile tuleb manustada ravimit väiksemas annuses kuni seisundi stabiliseerumiseni. Võib olla tekkinud vajadus neerufunktsiooni hoolika kontrolli järele.

Südame rütmihäired

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (BETALOC ZOK 100 üks kuni kaks tabletti) üks kord ööpäevas sisse võtta. Vajadusel võib annust suurendada.

Ägeda müokardiinfarkti järgne säilitusravi

On täheldatud, et pikaajaline ravi metoproloolsuktsinaadiga annuses 190 mg (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) üks kord ööpäevas vähendab riski suremusele (k.a äkksurma) ning korduvinfarkti riski (ka diabeedihaigetel).

Südametegevuse häired koos palpitatsioonidega

95 mg (BETALOC ZOK 100 üks tablett) üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni 190 mg (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) ööpäevas.

Migreeni profülaktika

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (BETALOC ZOK 100 üks kuni kaks tabletti) üks kord ööpäevas.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kahjustatud neerufunktsiooni korral ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksatsirroosi korral ei ole metoproloolsuktsinaadi annuse vähendamine vajalik, kuna metoproloolsuktsinaat seondub valkudega vähesel määral (5...10%). Kui aga esinevad raskekujulise maksakahjustuse tunnused (nt opereeritud haiged portaalveeni šundiga), tuleks kaaluda annuse vähendamist.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

Lapsed ja noorukid

Vanuses üle 6-eluaasta on hüpertensiooniga (kõrge vererõhk) lapspatsientidele soovitavaks algannuseks 0,5 mg/kg BETALOC ZOKi (0,48 mg/kg metoproloolsuktsinaati) üks kord ööpäevas. Manustatud lõplik annus milligrammides peab olema lähim ümardatud annus arvestusele mg/kg kohta. Kui annuse juures 0,5 mg/kg ravivastust ei teki, võib annust suurendada annuseni 1,0 mg/kg (vastab 0,95 mg/kg metoproloolsuktsinaadile), mis ei ületa 50 mg BETALOC ZOKi (47,5 mg metoproloolsuktsinaati). Kui annuse juures 1,0 mg/kg ravivastust ei teki, võib annust suurendada maksimaalse päevase annuseni 2,0 mg/kg (1,9 mg/kg metoproloolsuktsinaati). Metoproloolsuktsinaadi kasutamise kogemus puudub annustes üle 190 mg (BETALOC ZOK 100 kaks tabletti) üks kord päevas sisse antuna lastele ja noorukitele.

BETALOC ZOKi ohutus ja efektiivsus alla 6 aastastel lastel ei ole tõestatud. Seoses sellega BETALOC ZOKi ei soovitata kasutada alla 6 aastastel.

4.3 Vastunäidustused

- II või III astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad
- ebastabiilne dekompenseerunud südamepuudulikkus (kopsuturse, hüpoperfusioon või hüpotensioon)

- samaaegne beetaadrenoretseptori agonismi kaudu toimivate inotroopse toimega ravimite kasutamine
- kliiniliselt oluline siinusbradükardia
- siinussõlme nõrkuse sündroom (sick-sinus syndrome); siinussõlme nõrkuse sündroom ei ole vastunäidustus, kui paigaldatud on püsiv kardiosstimulaator
- kardiogeenne šokk
- perifeerse arteriaalse verevarustuse raskekujuline häire

Metoprolooli ei tohi manustada ägeda müokardiinfarkti kahtlusega patsientidele, kellel südame löögisagedus on alla 45 löögi minutis, PQ-intervall üle 0,24 sekundi või süstoolne arteriaalne rõhk alla 100 mmHg. Kui südamepuudulikkusega patsientidel on selili asendis mõõdetuna süstoolne vererõhk alla 100 mmHg, peab enne ravi alustamist vererõhku uuesti mõõtma.

Ülitundlikkus toimeaine, teiste beetablokaatorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Beetaadrenoblokaatoritega samaaegselt ei tohi intravenoosselt manustada verapamiili-tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoreid.

Metoproloolsuktsinaat võib ägestada perifeerse arteriaalse verevarustuse häire sümptomeid, näiteks vahelduvat lonkamist. Metoproloolsuktsinaati tuleb ettevaatusega manustada neerufunktsiooni olulise languse ja ägedate raskekujuliste metaboolse atsidoosiga kulgevate seisundite korral. Rakendada ettevaatust südameglükosiididega koosmanustamisel.

Prinzmetali stenokardia haigetel võib stenokardiahoogude sagedus ja ulatus suureneeda alfaadrenoretseptorite vahendatud pärgarterite kontraktsiooni tõttu. Selle tõttu ei tohi mitteselektiivseid beetablokaatoreid nendel patsientidel kasutada. Selektiivsete beeta-1-adrenoblokaatorite kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust.

Üldjuhul tuleks astmahaigete ravimisel kasutada lisaks beeta-2-agoniste (tabletina ja/või inhalatsioonina). Metoproloolsuktsinaadi manustamise alustamisel võib osutada vajalikuks beeta-2-agonistide annuse kohaldamine (suurendamine). Oht, et BETALOC ZOK toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamine häirib beeta-2-adrenoretseptoreid, on väiksem kui selektiivsete beeta-1-adrenoblokaatorite tavapäraste ravimvormide manustamisel.

Metoproloolsuktsinaat mõjutab süsivesikute ainevahetust ja varjab hüpoglükeemiale viitavaid sümptomeid vähemal määral kui beeta-1-adrenoblokaatorite tavapärased (st mitte-toimeainet prolongeeritult vabastavad) tabletid ja palju vähemal määral kui mitteselektiivsed beetaadrenoblokaatorid.

Väga harvadel juhtudel võib eelnevalt esinenud kergekujuline AV-juhtehäire süveneda (kuni AVblokaadini).

Kui patsiendil tekib ravi ajal süvenev bradükardia, tuleb metoproloolsuktsinaati manustada väiksemas annuses või manustamine järk-järgult lõpetada.

Kui metoproloolsuktsinaati ordineeritakse feokromotsütoomiga haigetele, tuleb kaasvalt manustada alfaadrenoblokaatorit.

Sarnaselt teistele beetaadrenoblokaatoritele tuleb metoproloolsuktsinaadi manustamist psoriaasi põdevale patsiendile hoolikalt kaaluda.

Kontrollitud kliinilistest uuringutest on saadud piiratud hulgal efektiivsuse/ohutuse alaseid andmeid stabiilse raske sümptomaatilise südamepuudulikkuse (IV NYHA funktsionaalne klass) kohta. Seetõttu on ainult kardioloogidel soovitatav alustada raske südamepuudulikkuse ravi (vt lõik 4.2).

Ravi järsku lõpetamist tuleks vältida, eriti kõrge riskiga patsientidel. Kui ravi metoproloolsuktsinaadiga peab lõpetama, tuleks seda võimalusel teha järk-järgult vähemalt 2 nädala

jooksul, vähendades annust iga kord poole võrra kuni lõppannuseni, milleks on pool BETALOC ZOK 25 tabletti. Sellist lõppannust tuleks manustada vähemalt 4 päeva enne ravi täielikku lõpetamist. Kaebuste esinemisel soovitatakse veel aeglasemat annuse vähendamist. Beetaadrenoblokeeriva toimega ravi järsul lõpetamisel võib krooniline südamepuudulikkus süveneda ning suurened müokardiinfarkti ja äkksurma risk.

Enne operatsioone tuleb anestezioloogi informeerida, et patsient kasutab metoproloolsuksinaati. Beetaadrenoblokeeriva ravi lõpetamine kirurgilist protseduuri vajavatel haigetel ei ole soovitatav, sest ravi järsk taasalustamine kõrges annuses metoprolooliga võib kardiovaskulaarse riskiga patsiendil viia bradükardia, hüpotensiooni või insuldi, sealhulgas surmlõppega, tekkeni.

Ravi beetaadrenoblokaatoritega võib raskendada anafülaktilise reaktsiooni ravi. Tavaline adrenaliiniannus ei pruugi anda loodetud efekti.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metoprolooli metabolism on otseselt seotud CYP2D6-ga, mis kuulub tsütokroom P450 alaperekonda. Ravimid, mis seda ensüümi indutseerivad või inhibeervad, võivad mõjutada metoprolooli kontsentratsiooni vereplasmas. CYP2D6 inhibeervateks ravimiteks on kinidiin, terbinafiin, paroksetiin, fluoksetiin, sertraliin, tselekoksiib, propafenoon ja difenhüdramiin. Võib juhtuda, et BETALOC ZOKi ravi saavatel patsientidel tuleb BETALOC ZOKi annust vähendada ravi alustamisel mõnega ülalnimetatud ravimitest.

Vältida kombineerimist BETALOC ZOKiga:

Barbituurhappe derivaadid: barbituraadid (pentobarbitaal) indutseerivad metoproloolsuksinaadi ainevahetust läbi ensüüminduktsiooni.

Propafenoon: Propafenooni manustamisel neljale metoproloolsuksinaatravil olevale patsiendile tõsis metoproloolsuksinaadi plasmakontsentratsioon 2-5 korda ning kahel patsiendil tekkisid tüüpilised metoproloolsuksinaadiga seotud kõrvaltoimed. Koostoime kinnitus kaheksal tervel vabatahtlikul. Koostoimet saab ilmselt selgitada sellega, et propafenoon pärssib sarnaselt kinidiinile metoproloolsuksinaadi ainevahetust tsütokroom P450D6 kaudu. Kombinatsioon on ilmselt raskesti käsitletav, kuna ka propafenoon omab beetaretseptoreid blokeerivaid omadusi.

Verapamiil: Koostoimes beetaadrenoblokaatoritega (kirjeldatud atenooli, propranolooli ja pindolooli) võib verapamiil põhjustada bradükardiat ja vererõhu langust. Verapamiil ja beetablokaatorid võivad omada täiendavat pärssivat toimet AV-juhtele ja siinussõlme funktsioonile.

Digitaalise glükosiidid: Koostoimes beetaadrenoblokaatoritega võivad digitaalise glükosiidid pikendada atrioventrikulaarset juhteaega ning indutseerida bradükardiat.

BETALOC ZOKi kombineerimisel järgnevate ravimitega võib ilmneda vajadus annuse muutmise järele:

Amiodaroon: kirjanduse andmetel võib amiodarooni ravi saavatel patsientidel areneda väljendunud siinusbradükardia samaaegsel ravil metoprolooliga. Amiodaroonil on väga pikk poolväärtusaeg (ligikaudu 50 päeva), mis näitab, et koostoime võib tekkida pärast ravimi manustamise katkestamist veel pika aja jooksul.

I klassi antiarütmikumid: I klassi antiarütmikumid ja beetaadrenoblokaatorid omavad täiendavat negatiivset inotropset toimet, mis võib anda raskeid hemodünaamilisi kõrvaltoimeid vasaku vatsakese vähenenud funktsiooniga patsientidel. Nende ravimite kombinatsiooni tuleb vältida ka siinussõlme nõrkuse sündroomi ja AV-juhtehäire korral. Koostoimet on kõige paremini dokumenteeritud disopüramiidi korral.

Mittesteroidsed põletikuvastased /antireumaatilised vahendid: MSPVA-antiflogistikumid takistavad beetaadrenoblokaatorite vererõhku langetavat toimet. Peamiselt on uuritud indometatsiini. Sulindak ilmselt sellist toimet ei oma. Kliinilises uuringus ei ole leitud koostoimeid diklofenakiga.

Difenhüdramiin: difenhüdramiin langetab (2,5 korda) metoproloolsuksinaadi kliirensit alfa-hüdroksümetoprolooliks CYP2D6 abil nn. kiiretel metaboliseerijatel. Seetõttu

metoproloolsuktsinaadi toime pikeneb. Difenhüdramiin pärsib tõenäoliselt teiste CYP2D6 substraatide ainevahetust.

Diltiaseem: diltiaseem ja beetaadrenoblokaatorid omavad üksteist täiendavat pärssivat toimet Avjuhtele ja siinussõlme funktsioonile. Kombineeritud ravil diltiaseemiga on täheldatud (raportid juhtude kohta) väljendunud bradükardiat.

Epinefriin: kirjanduses on olemas kümme kindel juhtu, kus mitteselektiivsete beetaadrenoblokaatoritega (kaasa arvatud pindolool ja propranolool) ravitud patsientidel tekkis väljendunud hüpertensioon ja bradükardia apinefriini (adrenaliini) manustamise järgselt. Need kliinilised tähelepanekud leidsid kinnitust uuringutel tervete vabatahtlikega. Samuti arvatakse, et paiksetes tuimestites sisalduv adrenaliin võib soonesisesel manustamisel neid reaktsioone vallandada. Kardioselektiivsete beetaadrenoblokaatorite korral on risk tõenäoliselt väikesem.

Fenüülpropanolamiin: 50 mg üksikannuses fenüülpropanolamiin (norefedriin) võib tõsta diastoolset vererõhku patoloogiliste väärtusteni tervetel vabatahtlikel. Propranolool tavaliselt takistab fenüülpropanolamiinist indutseeritud vererõhu tõusu. Siiski võivad beetaadrenoblokaatorid vallandada paradoksaalseid hüpertensiivseid reaktsioone patsientidel, kes kasutavad fenüülpropanolamiini suurtes annustes. Paaril juhul on kirjeldatud hüpertensiivset kriisi, mis tekkis ainult fenüülpropanolamiini kasutamisel.

Kinidiin: kinidiin pärsib metoproloolsuktsinaadi ainevahetust nn. kiiretel metaboliseerijatel (näiteks Rootsisis üle 90% elanikkonnast), mille tulemuseks on oluliselt tõusnud plasmakontsentratsioon ja paranenud beetaadrenoblokeeriva toime. Vastav koostoime võib esineda koos teiste beetaadrenoblokaatoritega, mille ainevahetuse eest vastutab sama ensüüm (tsütokroom P4502D6).

Klonidiin: klonidiini manustamise järsul katkestamisel tekkiv hüpertensiivne reaktsioon võib ägeneda beetaadrenoblokaatorite toimel. Kui kaasuv ravi klonidiiniga on plaanis lõpetada, tuleb ravi beetaadrenoblokaatoritega katkestada mitmeid päevi enne klonidiini ravi lõppemist.

Rifampitsiin: rifampitsiin võib kiirendada metoproloolsuktsinaadi ainevahetust, langetades sellega plasmakontsentratsiooni.

Patsiente, kes kaasuvalt kasutavad teisi beetaadrenoblokaatoreid (nt silmatilgad) või MAOinhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida. Beetaadrenoblokaatoritega ravi saavatel patsientidel tugevdavad inhaleeritavad tuimestid kardiodepressiivset efekti. Beetaadrenoblokeeriva ravi korral tuleb suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annuseid kohaldada. Metoproloolsuktsinaadi plasmakontsentratsioon võib tõusta samaaegsel tsimetidiini või hüdralasiini manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Metoproloolsuktsinaati ei tohi kasutada raseduse ja rinnapiimaga toitmise ajal, kui seda ei peeta eluliselt vajalikuks. Beetaadrenoblokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mis võib põhjustada loote kasvupeetuse, emakasisesel surma, raseduse katkemise ja enneaegse sünnituse. Seetõttu soovitatakse ema ja loote monitoorimist, kui rasedat naist ravitakse metoprolooliga. Beetaadrenoblokaatorid võivad põhjustada lootel, vastsündinul ja rinnapiimaga toidetaval imikul kõrvaltoimeid, nt bradükardiat ja hüpoglükeemiat. Seda tuleb arvestada ravimi määramisel rasedatele raseduse viimasel trimestril ning seoses sünnitusega.

Ravi BETALOC ZOKiga 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. Metoproloolsuktsinaati on kasutatud rasedusega seotud hüpertensiooni raviks pärast 20. rasedusnädalat, jälgides patsienti hoolikalt. Kuigi metoproloolsuktsinaat läbib platsentaarbarjääri ja seda on leitud ka nabaväädi veres, pole teadaolevaid andmeid loote väärarengutest.

Metoproloolsuktsinaadi kontsentratsioon rinnapiimas on ligikaudu kolm korda kõrgem kui ema plasmakontsentratsioon. Kui imetav ema kasutab metoproloolsuktsinaati tavalistes raviannustes, tundub imiku risk kahjulikeks kõrvaltoimeteks olevat madal. Siiski tuleb imikut jälgida beetablokaadi sümptomite suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid peaksid enne autojuhtimist või masinate käsitsemist kindlaks tegema, kuidas nad reageerivad metoproloolsuktsinaadi kasutamisele, kuna ravim võib aeg-ajalt põhjustada pearinglust ja väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Metoproloolsuktsinaat on üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimed on tavaliselt kergekujulised ja mööduvad. Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes või igapäevases kasutuses, enamasti tavapäraste metoprolooli (metoprolooltartraat) tablettide kasutamisel. Mitmetel juhtudel puudub selge seos kõrvaltoime ilmumise ja metoproloolsuktsinaadi kasutamise vahel.

Kasutatakse järgmist kõrvaltoimete esinemissageduse määratlust:

väga sage ($\geq 1/10$)

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

väga harv ($< 1/10\ 000$).

Südame häired

Sage: bradükardia, ortostaatilised verevarustuse häired (väga harva koos minestusega), käte ja jalgade külmus, palpitatsioonid

Aeg-ajalt: südamepuudulikkuse sümptomite süvenemine, kardiogeenne šokk ägeda müokardiinfarktiga patsientidel*, I astme AV- blokaad, ödeem, valu südame piirkonnas

Harv: südame erutusjuhte häired, südame arütmiaid

Väga harv: gangreen nendel patsientidel, kellel eelnevalt esinesid raskekujulised perifeerse verevarustuse häired

*0,4% võrra kõrgem sagedus võrreldes platseeboga 46 000 ägeda müokardiinfarktiga patsiendiga uuringus, kus kardiogeense šoki sagedus oli 2,3% metoprolooli rühmas ning 1,9% platseebo rühmas madala šoki riski indeksiga patsientide hulgas. Šoki riski indeks põhineb iga patsiendi šoki absoluutsel riskil, mis arvestab vanust, sugu, ajalist viivitust, Killipi klassi, vererõhku, südame löögisagedust, EKG hälbeid ning varasemat vererõhu anamneesi. Madala šoki riski indeksiga patsientide rühmas on patsiendid, kellel soovitatakse metoprolooli kasutada ägeda müokardiinfarkti korral.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: väsimus

Sage: peavalu, pearinglus.

Aeg-ajalt: paresteesiad, lihaskrambid

Väga harv: maitsetundlikkuse häired.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus

Aeg-ajalt: oksendamise

Harv: Suukuivus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: trombotsütopeenia

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksafunktsiooni näitajate muutused

Väga harv: hepatiit

Ainevahetus-ja toitumishäired

Aeg-ajalt: kehakaalu suurenemine

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga harv: artralgia

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: depressioon, keskendumishäired, unisus või unetus, hirmuunenäod

Harv: närvilisus, ängistus, impotentsus/sekuaalne düsfunktsioon

Väga harv: amneesia/mälu halvenemine, segasus, hallutsinatsioonid

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: pingutusdüsnoe

Aeg-ajalt: bronhospasm

Harv: riniit.

Silma kahjustused

Harv: nägemishäired, silmade kuivus ja/või ärritus, konjunktiviit.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Väga harv: kohin kõrvus (tinnitus)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve (psoriaasiformse urtikaaria ja düstroofiliste nahakahjustuste kujul), suurenenud higistamine.

Harv: juuste väljalangemine.

Väga harv: fotosensibilisatsiooni reaktsioon, psoriaasi süvenemine.

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomid võivad olla hüpotensioon, südamepuudulikkus, bradükardia ja bradüarütmia, südamejuhtehäired ja bronhospasm.

Ravi

Ravi tuleb läbi viia üksuses, kus on tagatud sobivad toetavad süsteemid, jälgimine ja ravikorraldus.

Vajadusel manustada kõhulahtistit ja/või aktiivsütt.

Bradükardia ja juhtehäirete raviks kasutada atropiini, adrenostimuleeriva toimega ravimeid või kardiostimulaatorit.

Hüpotensiooni, ägedat südamepuudulikkust ja shokki tuleb ravida vereringemahu täitmisega, süstitava glükagooniga (vajadusel võib sellele järgneda glükagooni veenisine infusioon), adrenostimuleerivate ravimite nagu dobutamiini veenisese manustamisega ning alfa-1-retseptori agonistidega, mida lisatakse vasodilatsiooni korral. Ca²⁺ veenisest kasutamist tuleb samuti kaaluda.

Bronhospasmi raviks kasutatakse tavaliselt bronhilõõgasteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetaadrenoblokaatorid
ATC-kood: C07AB02.

Metoprolool on selektiivne beeta-1-adrenoblokaator, st beeta-1-adrenoretseptorid blokeeritakse palju väiksema ravimi koguse juures kui beeta-2-adrenoretseptorid.

Metoprolooli membraane stabiliseeriv toime on ebaoluline, tal ei ole ka osalist agonistlikku aktiivsust. Metoprolool vähendab või inhibeerib katehhoolamiinide (mis vabanevad vaimse ja füüsilise stressi tingimustes) agonistlikku toimet südamele. Metoprolool vähendab katehhoolamiinide kiirest vabanemisest tingitud südame löögisageduse, minutimahu, müokardi kontraktiivsuse ja vererõhu tõusu. Endogeense adrenaliini suurte väärtuste juures mõjutab metoprolool vererõhu kontrolli tunduvalt vähem kui mitteselektiivsed beetaadrenoblokaatorid.

Erinevalt selektiivsete beeta-1-adrenoblokaatorite tavapäraest ravimvormidest (k.a metoprolooltartraat) tagavad BETALOC ZOK toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid ravimi ühtlase kontsentratsiooni vereseerumis ja toime enam kui 24-tunniks.

Tänu väljendunud plasmakontsentratsiooni maksimumile, on kliiniline beeta-1-selektiivsus BETALOC ZOKi manustamisel parem kui selektiivsete beeta-1-adrenoblokaatorite tavapäraest ravimvormide puhul. Lisaks on potentsiaalne risk maksimaalse plasmakontsentratsiooniga seotud kõrvaltoimete (bradükardia ja jalgade väsimine) tekkeks väiksem.

Obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomite esinemisel võib metoproloolsuktsinaati manustada vajadusel koos beeta-2-agonistidega. Kui manustada metoproloolsuktsinaati raviannustes koos beeta-2-agonistidega, pärsib metoproloolsuktsinaat beeta-2-agonistide bronhodilateerivat toimet tunduvalt vähem kui mitteselektiivsed beetaadrenoblokaatorid.

Metoproloolsuktsinaat mõjutab insuliini vabanemist ja süsivesikute metabolismi vähem kui mitteselektiivsed beetaadrenoblokaatorid.

Metoproloolsuktsinaat mõjutab tunduvalt vähem kardiovaskulaarsüsteemi vastusreaktsiooni hüpotüümia kui mitteselektiivsed beetaadrenoblokaatorid.

Lühiajalised uuringud on näidanud, et metoproloolsuktsinaat vähesel määral suurendab triglütseriidide ja vähendab vabade rasvhapete taset veres. Mõningatel juhtudel on täheldatud kõrge tihedusega lipoproteiidide (HDL) fraktsiooni taseme väikest langust, kuid seda väiksemas mahus kui mitteselektiivsete beetaadrenoblokaatorite kasutamisel. Ühes, üle mitme aasta kestnud uuringus täheldati metoproloolsuktsinaadi manustamisel üldkolesterooli taseme olulist langust.

Metoproloolsuktsinaadi manustamisel säilib elukvaliteet muutumatuna või paraneb. Elukvaliteedi paranemist metoproloolsuktsinaadi manustamisel on täheldatud patsientidel pärast müokardiinfarkti läbipõdemist. Lisaks on BETALOC ZOKi manustamisel ilmnunud elukvaliteedi paranemine kroonilise südamepuudulikkuse korral.

Toime hüpertensioonile

Metoproloolsuktsinaat langetab vererõhku kehaasendist sõltumata. Ravi algul võib ilmned lühiajaline (mõnetunnine) ning kliiniliselt mitteoluline perifeerse resistentsuse tõus. Pikaajalise ravi korral võib perifeerne vaskulaarne resistentsus väheneda. Lisaks on pikaajaline antihüpertensiivne ravi metoproloolsuktsinaadiga näidanud vasaku vatsakese hüpertroofia vähenemist ja diastoolse funktsiooni ning täituvuse paranemist.

4-nädalaline uuring, milles osales 144 essentsiaalse hüpertensiooniga patsienti vanuses 6...16 eluaastat, näitas, et BETALOC ZOK manustatuna annuses 1,0 mg/kg ja 2,0 mg/kg langetas süstoolset vererõhku 4 ... 6 mmHg (vähenemine võrreldes platseeboga). Ravimi manustamisel annuses 2,0 mg/kg vähenes diastoolne vererõhk platseeboga võrreldes 5 mmHg ning annuste puhul 0,2 mg/kg, 1,0 mg/kg ja 2,0 mg/kg ilmnes annusest sõltuv vererõhu langus. Vanusest, Tanneri staadiumist ja rassist tingitud erinevusi vererõhu languses ei täheldatud.

Metoproloolsuktsinaadi manustamisel kergekujulise kuni mõõduka arteriaalse hüpertensiooniga meestele on täheldatud suuremuse riski vähenemist kardiovaskulaarsüsteemi haigustesse, seda peamiselt kardiovaskulaarse äkksurma, fataalse ja mittefataalse müokardiinfarkti ja ajuinsuldi riski vähenemisest.

Toime stenokardiale

Metoprolool vähendab nii stenokardiahoogude kui „tumma“ isheemia episoodide esinemissagedust, kestust ning tõsidust ja suurendab füüsilist koormustaluvust.

Toime kroonilisele südamepuudulikkusele

Südamepuudulikkuse sümptomitega (NYHA II...IV) ja vähenenud väljutusfraktsiooniga ($\leq 0,40$) patsientidel parandas metoproloolsuktsinaat elulemust ja vähendas südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud hospitaliseerimiste arvu. Lisaks suurendas metoproloolsuktsinaadi manustamine südame väljutusfraktsiooni, vähendas vasaku vatsakese lõppsüstoolset ja lõppdiastoolset mahtu, parandas NYHA funktsionaalset klassi ja elukvaliteeti.

MERIT-HF uuringus lisati BETALOC ZOKi vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga ja mõõduka kuni raskekujulise kroonilise südamepuudulikkusega patsientide standardravile ACEinhibiitorid koos diureetikumidega, mille tulemusel vähenes:

- üldine suremus 34% ($p=0,0062$ (kohandatud); $p=0,00009$ (nominaalne))
- üldise suremuse ja üldise hospitaliseerimise kombineeritud tulemusnäitaja (aeg esimese juhtumini) 19% ($p=0,00012$)
- üldise suremuse ja südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimise kombineeritud tulemusnäitaja (aeg esimese juhtumini) 31% ($p=0,00001$)
- suremuse ja südame-transplantatsiooni kombineeritud tulemusnäitaja (aeg esimese juhtumini) 32% ($p=0,0002$)
- kardiovaskulaarne suremus 38% ($p=0,00003$)
- äkksurmad 41% ($p=0,0002$)
- surm südamepuudulikkuse süvenemise tõttu 49% ($p=0,0023$)
- kardiaalsete surmade ja mittefataalsete ägedate müokardi infarktide ühine esinemissagedus 39% ($p<0,00001$)
- üldise suremuse, südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimise ja kardiovaskulaarsete kaebuste tõttu erakorralise meditsiini osakonda pöördumise kombineeritud tulemusnäitaja (aeg esimese juhtumini) 32% ($p<0,00001$)
- südamepuudulikkuse süvenemise tõttu hospitaliseerimine 30% ja kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimine 15% ($p=0,0003$)

Toime südame rütmile

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

Toime müokardiinfarkti korral

Kahtlustatava või kindlakstehtud müokardiinfarkti korral vähendab metoprolool suremust peamiselt äkksurma riski vähenemise tõttu. See toime on eeldatavalt osaliselt tingitud vatsakeste virvenduse ennetamisest. Virvendusevastane toime on usutavasti tingitud kahest mehhanismist: vagaalne toime läbi hematoentsefaalbarjääri, mõjutades südame elektrilist stabiilsust ja sümpaatiline mehhanism, kus antiisheemiline toime mõjutab kontraktiilsust, frekventsi ja arteriaalset vererõhku. Nii varajase kui ka

hilissemuse langus ilmneb ka eelnevalt mõnda kardiovaskulaarsüsteemi haigust põdenud kõrge riskiga haigete grupis, samuti suhkruhaigete seas.

Metoprolool vähendab ka mittefataalse müokardiinfarkti kordumise riski.

Südametegevuse häired koos palpitatsioonidega

Metoproloolsuktsinaat sobib südame funktsionaalsete häirete raviks, millega kaasneb südamekloppimine (palpitatsioon).

Migreeni profülaktika

Metoproloolsuktsinaat sobib migreeni profülaktiliseks raviks.

Lapsed ja noorukid

4-nädalases uuringus, mis hõlmas 144 esmase hüpertensiooniga pediaatrilist (vanuses 6...16 aastat) patsienti, langes Betaloc ZOKi rühmas (maksimaalne annus 200 mg) süstoolne rõhk vastavalt 5,2 mmHg võrra (annuse juures 0,2 mg/kg, $p=0,145$), 7,7 mmHg võrra (annuse juures 1,0 mg/kg, $p=0,027$) ja 6,3 mmHg võrra (annuse juures 2,0 mg/kg, $p=0,049$), võrreldes platseeboga (keskmiselt 1,9 mmHg). Diastoolne rõhk langes vastavalt 3,1 ($p=0,655$), 4,9 ($p=0,280$), 7,5 ($p=0,017$) ja 2,1 mmHg. Vanus, Tanneri staadium ega rassiline kuuluvus ei mõjutanud vererõhu languse vahelisi erinevusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Suukaudsel manustamisel imendub BETALOC ZOK täielikult. Metoproloolsuktsinaadi suukaudse üksikannuse süsteemne biosaadavus on tänu ulatuslikule esmasele maksapassaažile ligikaudu 50%. Võrreldes tavapärase ravimvormiga on BETALOC ZOK toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide biosaadavus on 20-30% väiksem. See ei põhjusta siiski ravitoimes märkimisväärseid erinevusi, kuna toimekövera alune pindala (AUEC) südame löögisageduse suhtes on sama mis tavalistel tablettidel. Vereplasma valkudega seondub metoproloolsuktsinaat vähesel määral, ligikaudu 5...10% ulatuses.

BETALOC ZOKi toimeainet prolungeeritult vabastav tablett koosneb mitmest sajast metoproloolsuktsinaadi graanulist. Iga graanul on kaetud polümeerse membraaniga, mis kontrollib metoproloolsuktsinaadi vabanemise kiirust.

Tablett laguneb kiiresti peale sisse võtmist ja graanulid hajuvad seedetraktis ning toimeaine vabaneb püsivalt 20 tunni jooksul. Metoproloolsuktsinaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi. Need asjaolud tagavad ka 24-tunnise manustamisintervalli korral ühtlase plasmakontsentratsiooni. Toimeaine vabanemine ei sõltu füsioloogilistest teguritest nagu pH, toit ja peristaltika.

Biotransformatsioon ja eritumine

Metoprolool metaboliseeritakse maksas oksüdatiivsete protsesside tulemusena esmalt ensüüm CYP2D6 vahendusel. Eraldatud on kolm peamist metaboliiti, millest ükski ei oma kliiniliselt olulist beetaadrenoblokeerivat toimet.

Reeglina on üle 95% suukaudselt manustatud annusest määratav metaboliitidena uriinist. Ligikaudu 5% eritub uriiniga muutumatul kujul, üksikjuhtudel võib see tõusta 30%-ni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vahemikus 1...9 tundi). Üldine kliirens on ligikaudu 1 l/min.

Vanuritel ei esine võrreldes nooremaealistega olulisi farmakokineetilisi erinevusi.

Metoproloolsuktsinaadi süsteemne biosaadavus ja eliminatsioon vähenenud neerufunktsiooni korral ei muutu. Metaboliitide ekskretsioon on aga aeglustunud. Metaboliitide olulist kumulatsiooni

täheldatakse patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on väiksem kui 5 ml/min. Selline metaboliitide kumulatsioon ei suurenda aga beeta-blokaadi.

Halvenenud maksafunktsioon mõjustab metoprolooli farmakokineetikat vähesel määral. Siiski võib raskekujulise maksatsirroosi ja portaalveeni šundi korral metoprolooli biosaadavus suurenda ja üldine kliirens aeglustuda. Portaalveeni anastomoosi olemasolu korral on metoproloolsuksinaadi üldine kliirens ligikaudu 0,3 l/min ja AUC kuni 6 korda kõrgem kui tervetel patsientidel.

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

Olulisi tähelepanekuid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüütselluloos, hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, parafiin, makrogool, ränidioksiid, naatriumstearüülfumaraat, titaandioksiid.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüpropüleenkorgiga plastikpudel (HDPE) või alumiiniumfooliumist (PVC) blister.

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 14, 28 või 98 tk blisterpakendis.

BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 28, 30 või 98 tk blisterpakendis; 30 või 100 tk plastikpudelis.

BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid: 28, 30 või 98 tk blisterpakendis; 30 või 100 tk plastikpudelis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Recordati Ireland Ltd
Raheens East, Ringaskiddy
Co. Cork, P43 KD30
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 359401
BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 202298
BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 202398

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

BETALOC ZOK 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 19.10.2001/13.12.2011
BETALOC ZOK 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 19.06.1998/15.09.2014
BETALOC ZOK 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: 19.06.1998/15.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ravimiamet.ee/>