

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Selocomp ZOC säädellysti vapauttava tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi säädellysti vapauttava tabletti sisältää 95 mg metoprololisuksinaattia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Säädellysti vapauttava tabletti

Keltainen, pyöreä (kaksoiskupera), jakourteinen tabletti, halkaisija 10 mm, merkintä A/IL. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

Selocomp ZOC säädellysti vapauttava tabletti koostuu kahdesta erillisestä tablettirakenteesta: metoprololisuksinaatti on hitaasti vapautuvassa muodossa (Controlled Release = CR) rakeina ja hydroklooritiatsidi on rakeita ympäröivässä tablettimassassa. Jokainen rae on päällystetty polymeerikalvolla, joka säätelee metoprololin vapautumista.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine, kun monoterapialla ei saavuteta toivottua tulosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Selocomp ZOC säädellysti vapauttava tabletti on tarkoitettu otettavaksi kerran vuorokaudessa, mieluiten aamiaisen yhteydessä.

Tabletti niellään kokonaisena. Sitä ei saa pureskella eikä murskata. Tabletti on nieltävä nesteen kera (vähintään ½ lasillista). Potilaat, joiden on vaikea niellä tabletteja, voivat jakaa tabletin ja niellä puolikkaat nesteen kera (vähintään ½ lasillista).

Kohonnut verenpaine

Yksi tabletti kerran vuorokaudessa. Joskus saattaa olla tarpeen suurentaa annos kahteen tablettiin kerran vuorokaudessa tai lisätä lääkitykseen vasodilataattori.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Selocomp ZOC -valmistetta ei pidä määrätä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska hydroklooritiatsidi on vasta-aiheista näille potilaille.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat Käyttökokemus valmisteesta lasten hoidossa on vähäinen.

4.3 Vasta-aiheet

Metoprololi

- II tai III asteen AV-katkos
- hoitamaton sydämen vajaatoiminta (keuhkoedeema, hypoperfuusio tai hypotensio)
- jatkuva tai jaksottainen beetareseptoriagonismiin perustuva inotrooppinen lääkitys
- kliinisesti merkitsevä sinusbradykardia
- sairas sinus -oireyhtymä (ellei potilaalle ole asennettu pysyvää sydämentahdistinta)
- kardiogeeninen sokki
- vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö.

Metoprololia ei pidä antaa potilaalle, jolla epäillään olevan akuutti sydäninfarkti, niin kauan kun potilaan syke on < 45 lyöntiä/min, PQ-aika > 0,24 s tai systolinen paine < 100 mmHg.

Hydroklooritiatsidi

- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta
- vaikeasti hoidettava hypokalemia tai hyponatremia
- hyperkalsemia
- anuria.

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, niiden sukulaisaineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Beetasalpaajia saaville potilaille ei pidä antaa laskimoon verapamiilityypisiä kalsiuminestäjiä.

Jos astmaa tai kroonista obstruktiivista keuhkosairautta sairastaville verenpainepotilaille on annettava samanaikaisesti beeta₂-agonistia (tabletti ja/tai inhalaatiovalmiste), sen annostusta on mahdollisesti muutettava (lisättävä) aloitettaessa yhdistelmähoito Selocomp ZOC -valmisteella.

Beeta₁-salpaajahoidon aikana riski hiilihydraattiaineenvaihdunnan häiriintymisestä tai hypoglykemian peittymisestä on pienempi kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla.

Sydämen vajaatoiminta on hoidettava ennen Selocomp ZOC -hoidon aloittamista ja sen aikana.

Joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa jo olemassa oleva keskivaikea AV-johtumishäiriö saattaa pahentua (ja johtaa mahdollisesti AV-katkokseen).

Jos potilaalle kehittyä voimistuva bradykardia, Selocomp ZOC -annosta on pienennettävä tai valmisteeseen käyttö on lopetettava asteittain.

Selocomp ZOC -hoito saattaa lisätä ääreisverenkiertohäiriöiden oireita, mikä johtuu pääasiassa yhdistelmähoitoon verenpainetta alentavasta vaikutuksesta.

Jos Selocomp ZOC -hoito määrätään potilaalle, jolla tiedetään olevan feokromosytooma, hänelle on annettava samanaikaisesti alfasalpaajaa.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyyppisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle hermistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyyppisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Anestesia- ja analgeesia-aineille on kerrottava ennen nukutusta, jos potilas saa Selocomp ZOC -hoitoa. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkaushoidon ajaksi ei suositella.

Äkillistä hoidon lopettamista on vältettävä. Metoprololihoito on lopetettava mahdollisuuksien mukaan asteittain siten, että annosta pienennetään puolittamalla se vähintään 2 viikon kuluessa annokseen 12,5 mg kerran vuorokaudessa 4 viimeisen hoitopäivän ajaksi. Lopettamisjakson aikana varsinkin potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus, on valvottava tarkoin. Krooninen sydämen vajaatoiminta voi pahentua ja sydänkohtausten sekä äkkikuoleman riski voi kasvaa, jos beetasalpaajalääkitys lopetetaan äkillisesti.

Anafylaktinen sokki on vaikeampi potilailla, jotka saavat beetasalpaajia.

On osoitettu, että metoprololi 100 mg + hydroklooritiatsidi 12,5 mg -yhdistelmähoito ei vaikuta kaliumtasapainoon. Joillekin potilaille saattaa kuitenkin suuremmilla hydroklooritiatsidiannoksilla ilmetä elektrolyytti- ja nestetasapainon häiriöitä.

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä hydroklooritiatsidia potilaille, joilla on oireinen hyperurikemia.

Hyperurikemiaa, samoin kihtiä, voi ilmentyä joillekin potilaille, jotka saavat suurempia tiatsidiannoksia. Piilevä diabetes voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Diureettien käyttö suurina annoksina voi aiheuttaa atsotemiaa potilaille, joilla on jokin munuaissairaus. Hydroklooritiatsidin vaikutukset voivat kumuloidua, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos munuaisten toiminta huononee selvästi, Selocomp ZOC -hoito on lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metoprololi

Metoprololi on sytokromi P450 -järjestelmän CYP2D6-isoentsyymin metaboliininen substraatti. Sellaiset lääkkeet, jotka toimivat entsyymejä indusoivina tai estävinä aineina, voivat vaikuttaa metoprololipitoisuuteen plasmassa. CYP2D6:n kautta metaboloituvien yhdisteiden anto samanaikaisesti voi nostaa metoprololipitoisuutta plasmassa. Tällaisia yhdisteitä ovat esim. rytmihäiriölääkkeet, antihistamiinit, histamiini-2-reseptorin salpaajat, masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja COX-2:n estäjät. Rifampisiini pienentää ja alkoholi ja hydralatsiini voivat suurentaa metoprololipitoisuutta plasmassa.

Potilaita, jotka saavat samanaikaisesti sympaattisia hermosoluja salpaavia aineita, muita beetasalpaajia (esim. silmätippoja) tai MAO:n estäjiä, on tarkkailtava huolellisesti.

Jos samanaikainen klonidiinihoito joudutaan keskeyttämään, beetasalpaajalääkitys on lopetettava useita päiviä ennen klonidiinia.

Mahdollisia negatiivisia inotrooppisia ja kronotrooppisia vaikutuksia on seurattava, jos metoprololia annetaan yhdessä verapamiili- tai diltiatseemityyppisten kalsiuminestäjien kanssa. Beetasalpaajia saaville potilaille ei pidä antaa laskimoon verapamiilityypisiä kalsiuminestäjiä.

Beetasalpaajat voivat voimistaa rytmihäiriölääkkeiden (kinidiinityypisten tai amiodaronin) negatiivista inotrooppista ja negatiivista dromotrooppista vaikutusta.

Digitalisglykosidit voivat pidentää AV-johtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardiaa, jos niitä käytetään yhdessä beetasalpaajien kanssa.

Jos potilas saa beetasalpaajalääkitystä, sen sydämen toimintaa hidastava vaikutus voimistuu inhalaatioanesteettien käytön yhteydessä.

Tulehduskipulääkkeet voivat heikentää beetasalpaajien antihypertensiivistä vaikutusta.

Beetasalpaajat voivat heikentää adrenaliinin tehoa esim. allergisten reaktioiden hoidossa.

Insuliinin ja suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden annoksia voidaan joutua muuttamaan, jos potilaalle aloitetaan beetasalpaajahoito.

Hydroklooritiatsidi

Alla lueteltuja yhteisvaikutuksia ilmaantuu yleensä vain silloin, kun hydroklooritiatsidia käytetään suurempina annoksina kuin mitä Selocomp ZOC -valmisteessa on.

Hypokalemia voi altistaa tai lisätä huomattavasti sydämen vastetta digitaalisen toksisille vaikutuksille (esim. lisääntynyt ventrikulaarinen ärtävyys).

Hypokalemia voi kehittyä kortikosteroidien tai ACTH:n samanaikaisen käytön yhteydessä.

Diabetespotilaiden insuliinintarve saattaa lisääntyä, vähentyä tai pysyä muuttumattomana.

Tiatsidit voivat vähentää valtimoiden herkkyyttä noradrenaliinille, mutta kuitenkin niin vähän, että noradrenaliinin painetta kohottava hoitoteho säilyy. Tiatsidit voivat lisätä herkkyyttä tubokurariinille.

Tiatsidit pienentävät litiumin munuaispuhdistumaa, jolloin litiummyrkytyksen riski kasvaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Koska hydroklooritiatsidia eikä metoprololia suositella käytettäväksi raskauden ja imetyksen aikana, ei myöskään Selocomp ZOC -yhdistelmävalmisteen käyttöä suositella, ellei siihen ole erityistä tarvetta.

Raskaus

Metoprololi

Beetasalpaajat vähentävät tavallisesti istukan perfuusiota, mihin on liitetty sikiön kasvun hidastuminen, kohdunsisäinen kuolema, keskenmeno ja ennenaikainen synnytys. Tämän vuoksi suositellaan, että äidin ja sikiön tilaa tarkkaillaan huolellisesti, jos raskaana oleva nainen käyttää metoprololia. Kuten kaikki antihypertensiiviset aineet, beetasalpaajat voivat aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten bradykardiaa) sikiölle, vastasyntyneelle ja imeväselle.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi saattaa, kuten muutkin tiatsididiureetit, pienentää plasmavolyymia sekä heikentää verenkiertoa istukassa ja kohdussa. Raskauden aikana, varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, hydroklooritiatsidia saa käyttää vain erittäin pakottavista syistä.

Imetys

Metoprololi

Metoprololi kulkeutuu äidinmaitoon, mutta vaikutus lapseen näyttää hyvin epätodennäköiseltä hoitoannoksia käytettäessä.

Hydroklooritiatsidi

Koska hydroklooritiatsidi kulkeutuu äidinmaitoon, on harkittava joko sen käytön lopettamista tai korvaamista metoprololimonoterapialla tai imetyksen lopettamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan on tiedettävä, miten valmiste häneen vaikuttaa ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, koska hoidon aikana voi ilmetä huimausta ja väsymistä.

4.8 Haittavaikutukset

Selocomp ZOC säädellysti vapauttava tabletti on hyvin siedetty ja haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä. Alla luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisistä tutkimuksista tai kliinisen käytön yhteydessä. Monissa tapauksissa syy-yhteyttä metoprololiin, hydroklooritiatsidiin tai näiden yhdistelmään ei ole varmistettu.

Haittavaikutusten esiintymistiheyksien määritelmät: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Metoprololi

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)
Sydän ja verisuonisto		Bradykardia, tasapainohäiriöt (joihin joissakin yksittäistapauksissa liittyy pyörtyminen), kylmät kädet ja jalat, sydämentykytys	Sydämen vajaatoiminnan oireiden ohimenevä paheneminen, kardiogeeninen sokki akuutin sydäninfarktin aikana*, I asteen AV-katkos, turvotus, prekordiaalinen kipu	Sydämen johtumishäiriöt, sydämen rytmihäiriöt	Kuoliot potilailla, joilla on aikaisemmin ollut vaikeita ääreisverenkierron häiriöitä
Hermosto	Väsymys	Huimaus, päänsärky	Tuntoharhat, lihaskrampit		
Ruoansulatus-elimistö		Pahoinvointi, vatsakivut, ripuli, ummetus	Oksentelu	Suun kuivuminen	
Veri ja imukudos					Trombosytopenia
Maksa ja sappi				Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	Hepatiitti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Painonnousu		
Luusto, lihakset ja sidekudos					Nivelkipu

Psyykkiset häiriöt			Masennus, vireyden alentuminen, uneliaisuus tai unettomuus, painajaiset	Hermostuneisuus, jännittyneisyys, impotenssi/ seksuaaliset häiriöt	Muistamattomuus/ muistin heikkeneminen, sekavuus, aistiharhat
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Rasitushengenahdistus	Bronkospasmi	Nuha	
Aistielimet				Näköhäiriöt, silmien kuivuminen ja/tai ärtyminen, sidekalvotulehdus	Korvien soiminen, makuhäiriöt
Iho ja ihonalainen kudος			Ihottuma (psoriaasi-tyyppinen nokkosihottuma ja dystrofiset iholeesiot), hikoilun lisääntyminen	Hiustenlähtö	Valoyliherkkyysreaktiot, psoriaasin paheneminen

*0,4 % korkeampi esiintymistiheys lumelääkkeeseen verrattuna tutkimuksessa, jossa oli mukana 46 000 akuutin sydäninfarktin saanutta potilasta. Matalan sokkiriski-indeksin potilailla kardiogeenisen sokin esiintymistiheys oli metoprololiryhmässä 2,3 % ja lumelääkeryhmässä 1,9 %. Sokkiriski-indeksi perustui jokaiselle potilaalle laskettuun absoluuttiseen sokkiriski-indeksiin, jossa otettiin huomioon potilaan ikä, sukupuoli, aikaviive, Killipin luokka, verenpaine, syke, EKG-poikkeavuudet ja anamneesissa ollut hypertensio. Matalan sokkiriski-indeksin potilasryhmä vastaa potilaita, joille suositellaan annettavaksi metoprololia akuutin sydäninfarktin hoitoon.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi on yleensä hyvin siedetty 12,5 mg:n annoksella yhdistelmätabletitissa. Alla on lueteltu haittavaikutukset, joita saattaa ilmaantua suurempia annoksia käytettäessä.

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Tuntematon
Sydän ja verisuonisto		Ortostaattinen hypotensio		
Hermosto	Päänsärky, huimaus, pyörtyminen		Tuntoharhat	
Ruoansulatus-elimistö		Ruokahaluttomuus, mahalaukun ärsytys, pahoinvointi, oksentelu, kouristukset, ripuli, ummetus	Haimatulehdus	
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, leukopenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia	
Maksa ja sappi			Maksansisäinen kolestaasi tai keltaisuus	
Aineen-	Hyperurikemia,			

vaihdunta ja ravitsemus	hyperglykemia, glukosuria, hypokalemia			
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriöt, impotenssi, masennus	
Aistielimet				Akuutti myopia, akuutti ahdaskulma-glaukooma
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polypit)				Ei-melanooma-tyyppinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Iho ja ihonalainen kudος		Nokkosihottuma, ihottuma, valoyliherkkyys	Nekrotisoiva vaskuliitti	Systeeminen lupus erythematosus, ihon lupus erythematosus

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Metoprololi: Yliannostuksen oireita voivat olla hypotensio, sydämen vajaatoiminta, bradykardia ja bradyarytmia, sydämen johtumishäiriöt ja bronkospasmi.

Hydroklooritiatsidi: Myrkytyksen selvin merkki on nopea nestehukka tai elektrolyyttikato. Seuraavia oireita voi myös ilmetä: huimaus, sedaatio/tajunnan hämärtyminen, hypotensio ja lihaskouristukset.

Hoito

Hoito tulee toteuttaa yksikössä, jossa voidaan toteuttaa asianmukaiset peruselintoimintoja tukevat toimenpiteet sekä seuranta ja valvonta. Perustellusta syystä voidaan antaa potilaalle lääkkeitä.

Vaikean bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden hoidossa käytetään atropiinia, adrenostimuloivia lääkkeitä tai sydämen tahdistusta.

Hypotensiota, akuuttia sydämen vajaatoimintaa ja sokkia tulee hoitaa sopivalla nestetilavuutta laajentavalla hoidolla, antamalla glukagonia laskimoon (ja sen jälkeen tarvittaessa laskimoinfuusiona), antamalla laskimoon adrenostimuloivia lääkkeitä kuten dobutamiinia ja lisäämällä α_1 .

reseptoriagonisteja, jos vasodilaatiota esiintyy.

Kalsiumin antoa laskimoon voidaan myös harkita.

Bronkospasmi voidaan tavallisesti hoitaa bronkodilataattoreilla.

Veritilavuuden lisäys laskimoinfuusiolla ja elektrolyyttisiä saattavat olla tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat ja tiatsidit, ATC-koodi: C07BB02

Metoprololi

Vaikutusmekanismi

Metoprololi on beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, ts. metoprololi salpaa beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienemmillä annoksilla kuin mitä tarvitaan beeta₂-reseptorien salpaamiseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabiloiva vaikutus, eikä sillä ole osittaista agonistivaikutusta.

Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu erityisesti fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) sydämeen kohdistuvaa agonistista vaikutusta. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä tavallisesti johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttitilavuuden ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta. Tilanteissa, joissa endogeeniset adrenaliinipitoisuudet ovat suuret, metoprololi vaikuttaa verenpaineen säätelyyn huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metoprololia voidaan antaa tarvittaessa yhdessä beeta₂-agonistin kanssa potilaille, joilla on obstruktiivisen keuhkosairauden oireita. Annettaessa metoprololia hoitoannoksina yhdessä beeta₂-agonistin kanssa metoprololi vaikuttaa beeta₂-välitteiseen bronkodilataatioon vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Metoprololin vaikutus insuliinin vapautumiseen ja hiilihydraattiaineenvaihduntaan on pienempi kuin epäselektiivisten beetasalpaajien.

Metoprololi vaikuttaa hypoglykemian aiheuttamiin kardiovaskulaarisiin reaktioihin vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Lyhytaikaistutkimuksissa on osoitettu, että metoprololi saattaa jonkin verran lisätä triglyseridien määrää ja vähentää vapaita rasvahappoja veressä. Joissakin tapauksissa on havaittu lievää HDL-arvojen pienentymistä, vaikkakin vähemmässä määrin kuin käytettäessä epäselektiivisiä beetasalpaajia. Kuitenkin useita vuosia kestäneessä pitkäaikaistutkimuksessa kokonaiskolesteroliarvot pienenevät merkittävästi metoprololihoidon jälkeen.

Elämänlaatu on pysynyt ennallaan tai parantunut metoprololihoidon aikana.

Elämänlaadun on todettu parantuneen hoidettaessa metoprololilla sydäninfarktipotilaita.

Vaikutus kohonneeseen verenpaineeseen

Metoprololi alentaa kohonnutta verenpainetta niin pysty- kuin makuuasennossakin mitattuna.

Metoprololi saattaa hoidon alussa aiheuttaa muutaman tunnin kestäväää, kliinisesti merkityksetöntä ääreisverisuonivastuksen lisääntymistä. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastus saattaa vähentyä, mikä johtuu valtimosuonten korjaantuvasta hypertrofiasta. Pitkäaikaishoidossa metoprololin on osoitettu myös vähentävän vasemman kammion hypertrofiaa ja parantavan vasemman kammion diastolista toimintaa

ja kammion täyttymistä.

Kun on tutkittu lievää tai kohtalaista verenpainetautia sairastavia miehiä, metoprololin on todettu pienentävän sydänsairauksista johtuvaa kuoleman riskiä (pääasiassa siksi, että äkillisen sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman riski pienenee), sekä sydäninfarktin, kuolemaan johtavan sydäninfarktin ja aivohalvauksen riskiä.

Hydroklooritiatsidi

Vaikutusmekanismi

Hydroklooritiatsidi estää natriumin aktiivista takaisinimeytymistä distaalisissa munuaistiehyissä ja lisää natriumin, kloridin ja veden erittymistä. Kaliumin ja magnesiumin erityös lisääntyy annoksen mukaan, kun taas kalsium imeytyy suurimmaksi osaksi takaisin. On osoitettu, että 12,5 mg:n annos hydroklooritiatsidia on riittävä diureesin aikaansaamiseksi.

Hydroklooritiatsidi pienentää sydämen minuuttitilavuutta, plasmatilavuutta ja nesteen kertymistä. Pitkäaikaishoidossa ääreisvastus vähenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 % luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 % luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 % luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 25 000mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000mg) (ks. myös kohta 4.4).

Hitaasti vapautuva metoprololi (metoprololi CR) + hydroklooritiatsidi

Farmakodynaamiset vaikutukset

On todettu, että 12,5 mg hydroklooritiatsidia yhdistettynä 100 mg:aan metoprololia lisää antihypertensiivistä vaikutusta. Metoprololi vähentää pelkän diureettihoidon reniinin vapautumista lisäävää vaikutusta. Se myös vähentää seerumin kaliumpitoisuuden laskua, jota on havaittu pelkän diureettihoidon yhteydessä.

Metoprololi CR -tablettimuodon on osoitettu tuottavan tasaisena pysyvän lääkeainepitoisuuden plasmaan ja vaikutuksen (beeta₁-salpaus) 24 tunnin ajaksi. Sama vaikutus saavutetaan metoprololi CR + hydroklooritiatsidi -yhdistelmähoidolla eli Selocomp ZOC säädellysti vapauttavilla tableteilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Koska plasman pitoisuushuippuja ei ole, kliininen beeta₁-selektiivisyys on parempi metoprololi CR -valmisteilla kuin tavallisilla tableteilla. Lisäksi plasman pitoisuushuippuihin liittyvien mahdollisten haittavaikutusten (kuten bradykardian ja raajojen väsymisen) riski pienenee.

5.2 Farmakokinetiikka

Metoprololi

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen metoprololi imeytyy täydellisesti. Koska ensikierron metabolia on voimakas, yhden niellyn metoprololiannoksen biologinen hyötyosuus on noin 50 %. Säädellysti vapauttavasta tabletista metoprololin hyötyosuus on noin 20–30 % pienempi kuin tavallisesta tabletista, mutta sillä ei ole merkitsevää vaikutusta kliiniseen tehoon, koska pulssia koskeva AUC-arvo on sama

kuin tavallisen tabletin ottamisen jälkeen mitattu. Metoprololin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä, noin 5–10 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa ensisijaisesti CYP2D6-isoentsyymien välityksellä. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitsevää beetasalpausvaikutusta.

Yli 95 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan, noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana (yksittäistapauksissa jopa 30 %). Metoprololin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 3,5 h (ääriarvot 1 ja 9 h). Kokonaispuhdistumanopeus on noin 1 l/min.

Läkkäiden elimistössä metoprololin farmakokinetiikka ei poikkea merkitsevästi siitä, mitä on mitattu nuoremmista potilaista. Munuaisten vajaatoimintapotilailla annetun lääkkeen systeeminen hyötyosuus ja metoprololin eliminaatio ovat normaalit. Metaboliittien erittyminen sen sijaan on vähentynyt. Merkittäviä metaboliittikertymiä tavattiin potilailta, joiden glomerulusten suodattumisnopeus (GFR) oli alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittikertymä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpausvaikutusta.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska metoprololi sitoutuu proteiineihin vain vähäisessä määrin. Kuitenkin metoprololin hyötyosuus saattaa suurentua ja kokonaispuhdistuma pienentyä, jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portokavaalinen oikovirtaus. Portokavaalinen anastomoosi -potilaiden elimistössä metoprololin kokonaispuhdistuma oli noin 0,3 l/min ja AUC-arvot noin 6 kertaa suuremmat kuin ne, mitä mitattiin terveistä henkilöistä otetuista näytteistä.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti ruuansulatuskanavasta, ja sen hyötyosuus on 60–80 %. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu vaan erittyy lähes kokonaan muuttumattomana munuaisten kautta. Hydroklooritiatsidi eliminoituu plasmasta kahdessa vaiheessa, ja sen lopullinen puoliintumisaika on 9–14 h.

Metoprololi CR + hydroklooritiatsidi

Metoprololin ja hydroklooritiatsidin välillä ei ole havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun ne on annettu yhdessä joko tavallisena tablettina tai hitaasti vapautuvassa CR-muodossa.

Säädellysti vapauttava tabletti hajoaa nopeasti, ja rakeet leviävät ruuansulatuskanavaan ja vapauttavat metoprololia tasaisesti noin 20 tunnin ajan. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 h. Näin ollen lääkkeen otto kerran vuorokaudessa tuottaa tasaisen metoprololipitoisuuden plasmassa. Fysiologiset tekijät, kuten pH, ruoka ja peristaltiikka, eivät vaikuta metoprololin vapautumisnopeuteen.

Hydroklooritiatsidi imeytyy nopeasti tabletin hajottua. Plasman lääkeainepitoisuusprofiili on samanlainen kuin muilla lääkeaineen välittömästi vapauttavilla valmisteilla. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin kahden tunnin jälkeen lääkkeen nielemisestä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei merkittäviä löydöksiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Hypromelloosi
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa
Parafiini
Makrogoli 6000
Povidoni
Piidioksidi, vedetön, kolloidinen
Natriumstearyylifumaraatti
Titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al -läpipainopakkaus: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11644

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.12.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2018