

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bloxazoc 25, 23,75 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Bloxazoc 50, 47,5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Bloxazoc 100, 95 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Bloxazoc 200, 190 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bloxazoc 25

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

Bloxazoc 50

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

Bloxazoc 100

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

Bloxazoc 200

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

INN. *Metoprololum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

25 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (mõõdud 8,5 mm x 4,5 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoonest ühele poolele on sisse pressitud „C“, teisele poolele „1“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

50 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed kergelt kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (mõõdud 10,5 mm x 5,5 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon.

Poolitusjoonest ühele poolele on sisse pressitud „C“, teisele poolele „2“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

100 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (mõõdud 13 mm x 8 mm), mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoonest ühele poolele on sisse pressitud „C“, teisele poolele „3“.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

200 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, kaksikkumerad kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid (mõõdud 19 mm x 8 mm), mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti ühel küljel on poolitusjoonest ühele poolele sisse pressitud „C“, teisele poolele „4“.

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 rütmihäired, sh supraventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste löögisageduse vähendamine kodade virvenduse ja ventrikulaarse ekstrasüstoolia korral.
- Südamel esinevad funktsionaalsed häired palpitatsioonidega.
- Ägeda müokardiinfarkti järgse äkksurma ja kordusinfarkti profülaktika.
- Migreeni profülaktika.
- Krooniline sümptomaatiline südamepuudulikkus vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langusega.

Lapsed ja noorukid vanuses 6...18 aastat

- Arteriaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Bloxazoc toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustatakse üks kord ööpäevas, soovitatavalt hommikuti.

Bloxazoc 25 tablett on poolitatav. Bloxazoc 50, Bloxazoc 100, Bloxazoc 200 tablette võib poolitada, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte jagada tabletti võrdseteks annusteks.

Bloxazoc tablette (või poolitatud tablette) ei tohi närida ega purustada. Need tuleb alla neelata koos vähemalt poole klaasi vedelikuga.

Toiduga koos võtmine ei mõjuta toimeaine biosaadavust.

Ravimi annus tuleb kohandada individuaalselt, vältides bradükardia tekkimist. Üldised annustamisjuhised on järgnevad:

Arteriaalne hüpertensioon:

47,5...95 mg metoproloolsuktsinaati (50...100 mg metoprololtraati) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kellel 95 mg metoproloolsuktsinaadi (100 mg metoprololtraati) annus ei oma piisavat toimet, peab sama annust kombineerima teiste antihüpertensiivsete ravimitega, eelistatavalt dihidropüridiini tüüpi diureetikumide ja kaltsiumantagonistidega, või suurendada raviannust 190 mg metoproloolsuktsinaadini (200 mg metoprololtraati) üks kord ööpäevas.

Stenokardia:

95...190 mg metoproloolsuktsinaati (100...200 mg metoprololtraati) üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust kombineerida nitraatidega.

Südame rütmihäired:

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

Funktsionaalsed südamehäired palpitatsioonidega:

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

Müokardiinfarkti järgne säilitusravi:

Säilitusraviks kasutada 190 mg metoproloolsuktsinaati (200 mg metoprololtraati) üks kord ööpäevas.

Migreeni profülaktika:

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

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

Ravi alustamisel peab krooniline südamepuudulikkus patsiendil olema stabiilses faasis viimase 6 nädala jooksul ning baasravi ei ole muudetud viimase 2 nädala jooksul.

Südamepuudulikkuse ravi beetablokaatoritega võib mõnikord põhjustada sümptomite ajutist ägenemist. Mõnedel juhtudel on võimalik jätkata ravi või vähendada annust, teistel juhtudel tuleb ravi katkestada. Raske südamepuudulikkusega (NYHA IV funktsionaalne klass) patsientidel tohib ravi Bloxazoc'iga alustada ainult südamepuudulikkuse raviks spetsiaalselt koolitatud arst (vt lõik 4.4).

Annustamine kroonilise südamepuudulikkusega (NYHA II funktsionaalne klass) patsientidel:

Soovitav algannus esimesel kahel nädalal on 23,75 mg metoproloolsuktsinaati (25 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas.

Kahe nädala pärast võib annust suurendada 47,5 mg metoproloolsuktsinaadini (50 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas, seejärel kahekordistada igal teisel nädalal. Pikaajalise ravi korral on eesmärgiks jõuda annuseni 190 mg metoproloolsuktsinaati (200 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas.

Annustamine kroonilise südamepuudulikkusega (NYHA III...IV funktsionaalne klass) patsientidel:

Soovitav algannus on 11,88 mg metoproloolsuktsinaati (12,5 mg metoprolooltartraati) (pool 23,75 mg metoproloolsuktsinaadi/25 mg metoprolooltartraadi tabletti) üks kord ööpäevas. Annust peab individuaalselt kohandama ning patsienti tuleb annuse suurendamise ajal hoolikalt jälgida, kuna mõnikord võivad südamepuudulikkuse sümptomid ägeneda. Pärast 1...2 nädalat võib annust tõsta kuni 23,75 mg metoproloolsuktsinaadini (25 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas. Seejärel, pärast kahte järgnevat nädalat, võib annust suurendada kuni 47,5 mg metoproloolsuktsinaadini (50 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad kõrgeimaid annuseid, võib annust kahekordistada igal teisel nädalal kuni maksimaalse annuseni 190 mg metoproloolsuktsinaati (200 mg metoprolooltartraati).

Hüpotensiooni ja/või bradükardia tekkimisel võib vajalikuks osutuda kaasuva ravimi või Bloxazoc'i annuse vähendamine. Algne hüpotensioon ei pruugi tähendada, et Bloxazoc'i sama annust pikaajalise ravi korral ei taluta, kuid annust ei tohi suurendada kuni seisundi stabiliseerumiseni, muu hulgas võib olla tekkinud vajadus neerufunktsiooni hoolika kontrolli järele.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsioon mõjutab eliminatsiooni kiirust ebaoluliselt ja annuse kohandamine ei ole seega kahjustatud neerufunktsiooni korral vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

Tavaliselt on maksatsirroosi põdevatele patsientidele Bloxazoc'i annus sama, mis normaalse maksafunktsiooniga patsientidele. Kui aga esinevad raske maksakahjustuse tunnused (nt šunt-opereeritud patsiendid), tuleb kaaluda annuse vähendamist.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Bloxazoc'i kasutamise ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel ei ole teiste näidustuste, kui arteriaalne hüpertensioon, osas uuritud. Andmed puuduvad.

Soovituslik algannus hüpertensiooniga patsientidel vanuses ≥ 6 aastat on 0,48 mg/kg metoproloolsuktsinaati (0,5 mg/kg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas. Lõplik manustatud annus milligrammides peab olema lähim ligikaudne arvutatud annuse arvestus mg/kg. Patsientidel, kes ei

allu ravile 0,48 mg/kg metoproloolsuksinaadiga, võib annust suurendada kuni 0,95 mg/kg metoproloolsuksinaadini (1,0 mg/kg metoprolooltartraati), kuid mitte üle 47,5 mg metoproloolsuksinaadi (50 mg metoprolooltartraati). Patsientidel, kes ei allu ravile 0,95 mg/kg metoproloolsuksinaadiga, võib annust suurendada maksimaalse ööpäevase annuseni 1,9 mg/kg metoproloolsuksinaati (2,0 mg/kg metoprolooltartraati). Lastel ja noorukitel ei ole uuritud annuseid, mis ületavad 190 mg metoproloolsuksinaati (200 mg metoprolooltartraati) üks kord ööpäevas. Kasutamise efektiivsust ja ohutust alla 6 aasta vanustel lastel ei ole uuritud. Seetõttu ei soovitata metoproloolsuksinaati selles vanuserühmas kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste beetablokaatorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Kompenseerimata ebastabiilne südamepuudulikkus (kopsuturse, hüpoperfusioon või hüpotensioon) ja samaaegne beetaadrenoretseptori agonismi kaudu toimivate inotroopse toimega ravimite kestav või perioodiline kasutamine.
- Sümptomaatiline bardükardia või hüpotensioon. Metoprolooli ei tohi manustada ägeda müokardiinfarkti kahtlusega patsientidele ja kelle südame löögisagedus on alla 45 löögi minutis, PQ-intervall üle 0,24 sekundi või süstoolne vererõhk < 100 mmHg.
- Südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on selili asendis mõõdetuna süstoolne vererõhk alla 100 mmHg, tuleb enne ravi alustamist vererõhku uuesti mõõta.
- Kardiogeenne šokk.
- II ja III astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom (kui ei ole paigaldatud püsivat kardiosstimulaatorit).
- Tõsine perifeersetes arterites haigus gangreeni riskiga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Beetaadrenoblokaatoritega ravitud patsientidele ei tohi samaaegselt intravenoosselt manustada verapamiili.

Metoprolool võib ägestada perifeerse arteriaalse verevarustuse häire sümptomeid, näiteks vahelduvat lonkamist, raske neerufunktsiooni häire sümptomeid, ägedaid raskeid metaboolse atsidoosiga kulgevaid seisundeid. Ettevaatlik peab olema südameglükosiidide samaaegsel manustamisel.

Prinzmetali stenokardia haigetel võib stenokardiahoogude sagedus ja ulatus suurenedä alfaadrenoretseptorite vahendatud pärgarterite kontraktsiooni tõttu. Seetõttu ei tohi mitteselektiivseid beetablokaatoreid nendel patsientidel kasutada. Selektiivsete beeta₁-adrenoblokaatorite kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust.

Bronhiaalastma või teiste krooniliste obstruktiivsete kopsuhaiguste puhul on vajalik samaaegne ravi bronhodilataatoritega. Võib osutada vajalikuks beeta₂-agonistide annuse suurendamine.

Bloxazoc'i ravi ajal on risk mõjutada süsivesikute ainevahetust või varjata hüpopglükeemia sümptomeid väiksem kui mitteselektiivsete beetaadrenoblokaatoritega.

Väga harvadel juhtudel võib eelnevalt esinenud mõõdukas AV-juhtehäire süveneda (võib viia AV blokaadini).

Ravi beetaadrenoblokaatoritega võib raskendada anafülaktilise reaktsiooni ravi. Tavaline adrenaliini annus ei pruugi anda loodetud efekti. Kui Bloxazoc'i antakse feokromotsütoomiga haigetele, tuleb kaaluda ravi alfaadrenoblokaatoriga.

Kontrollitud kliinilistest uuringutest on saadud piiratud hulgal efektiivsuse/ohutuse alaseid andmeid stabiilse raske sümptomaatilise südamepuudulikkuse (NYHA IV funktsionaalne klass) kohta. Seetõttu

tohib sellistel patsientidel südamepuudulikkuse ravi alustada ainult spetsiaalse kogemuse ja väljaõppega arstid (vt lõik 4.2).

Uuringusse, millel põhineb südamepuudulikkuse näidustus, ei kaasatud patsiente, kellel esines ägeda müokardiinfarkti ja ebastabiilse stenokardiaga seotud sümptomaatiline südamepuudulikkus. Seetõttu ei ole nende seisunditega seotud ägeda müokardiinfarkti ravi efektiivsus/ohutust tõestatud. Kasutamine ebastabiilse, kompenseerimata südamepuudulikkuse korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Beetaadrenoblokeeriva toimega ravi järsk lõpetamine, eriti kõrge riskiga patsientidel, võib olla ohtlik ning võib süvendada kroonilist südamepuudulikkust, samuti ka suurendada müokardiinfarkti ja äkksurma riski. Kui ravi Bloxazoc'iga peab lõpetama, tuleb seda võimalusel teha järk-järgult vähemalt 2 nädala jooksul, vähendades annust iga kord poole võrra kuni lõppannuseni, milleks on 23,75 mg metoproloolsuksinaadi (25 mg metoprolooltartraati) pool tabletti. Sellist lõppannust tuleb manustada vähemalt 4 päeva enne ravi täielikku lõpetamist. Kaebuste esinemisel soovitatakse veel aeglasemat annuse vähendamist.

Enne operatsioone tuleb anestezioloogi informeerida, et patsient kasutab Bloxazoc'i. Beetaadrenoblokeeriva ravi lõpetamine kirurgilist protseduuri vajavatel haigetel ei ole soovitatav. Vältida tuleb ravi järsku alustamist metoprolooli suurte annustega mittekardiaalset kirurgilist protseduuri vajavatel haigetel, kuna seda on kardiovaskulaarsete riskifaktoritega patsientidel seostatud bradükardia, hüpotensiooni ja surmaga lõppeva insuldiga.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metoprolool on CYP2D6 substraat. CYP2D6 pärssivad ravimid võivad mõjutavad metoprolooli taset plasmas. CYP2D6 inhibeervateks ravimiteks on kinidiin, terbinafiin, paroksetiin, fluoksetiin, sertraliin, tselekoksiib, propafenoon ja difenhüdramiin. Kui alustatakse ravi nende ravimitega, võib Bloxazoc'i ravi saavatel patsientidel olla vajalik Bloxazoc'i annust vähendada.

Järgmiseid kombinatsioone Bloxazoc'iga tuleb vältida:

Barbituurhappe derivaadid: barbituraadid (uuriti pentobarbitaali suhtes) indutseerivad metoprolooli ainevahetust läbi ensüüminduktsiooni.

Propafenoon: propafenooni manustamisel neljale metoprolooliga ravil olevale patsiendile tõusis metoprolooli plasmakontsentratsioon 2...5 korda ning kahel patsiendil tekkisid tüüpilised metoprolooliga seotud kõrvaltoimed. Koostoime kinnitus kaheksal tervel vabatahtlikul. Koostoimet saab ilmselt selgitada sellega, et propafenoon pärsib sarnaselt kinidiinile metoprolooli ainevahetust tsütokroom P450 2D6 kaudu. Kombinatsioon on ilmselt raskesti käsitletav, kuna ka propafenoon omab beetaretseptoreid blokeerivaid omadusi.

Verapamiil: kombinatsioonis beetaadrenoblokaatoritega (kirjeldatud atenooli, propranolooli ja pindolooli) võib verapamiil põhjustada bradükardiat ja vererõhu langust. Verapamiilil ja beetablokaatoritel on täiendav pärssiv toime AV-juhtele ja siinussõlme funktsioonile.

Järgmised kombinatsioonid Bloxazoc'iga võivad vajada annuse muutmist:

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

I klassi antiarütmikumid: I klassi antiarütmikumid ja beetaadrenoblokaatorid omavad täiendavat negatiivset inotroopset toimet, mis võib tekitada tõsiseid 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 ravimid: MSPVA-antiflogistikumid takistavad beetaadrenoblokaatorite vererõhku langetavat toimet. Peamiselt on uuritud indometatsiini. Sulindak ilmselt sellist koostoimet ei oma. Kliinilises uuringus ei ole leitud koostoimeid diklofenakiga.

Digitaalise glükosiidid: koostoides beetablokaatoritega võivad digitaalised glükosiidid pikendada atrioventrikulaarset juhteaega ning indutseerida bradükardiat.

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

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

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

Fenüülpropanoolamiin: 50 mg fenüülpropanoolamiini (norefedriin) üksikannus võib tervetel vabatahtlikel tõsta diastoolset vererõhku patoloogiliste väärtusteni. Propranoolool tavaliselt takistab fenüülpropanoolamiinist indutseeritud vererõhu tõusu. Siiski võivad beetaadrenoblokaatorid vallandada paradoksaalseid hüpertensiivseid reaktsioone patsientidel, kes kasutavad fenüülpropanoolamiini suurtes annustes. Paaril juhul on kirjeldatud hüpertensiivset kriisi, mis tekkis ainult fenüülpropanoolamiini kasutamisel.

Kinidiin: kinidiin pärsib metoprolooli ainevahetust nn kiiretel metaboliseerijatel (näiteks Rootsisis üle 90% elanikkonnast), mille tulemuseks on oluliselt tõusnud plasmakontsentratsioon ja paranenud beetaadrenoblokeeriv toime. Vastav koostoime võib esineda koos teiste beetaadrenoblokaatoritega, mille ainevahetuse eest vastutab sama ensüüm (tsütokroom P450 2D6).

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

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

Patsiente, kes kaasvalt kasutavad teisi beetaadrenoblokaatoreid (nt silmatilgad) või MAO-inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida. Beetaadrenoblokaatoritega ravi saavatel patsientidel tugevdavad inhaleeritavad tuimestid kardiodepressiivset efekti. Beetaadrenoblokaatoreid kasutataval patsientidel võib olla vajalik kohandada suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annuseid. Metoprolooli plasmakontsentratsioon võib tõusta samaaegsel tsimetidiini või hüdralasiini manustamisel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Bloxazoc'i tohib raseduse ja imetamise ajal kasutada ainult siis, kui seda peetakse eluliselt vajalikuks. Beetaadrenoblokaatorid üldiselt vähendavad platsentaarset perfusiooni, mida on seostatud loote kasvupeetuse, emakasisesse surma, raseduse katkemise ja enneaegse sünnitusega. Seetõttu soovitatakse ema ja loote monitoorimist, kui rasedat naist ravitakse metoprolooliga. Beetaadrenoblokaatorid võivad põhjustada lootel ja vastündinul bradükardiat. Seda tuleb arvestada ravimi määramisel rasedatele raseduse viimasel trimestril ning seoses sünnitusega.

Ravi Bloxazoc'iga tuleb lõpetada järk-järgult 48...72 tundi enne sünnituse tähtaega. Kui see ei ole võimalik, tuleb vastündinut jälgida beetablokaadi tunnuste ja sümptomite (nt kardiaalsed ja pulmonaalsed tüsistused) suhtes 48...72 tunni jooksul pärast sünnitust.

Imetamine

Metoprolooli kontsentratsioon rinnapiimas on ligikaudu kolm korda kõrgem kui ema plasmakontsentratsioon. Kui imetav ema kasutab metoprolooli tavalistes raviannustes, on tõenäoliselt kõrvaltoimete risk rinnaga toidetavale imikule madal. Siiski tuleb rinnaga toidetavat imikut jälgida beetablokaadi sümptomite suhtes.

Fertiilsus

Puuduvad andmed fertiilsuse kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna ravi ajal Bloxazoc'iga võivad ilmneda pearinglus ja väsimus, tuleb sellega arvestada, enne kui alustatakse tegevusi, mis nõuavad tähelepanu, sh autojuhtimine või masinate käsitlemine.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed ilmnevad ligikaudu 10%-l patsientidest ning on tavaliselt annusest sõltuvad. Allpool on loetletud metoprolooliga seotud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Kõrvaltoimete esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud MedDRA esinemissageduse konventsiooni.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Trombo- tsütopeenia		
Psühhiaatrilised häired			Depressioon, hirmuunenäod, unehäired	Mälu halvenemine, segasus, hallutsinat- sioonid, närvilisus, ärevus		Keskendumis- häired
Närvisüsteemi häired	Väsimus	Pearinglus, peavalu	Paresteesia	Maitse- tundlikkuse häired		Lihaskrambid
Silma kahjustused				Nägemis- häired,		Konjunktiviidi- sarnased

				silmade kuivus ja/või ärritus		sümptomid
Kõrva ja labürindi kahjustused				Tinnitus		
Südame häired		Külmatunne jäsemetes, bradükardia, palpitatsioonid	Südame- puudulikkuse mööduv süvenemine, kardiogeenne šokk ägeda müokardi- infarktiga patsientidel	Pikenenud AV-juhte aeg, südame arütmiaid		Gangreen raske perifeerse verevarustuse häiretega patsientidel
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Pingutus- düsnoe	Bronhospasm bronhiaalastma või astmaatiliste reaktsioonidega patsientidel			Riniit
Seedetrakti häired		Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus				Suukuivus
Maksa ja sapiteede häired				Trans- aminaaside aktiivsuse tõus		Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Naha ülitundlikkus- reaktsioonid	Psoriaasi süvenemine, fotosensibili- satsiooni reaktsioonid, hüper- hidroos, juuste väljalange- mine		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused						Artralgia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Pöörduv libiidohäire		
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid			Valu rinnus, turse, kehakaalu tõus			

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Toksilisus

7,5 g põhjustas täiskasvanule surmaga lõppeva mürgistuse. 100 mg manustamine 5-aastasele ei põhjustanud maoloputuse järgselt sümptomeid. 450 mg manustamine 12-aastasele ja 1,4 g manustamine täiskasvanule põhjustas mõõduka mürgistuse, 2,5 g põhjustas täiskasvanul tõsise mürgistuse ja 7,5 g põhjustas täiskasvanul väga tõsise mürgistuse.

Sümptomid

Kardiovaskulaarsed sümptomid on kõige olulisemad, kuid mõnedel juhtudel (eriti lastel ja noorukitel) võivad domineerida kesknärvisüsteemi sümptomid ja hingamisdepressioon: bradükardia, I...III astme AV-blokaad, QT-intervalli pikenemine (erandjuhtudel), asüstoolia, hüpotensioon, perifeerse vereringe häired, südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk, hingamisdepressioon, apnoe. Muud sümptomid: väsimus, segasus, teadvuse kaotus, vaevumärgatav treemor, krambid, higistamine, paresteesia, bronhospasm, iiveldus, oksendamine, võimalik söögitoru spasm, hüpoglükeemia (eriti lastel) või hüperglükeemia, hüperkaleemia, toime neerudele ja mööduv müasteeniline sündroom. Alkoholi, antihüpertensiivsete ainete, kinidiini või barbituraatide samaaegsel manustamisel võib patsiendi seisund halveneda. Esimesed üleannustamise sümptomid ilmnevad 20 minutit kuni 2 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravi

Ravi tuleb läbi viia tingimustes, kus on tagatud sobivad toetavad meetmed, jälgimine ja järelevalve. Vajadusel võib teha maoloputuse ja/või manustada aktiveeritud sütt.

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

Hüpotensiooni, ägeda südamepuudulikkuse ja šoki raviks tuleb täita vereringemaht, manustada glükagooni (vajadusel järgneb sellele glükagooni veenisine infusioon), manustada veenisiseselt adrenoretseptoreid stimuleerivaid ravimeid, nagu dobutamiini ning vasodilatsiooni korral lisada alfa 1-retseptori agonistid. Kaaluda võib ka Ca^{2+} veenisisest kasutamist.

Intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon tuleb teha väga laia näidustusega. Võib kasutada südamestimulaatorit. Üleannustamisega seoses tekkinud vereringe seiskuse korral võib olla vaja elustamist jätkata mitme tunni vältel.

Bronhospasmi korral kasutatakse tavaliselt bronhilõõgasteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed beetablokaatorid, ATC-kood: C07AB02.

Metoprolool on selektiivne beeta₁-retseptorite blokaator, st metoprolool toimib südame beeta₁-retseptoritele väiksemates annustes kui need, mis on vajalikud beeta₂-retseptorite mõjutamiseks perifeersetes veresoontes ja bronhides. Metoprolooli selektiivsus on annusest sõltuv, ent kuna antud ravimvormi puhul on maksimaalne plasmakontsentratsioon oluliselt väiksem kui sama annuse manustamisel tavaliste tablettide kujul, saavutatakse toimeainet prolungeeritult vabastava ravimvormi puhul suurem beeta₁-selektiivsus.

Metoproloolil ei ole beetastimuleerivat toimet ja membraane stimuleeriv toime on vähene. Beetaretseptorite blokaatoritel on negatiivne inotroopne ja kronotroopne toime.

Ravi metoprolooliga vähendab füüsilise ja vaimse pingutusega seotud katehoolamiinide toimet ning alandab südame löögisagedust, südame väljutusmahtu ja vererõhku. Stressisituatsioonides, millega kaasneb adrenaliini suurenenud vabanemine neerupealistest, ei takista metoprolool normaalset füsioloogilist veresoonte laienemist. Terapeutilistes annustes on metoproloolil väiksem kontraktiilne

toime bronhilihastele kui mitteselektiivsetele beetablokaatoritel. See omadus võimaldab ravida bronhiaalastma või teiste väljendunud obstruktiivsete kopsuhaigustega patsiente metoprolooliga kombinatsioonis beeta₂-retseptoreid stimuleerivate ainetega. Metoprolool mõjutab insuliini vabanemist ja süsivesikute ainevahetust vähemal määral kui mitteselektiivsed beetablokaatorid, mistõttu seda võib manustada ka diabeediga patsientidele. Metoprolool mõjutab vähem hüpotlükeemia korral tekkivat kardiovaskulaarset reaktsiooni (nt tahhükardiat) ning vere glükoositaseme normaliseerumine on kiirem kui mitteselektiivsete beetablokaatorite puhul.

Hüpertensiooni korral langetab metoprolool vererõhku oluliselt kauem kui 24 tunni jooksul nii istudes kui seistes ning samuti koormuse ajal. Ravi ajal metoprolooliga täheldatakse esialgu perifeersete veresoonte vastupanu suurenemist. Kuid pikaajalise ravi korral saavutatud vererõhu langus võib olla tingitud perifeersete veresoonte vastupanu vähenemisest ja muutumatust südame väljutusmahust.

Lapsed

4-nädalases uuringus, mis hõlmas 144 peamiselt essentsiaalse hüpertensiooniga last (vanuses 6...16 aastat), langes metoprolooli rühmas süstoolne vererõhk 5,2 mmHg annusega 0,2 mg/kg ($p=0,145$), 7,7 mmHg annusega 1,0 mg/kg ($p=0,027$) ja 6,3 mmHg annusega 2,0 mg/kg ($p=0,049$) maksimaalse annusega 200 mg ööpäevas, võrreldes 1,9 mmHg platseebogrupis. Diastoolne vererõhk 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.

Metoprolool vähendab mõõduka/tõsise hüpertensiooniga meestel kardiovaskulaarsete surmade riski. Elektrolüütide tasakaal ei ole häiritud.

Toime kroonilisele südamepuudulikkusele

MERIT-HF uuringus 3991 patsiendiga, kellel oli südamepuudulikkus (NYHA II...IV klass) ja vähenenud väljutusfraktsioon ($\leq 40\%$), näitas metoprolool elulemuse suurenemist ja hospitaliseerimiskordade vähenemist. Pikaajalisel ravil ilmnis patsientide sümptomite üldine paranemine (New Yorki Südameühingu klassi ja ravi üldhinnangu skoori alusel).

Lisaks on näidatud, et ravi metoprolooliga suurendab väljutusfraktsiooni ning vähendab vasaku vatsakese lõppsüstoolset ja lõppdiastoolset mahtu.

Tahhüarütmiate korral suurenenud sümptolüütilise aktiivsuse toime blokeeritakse ja see toob kaasa väiksema südame löögisageduse peamiselt vähenenud automatismi tõttu südame rütmi kontrollivates rakkudes, kuid ka supraventrikulaarse ülejuhteaja pikendamise teel. Metoprolool vähendab korduva infarkti ja kardiaalse surma eriti müokardiinfarkti järgse äkksurma, riski.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bloxazoc'i toimeainet prolungeeritult vabastav tablett koosneb mikrokapseldatud metoproloolsuktsinaadi graanulitest, millest igäüks on eraldiseisev üksus. Iga graanul on kaetud polümeerse membraaniga, mis kontrollib toimeaine vabanemise kiirust. Tablett lahustub vedelikuga kokkupuutel kiiresti ja graanulid hajuvad seedetraktis. Vabanemine ei sõltu ümbritseva vedeliku pH-st ja jätkub peaaegu muutumatu kiirusega ligikaudu 20 tunni jooksul. Ravimvorm tagab ühtlase plasmakontsentratsiooni ja üle 24 tunni kestva toime.

Pärast suukaudset manustamist on imendumine täielik ja see toimub kogu seedetrakti ulatuses, kaasa arvatud käärsooles. Bloxazoc'i biosaadavus on 30...40%. Metoprolool metaboliseerub maksas peamiselt CYP2D6 vahendusel. Kindlaks on tehtud kolm põhilist metaboliiti, kuigi ühelgi neist ei ole kliiniliselt olulist beetablokeerivat toimet. Metoprolool eritub ligikaudu 5% ulatuses muutumatul kujul neerude kaudu, ülejäänud annus eritub metaboliitidena.

Lapsed

Metoprolooli farmakokineetiline profiil hüpertensiooniga lastel vanuses 6...17 aastat sarnaneb eelnevalt kirjeldatud farmakokineetiliste andmetega täiskasvanutel. Metoprolooli näiv oraalne kliirens (CL/F) suurenes lineaarselt koos kehamassi tõusuga.

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

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Hüpromelloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Polüsorbaat 80
Glütserool
Hüdroksüpropüütselluloos
Etüütselluloos
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PVC/PE/PVDC-Al): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Bloxazoc 25: 895515
Bloxazoc 50: 895615
Bloxazoc 100: 895315
Bloxazoc 200: 895415

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020