

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BETALOC, 1 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Betaloc 1 mg/ml süstelahuse 1 ml sisaldab 1 mg metoprolooltartraati, mis vastab 0,8 mg metoproloolile.

INN. Metoprololum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus 1 mg/ml

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Südame rütmihäired. Äge müokardiinfarkt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Südame rütmihäired

Algannus on kuni 5 mg süstituna intravenoosselt kiirusega 1...2 mg minutis. Vajadusel võib annust korrata 5-minutiliste intervallidega kuni soovitud toime saavutamiseni. Üldiselt saavutatakse toime annusega 10...15 mg. Annused ≥ 20 mg tõenäoliselt ei suurenda ravitoimet.

Müokardiinfarkt

Metoprolooli tuleb manustada intravenoosselt nii kiiresti kui võimalik pärast ägedale infarktile iseloomulike sümptomite ilmnemist.

Ravi tuleb alustada kardiointensiivravi- või analoogsos osakonnas, koheselt kui patsiendi hemodünaamika on stabiliseerunud. Manustada boolusena kuni kolm 5 mg annust 2-minutiliste intervallidega, vastavalt patsiendi hemodünaamikale (vt lõik 4.3 ja 4.2).

Patsientidele, kes taluvad hästi intravenoosset koguanust 15 mg, tuleks alates 15 minutit pärast viimast i/v süsti järgneva 48 tunni jooksul manustada suukaudselt metoprolooltartraati 50 mg neli korda päevas või sellele vastavas annuses BETALOC ZOKi.

Säilitusannusena sobib 100 mg metoprolooltartraati 2 korda päevas või 200 mg BETALOC ZOKi üks kord päevas.

Patsientidel, kes ei talu metoprolooli intravenoosset koguanust (15 mg), tuleb metoprolooli suukaudset manustamist alustada ettevaatusega ja väiksemate annustega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Annuse kohaldamine ei ole vajalik.

Maksafunktsiooni kahjustus

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

Vanurid

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

Lapsed

Metoprolooli kasutamise kohta lastel on vähe kogemusi.

4.3 Vastunäidustused

II või III astme AV-blokaad, ebastabiilne dekompenseerunud südamepuudulikkus (kopsuturse, hüpoperfusioon või hüpotensioon), samaaegne β -retseptori agonismi kaudu toimivate inotroopse toimega ravimite kasutamine, kliiniliselt oluline siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, kardiogeenne šokk, perifeerse arteriaalse verevarustuse raskekujuline häire ohuga gangreeni kujunemisele.

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

Metoprolooltartraadi süstimine on vastunäidustatud patsientidele, kel esineb teadaolev ülitundlikkus metoprolooltartraadi või teiste β -blokaatorite suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

β -blokaatoritega samaaegselt ei tohi intravenoosselt manustada verapamiili-tüüpi kaltsiumikanalite blokaatoreid.

Metoprolool võib ägestada perifeerse arteriaalse verevarustuse häire sümptome, näiteks vahelduvat lonkamist. Metoprolooli 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 suurened a-
adrenoretseptorite vahendatud pärgarterite kontraktsiooni tõttu. Selle tõttu ei tohi mitteselektiivseid beetablokaatoreid nendel patsientidel kasutada. Selektiivsete β_1 -adrenoblokaatorite kasutamisel tuleb rakendada ettevaatust.

Üldjuhul tuleks astmahaigete ravimisel kasutada lisaks β_2 -agoniste (tabletina ja/või inhalatsioonina). Metoprolooli manustamise alustamisel võib osutada vajalikuks β_2 -agonistide annuse kohaldamine (suurendamine).

Metoprolool mõjutab süsivesikute ainevahetust ja varjab hüpoplükeemiale viitavaid sümptome vähemal määral kui mitteselektiivsed β -blokaatorid.

Südamepuudulikkusega patsientidel tuleb dekompenatsiooni ravida nii enne metoprolooli manustamise alustamist kui ka metoprolooli manustamise ajal.

Väga harvadel juhtudel võib eelnevalt esinenud kergekujuline AV-juhtehäire süveneda

(kuni AV-blokaadini).

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

Kui metoprolooli ordineeritakse feokromotsütoomiga haigetele, tuleb kaasvalt manustada α -blokaatorit.

Sarnaselt teistele β -blokaatoritele tuleb BETALOCi manustamist psoriaasi põdevale patsiendile hoolikalt kaalutleda.

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).

Ravimi suukaudsel manustamisel tuleks vältida ravi järsku lõpetamist, eriti kõrge riskiga patsientidel. Kui ravi peab lõpetama, tuleks seda võimalusel teha järk-järgult vähemalt 2 nädala jooksul, vähendades annust iga kord poole võrra kuni lõppannuseni, milleks on pool 25 mg retardtabletit (12,5 mg). Sellist annust tuleks anda vähemalt 4 päeva enne ravi täielikku lõpetamist. Kaebuste tekkimisel soovitatakse veel aeglasemat annuse vähendamist. β -blokeeriva toimega ravi järsul katkestamisel võib krooniline südamepuudulikkus süvendada ning suurenedada 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.

Patsientidel, kes saavad ravi β -blokaatoritega, kulgeb anafülaktiline šokk raskemal kujul.

Juhtudel, kui süstoolne arteriaalne vererõhk on < 100 mmHg, tohib metoprolooli intravenoosselt manustada ainult spetsiaalsete ettevaatusabinõude järgimisel, kuna eksisteerib oht, et ravimi manustamine kutsus esile vererõhu edasise alanemise (ka südame rütmihäiretega patsientidel).

Kahtlustatava või kindlakstehtud müokardiinfarktiga patsiendi ravimisel tuleb enne igat kolme metoprolooli 5 mg intravenoosset annust hoolikalt jälgida patsiendi hemodünaamikat. Teine või kolmas annus tuleks ära jätta, kui südame löögisagedus on < 40 löögi minutis, süstoolne arteriaalne vererõhk on < 90 mmHg ja PQ-aeg on $> 0,26$ sekundi, kui düspnoe süveneb või patsient kattub külma higiga.

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 metoprolooli ainevahetust läbi ensüüminduktsiooni.

Propafenoon: Propafenooni manustamisel neljale metoproloolravigil 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 pärssib sarnaselt kinidiinile metoprolooli ainevahetust tsütokroom P4502D6 kaudu. Kombinatsioon on ilmselt raskesti käsitletav, kuna ka propafenoon omab beetaretseptoreid blokeerivaid omadusi.

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

Digitaalse glükosiidid: Koostoimes β -adrenoblokaatoritega võivad digitaalse glükosiidid pikendada atrioventrikulaarset juhteaega ning indutseerida bradükardiat.

BETALOC ZOKi kombineerimisel järgnevate ravimitega võib ilmnedavajadus 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 β -adrenoblokaatorid omavad täiendavat negatiivset inotroopset 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: NSAID-antiflogistikumid takistavad β -adrenoblokaatorite 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) metoprolooli kliirensit alfa-hüdroksümetoprolooliks CYP2D6 abil kiiresti hüdroksüleerivatel isikutel. Seetõttu metoprolooli toime pikeneb. Difenhüdramiin pärssib tõenäoliselt teiste CYP2D6 substraatide ainevahetust.

Diltiaseem: diltiaseem ja β -adrenoblokaatorid 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 β -adrenoblokaatoritega (kaasa arvatud pindool 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 β -adrenoblokaatorite 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 β -adrenoblokaatorid vallandada paradoksaalseid hüpertensiivseid reaktsioone patsientidel, kes kasutavad fenüülpropanolamiini suurtes annustes. Paaril juhul on kirjeldatud hüpertensiivset kriisi, mis tekkis ainult fenüülpropanolamiini kasutamisel.

Kinidiin: kinidiin pärsib metoprolooli ainevahetust kiiresti hüdroksüleerivatel isikutel (näiteks Rootsis üle 90% elanikkonnast), mille tulemuseks on oluliselt tõusnud plasmakontsentratsioon ja paranenud β -adrenoblokeeriv toime. Vastav koostoime võib esineda koos teiste β -adrenoblokaatoritega, mille ainevahetuse eest vastutab sama ensüüm (tsütokroom P4502D6).

Klonidiin: klonidiini manustamise järsul katkestamisel tekkiv hüpertensiivne reaktsioon võib ägeneda β -adrenoblokaatorite toimele. Kui kaasravi klonidiiniga on plaanis lõpetada, tuleb ravi β -adrenoblokaatoritega katkestada mitmeid päevi enne klonidiini ravi lõppemist.

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

Patsiente, kes kaasvalt tarvitavad teisi β -adrenoblokaatoreid (nt silmatilgad) või MAO-inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida. β -adrenoblokaatoritega ravi saavatel patsientidel tugevdavad inhaleeritavad tuimestid kardiodepressiivset efekti.

β -blokeeriva ravi korral tuleb suukaudsete antidiabeetiliste ravimite annuseid kohaldada. Metoprolooli plasmakontsentratsioon võib tõusta samaaegsel tsimetidiini või hüdralasiini manustamisel.

4.6 Rasedus ja imetamine

Metoprolooli ei tohiks raseduse ja rinnapiimaga toitmise ajal kasutada, kui seda ei peeta eluliselt vajalikuks..

β -blokaatorid vähendavad platsentaarset perfusiooni, mis võib põhjustada loote emakasisesse surma, arengupeatuse või enneaegse sünnituse. Sarnaselt kõigile β -blokaatoritele võib metoprolool põhjustada lootel, vastsündinul ja rinnapiimaga toidetaval imikul kõrvaltoimeid, eriti bradükardiat ja hüpopglükeemiat. 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. Metoprolooli on kasutatud rasedusega seotud hüpertensiooni raviks pärast 20. rasedusnädalat, jälgides patsienti hoolikalt. Kuigi metoprolool läbib platsentaarbarjääri ja on leitud ka nabaväädi veres, pole teadaolevaid andmeid loote väärarengutest.

Metoprolooli kontsentratsioon rinnapiimas on ligikaudu kolm korda kõrgem kui ema plasmakontsentratsioon. Kui imetav ema kasutab metoprolooli 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 käsitlemist kindlaks tegema, kuidas nad reageerivad metoprolooli kasutamisele, kuna ravim võib aeg-ajalt põhjustada peeringlust ja väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

Metoprolool on üldiselt hästi talutav ning kõrvaltoimed on kergekujulised ja mööduvad. Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mida on täheldatud kliinilistes uuringutes või igapäevases kasutuses. Mitmetel juhtudel puudub selge seos kõrvaltoime ilmnemise ja metoprolooli kasutamise vahel.

Kasutatakse järgmisi kõrvaltoimete esinemissageduse määratlusi: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10000, <1/1000) ja väga harv (<1/10000).

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv: trombotsütopeenia.

Psühhiaatrilised häired:

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

Harv: : närvilisus, ängistus, impotentsus/alanenud seksuaalne võimekus.

Väga harv: amneesia/mälu halvenemine, segasus, hallutsinatsioonid.

Närvisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: paresteesiad, lihaskrambid.

Väga harv: maitsetundlikkuse häired.

Silma kahjustused:

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

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Väga harv: kohin kõrvus.

Südame häired:

Sage: bradükardia, palpitatsioonid.

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

Harv: südame erutusjuhte häired, südame arütmiaid.

Vaskulaarsed häired:

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

Aeg-ajalt: turse.

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

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Sage: pingutusdüsnoe.

Aeg-ajalt: bronhospasm.

Harv: riniit.

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus, kõhuvalu, diarröa, kõhukinnisus, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: oksendamine.

Harv: suukuivus.

Maksa ja sapiteede häired:

Harv: maksafunktsiooni näitajate muutused.

Väga harv: hepatiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

Harv: karvade väljalangemine.

Väga harv: fotosensibilisatsiooni reaktsioon, psoriaasi süvenemine.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Väga harv: artralgia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Väga sage : väsimus.

Sage: peavalu, pearinglus.

Aeg-ajalt: valu rinnus, kehakaalu suurenemine.

*0,4% võrra kõrgem sagedus võrreldes platseeboga 46000 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, kellele soovitatakse metoprolooli kasutada ägeda müokardiinfarkti korral.

4.9 Üleannustamine

Metoprolooli üleannustamise sümptomitena võivad ilmneda bradükardia, hüpotensioon, äge südamepuudulikkus ja bronhospasm.

Üleannustamise korral on vajalik:

Hoolikas jälgimine, ravi intensiivraviüksuses, teha maoloputus, manustada aktiivsütt ja kõhulahtistit vältimaks võimalike ravimjääkide imendumist seedetraktist, kasutada vereplasmata ja plasmaasendajaid hüpotensiooni ja šoki raviks.

Liigselt väljendunud bradükardia korral manustada atropiini 1...2 mg intravenoosselt ja/või kardiotimulaatorit. Vajadusel võib sellejärgselt manustada glükagooni boolusannusena 10 mg intravenoosselt. Vajadusel seda korrata või manustada glükagooni infusioonina 1...10 mg/h sõltuvalt ravivastusest. Kui glükagoonile ravivastust ei järgne või kui glükagooni ei saa kasutada, võib manustada beeta-adrenoretseptoreid stimuleerivat ravimit nt dobutamiini 2,5...10 mcg/kg/min intravenoosselt.

Dobutamiini võib positiivse inotroopse toime tõttu kasutada ka hüpotensiooni ja ägeda südamepuudulikkuse raviks. Tõenäoliselt ei ole need annused piisavad beetablokaatori kardiaalsete toimete taandamiseks juhul, kui on võetud suur üleannus. Dobutamiini annust tuleb seetõttu vajadusel tõsta, et saavutada soovitud ravivastus vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Kaaluda võib ka kaltsiumioonide manustamist. Bronhospasmi raviks kasutatakse tavaliselt bronhilõõgasteid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: selektiivsed β -blokaatorid, ATC-kood: C07AB02.

Metoprolool on selektiivne β_1 -blokaator, st β_1 -retseptorid blokeeritakse palju väiksema ravimi koguse juures kui β_2 -retseptorid.

Metoprolooli membraane stabiliseeriv toime on ebaoluline, tal ei ole ka osalist agonistlikku aktiivsust.

Metoprolool vähendab või inhibeerib katehoolamiinide (mis vabanevad psüühilise ja füüsilise stressi tingimustes) agonistlikku toimet südamele. Metoprolool vähendab katehoolamiinide kiirest vabanemisest tingitud südame löögisageduse, minutimahu, müokardi kontraktiilsuse ja vererõhu tõusu.

Endogeense adrenaliini kõrgete väärtuste juures mõjutab metoprolool vererõhu kontrolli tunduvalt vähem kui mitteselektiivsed β -blokaatorid.

Obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomite esinemisel võib metoprolooli manustada vajadusel koos β_2 -agonistidega. Kui manustada metoprolooli koos β_2 -agonistidega, pärsib metoprolool raviannustes β_2 -agonistide bronhodilateerivat toimet tunduvalt vähem kui mitteselektiivsed β -blokaatorid.

Metoprolool mõjutab insuliini vabanemist ja süsivesikute metabolismi vähem kui mitteselektiivsed β -blokaatorid.

Metoprolool mõjutab tunduvalt vähem kardiovaskulaarsüsteemi vastusreaktsiooni hüpopglükeemiale kui mitteselektiivsed β -blokaatorid.

Lühiajalised uuringud on näidanud, et metoprolool 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 β -blokaatorite kasutamisel. Ühes, üle mitme aasta kestnud uuringus täheldati metoprolooli manustamisel üldkolesterooli taseme olulist langust.

Metoprolooli manustamisel säilib elukvaliteet muutumatuna või paraneb. Elukvaliteedi paranemist metoprolooli manustamisel on täheldatud patsientidel pärast müokardiinfarkti läbipõdemist.

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

Toime südame rütmile

Supraventrikulaarse tahhükardia või kodade fibrillatsiooni esinemisel ning ventrikulaarsete ekstrasüstolite olemasolul aeglustab metoprolool 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 fibrillatsiooni ennetamisest. Fibrillatsioonivastane toime on usutavasti tingitud kahest mehhanismist: vagaalne toime läbi hematoentsefaalbarjääri, mõjutades südame elektrilist stabiilsust ja antiisheemiline toime: β -retseptorblokaadist tingitud kontraktiilsuse, frekvensi ja arteriaalse vererõhu langus vähendab müokardi hapnikuvajadust. 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast intravenooset manustamist jaotub metoprolool organismis väga kiiresti, 5...10 minuti jooksul. Kui metoprolooli manustatakse vahemikus 5...20 mg, on ravimi tase vereplasmas lineaarses sõltuvuses manustatava ravimi hulgast. Vereplasma valkudega seondub metoprolool vähesel määral, umbes 5...10% ulatuses.

Metabolism ja eliminatsioon

Metoprolool metaboliseeritakse maksas peamiselt CYP2D6 isoen süümi vahendusel toimuvate oksüdatiivsete protsesside tulemusena. Eraldatud on kolm peamist metaboliiti, millest ükski ei oma kliiniliselt olulist β -blokeerivat toimet. Reeglina on kuni 95% suukaudselt manustatud annusest

määratav metaboliitidena uriinist. Umbes 5% eritub neerude kaudu muutumatul kujul, üksikjuhtudel võib see tõusta 30%-ni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on keskmiselt 3,5 tundi (vahemikus 1...9 tundi). Üldine kliirens on umbes 1 l/min.

Vanuritel ei esine võrreldes nooremaelistega olulisi farmakokineetilisi erinevusi. Metoprolooli süsteemne biosaadavus ja eliminatsioon vähenenud neerufunktsiooni korral ei muutu. Metaboliitide ekskretsioon on aga aeglustunud. Metaboliitide olulist kumulatsiooni täheldatakse patsientidel, kellel glomerulaarfiltratsiooni kiirus on <5 ml/min. Selline metaboliitide kumulatsioon ei suurenda aga β -blokaadi.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Olulisi tähelepanekuid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriidi lahus, süstevesi.

6.2 Sobimatus

1 mg/ml metoprolooltartraadi lahust ei tohi lisada Macrodexi lahusele.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Valmistatud süstelahus tuleb ära kasutada 12 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust boorsilikaadist klaasist (Ph. Eur tüüp I) ampull 5 ml.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Metoprolooltartraadi süstelahus 1 mg/ml on ette nähtud lahjendamata kasutamiseks. Siiski, kuni 40 ml lahust (8 ampulli) e vastavalt 40 mg metoprolooltartraati võib lisada 1000 ml-le järgmistele infusioonilahustele: 0,9% naatriumkloriid, mannitool 150 mg/ml, dekstroos 100 mg/ml, dekstroos 50 mg/ml, fruktoos 200 mg/ml, inverteeritud suhkur 100 mg/ml, Ringeri lahus, Ringeri dekstroos ja Ringeri atsetaat. Kui metoprolooltartraati on vaja manustada mõnes muus kontsentratsioonis, tuleb lahusti hulka kohandada vastavalt vajadusele.

Sobimatus ja valmis lahuse kõlblikkusaeg vt lõik 6.2 ja 6.3.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

243499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26. veebruar 1999/3.12.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2009