

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Logimax forte 10 mg/95 mg depottabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depottabletti sisältää 10 mg felodipiinia ja 95 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 100 mg metoprololitartraattia).

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 depottabletti sisältää 56 mg vedetöntä laktoosia ja 10 mg polyoksyyli-40-hydrattua risiiniöljyä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Logimax forte depottabletti on pyöreä, punaruskea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä A/FH. Halkaisija 11 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Yksi Logimax-tabletti (felodipiini 5 mg + metoprololisuksinaatti 47,5 mg) kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa annoksen voi nostaa yhteen Logimax forte -tablettiin (10 mg/95 mg) (tai kahteen Logimax-tablettiin [5 mg/47,5 mg]) kerran vuorokaudessa.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa maksakirroosipotilaille, sillä vain pieni osa metoprololista (5–10 %) sitoutuu plasman proteiineihin. Jos potilaalla on vaikean maksan vajaatoiminnan merkkejä (esim. oikovirtausleikkauksessa olleet potilaat), annos on korkeintaan yksi Logimax tabletti (5 mg/47,5 mg) kerran päivässä.

##### *Iäkkäät potilaat*

Yksi Logimax-tabletti (5 mg/47,5 mg) kerran vuorokaudessa yleensä riittää. Tarvittaessa annoksen voi nostaa yhteen Logimax forte -tablettiin (10 mg/95 mg) (tai kahteen Logimax-tablettiin [5 mg/47,5 mg]) kerran vuorokaudessa.

### *Pediatriset potilaat*

Logimax-valmistetta ei pidä käyttää lapsille kliinisten kokemusten puuttumisen vuoksi.

### Antotapa

Tabletit otetaan aamulla ja niellä kokonaisina nesteen kanssa. Niitä ei saa halkaista, murskata tai pureksella. Tabletit voi ottaa ilman ruokaa tai kevyen, vähän rasvaa ja hiilihydraatteja sisältävän aterian jälkeen.

### *Ohjeet hoidon lopettamiseen*

Hoidon äkillistä keskeyttämistä on vältettävä. Jos mahdollista, annosta on pienennettävä 10–14 vrk:n kuluessa ja/tai harkittava annoksen ottamista joka toinen päivä saman aikaa. Tänä aikana potilasta on seurattava huolellisesti varsinkin, jos hän sairastaa iskeemistä sydänsairautta. Sepelvaltimotapahtumat, kuten äkkikuolemat, voivat lisääntyä Logimax- tai muun beetasalpaajahoidon keskeyttämisen aikana.

### *Toimintaohjeet jos annos jää ottamatta*

Logimaxin ominaisuuksien ansiosta yksittäisen annoksen ottamatta jättäminen ei aiheuta ongelmia.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille (muut dihydropyridiinit ja  $\beta$ -salpaajat mukaan lukien) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Raskaus
- Akuutti sydäninfarkti
- Epästabiili *angina pectoris*
- II tai III asteen eteiskammiokatkos
- Hemodynaamisesti merkittävä sydänläpän ahtauma
- Dynaaminen sydämen ulosvirtauskanavan ahtauma
- Potilaat, joilla on epästabiili kompensoimaton sydämen vajaatoiminta (keuhkonlaajentuma, verenkierron lama tai matala verenpaine), sekä potilaat, jotka tarvitsevat jatkuvaa tai jaksottaista hoitoa inotrooppisella beetareseptoriagonistilla.
- Kliinisesti merkittävä sinusbradykardia
- Sairas sinus -oireyhtymä (paitsi jos potilaalla on pysyvä tahdistin)
- Kardiogeeninen sokki
- Vaikea ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriö

Logimax-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla epäillään akuuttia sydäninfarktia, jos syke on < 45 lyöntiä minuutissa, PQ-aika on > 0,24 sekuntia tai systolinen verenpaine on < 100 mmHg.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Muiden verenpainelääkkeiden tavoin felodipiinin ja metoprololin kiinteä yhdistelmä voi aiheuttaa hypotensiota. Herkille potilaille se voi aiheuttaa sydänlihaskemiamia.

Astmaa sairastavia potilaita hoidettaessa on samanaikaisesti käytettävä beeta<sub>2</sub>-agonistihoitoa (tabletteina ja/tai inhalaatioina). beeta<sub>2</sub>-agonistiannosta voidaan joutua muuttamaan (nostamaan), kun hoito Logimaxilla aloitetaan. Logimax häiritsee beeta<sub>2</sub>-agonistien toimintaa kuitenkin vähemmän kuin beeta<sub>1</sub>-selektiivisten salpaajien tavanomaiset tablettimuodot.

Logimax-hoidon aikana riski, että hoito häiritsee hiilihydraattimetaboliaa tai peittää hypoglykemian oireet, on todennäköisesti pienempi kuin tavanomaisten beeta<sub>1</sub>-selektiivisten salpaajien tablettimuodoilla toteutettavan hoidon aikana, sekä huomattavasti pienempi kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla toteutettavan hoidon aikana.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden dekompensoitotila on hoidettava kuntoon ennen Logimax-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana.

Olemassa oleva keskivaikea AV-johdumishäiriö saattaa pahentua (ja mahdollisesti johtaa AV-katkokseen).

Logimaxia käyttäville potilaille ei pidä antaa laskimonsisäisesti verapamiilin kaltaisia kalsiuminestäjiä.

Jos potilaalle ilmaantuu voimistuvaa bradykardiaa, Logimaxin annosta on pienennettävä tai hoito on vähitellen keskeytettävä.

Logimax voi pahentaa vaikeiden ääreisvaltimoiden verenkiertohäiriöiden oireita.

Logimaxia ei pidä käyttää samanaikaisesti CYP3A4-entsyymin toimintaa estävien tai indusoivien lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Jos Logimaxia määrätään feokromosytoomapotilaalle, hänen on samanaikaisesti käytettävä alfasalpaajaa.

Nukutuslääkärille on ilmoitettava ennen leikkausta, jos potilas käyttää Logimaxia. Beetasalpaajalääkityksen lopettamista leikkauksen ajaksi ei suositella.

Hoidon äkillistä keskeyttämistä on vältettävä. Jos mahdollista, annosta on pienennettävä ja/tai harkittava annoksen ottamista joka toinen päivä 10-14 vrk:n ajan. Tänä aikana potilasta on seurattava huolellisesti varsinkin, jos hänellä on iskeeminen sydänsairaus. Sepelvaltimotapahtumat, kuten äkkikuolemat, voivat lisääntyä Logimax- tai muun beetasalpaajahoidon keskeyttämisen aikana.

Anafylaktinen sokki voi ilmetä beetasalpaajia käyttävillä potilailla tavallista voimakkaampana. Adrenaliinihoito ei aina johda odotettuun terapeutiseen vaikutukseen.

Varovaisuutta on syytä noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on Prinzmetalin angina.

Lievää ikenien suurenemista on ilmoitettu potilailla, joilla on ilmeinen ientulehdus/parodontiitti. Suurentuman voi välttää tai sen voi korjata huolellisella suuhygienialla.

Logimax forte sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-meitymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Logimax forte sisältää polyoksyli-40-hydrattua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Logimax forte sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per depottabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Sytokromi P450 -entsyymeihin vaikuttavien aineiden samanaikainen käyttö voi vaikuttaa sekä felodipiinin että metoprololin pitoisuuksiin plasmassa. Felodipiinin ja metoprololin välillä ei ole yhteisvaikutusta, sillä ne metaboloituvat eri sytokromi P450-isoentsyymien välityksellä.

##### *Felodipiinin mahdolliset yhteisvaikutukset*

Felodipiini metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) välityksellä.

Sytokromi P450-isoentsyymia 3A4 estävät ja aktiivisuutta lisäävät aineet voivat vaikuttaa felodipiinin pitoisuuteen plasmassa.

*Yhteisvaikutukset, jotka lisäävät felodipiinin pitoisuutta plasmassa*  
CYP3A4-estäjien on osoitettu nostavan felodipiinin pitoisuutta plasmassa.

Tällaisia aineita ovat mm.:

- Simetidiini
- Erytromysiini
- Itrakonatsoli
- Ketokonatsoli
- HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)
- Tietyt flavonoidit greippimehussa

*Yhteisvaikutukset, jotka alentavat felodipiinin pitoisuutta plasmassa*  
CYP3A4-indusioijat voivat alentaa felodipiinin pitoisuutta plasmassa.

Tällaisia aineita ovat mm.:

- Fenytoiini
- Karbamatsepiini
- Rifampisiini
- Barbituraatit
- Efavirentsi
- Nevirapiini
- *Hypericum perforatum* (mäkikuisma)

*Muita felodipiinin yhteisvaikutuksia*

*Takrolimuusi:* Felodipiini voi nostaa takrolimuusin pitoisuutta. Kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, takrolimuusin pitoisuutta seerumissa on seurattava, ja takrolimuusiannosta on tarvittaessa muutettava.

*Siklosporiini:* Felodipiini ei vaikuta siklosporiinin pitoisuuteen plasmassa.

*Metoprololin mahdolliset yhteisvaikutukset*

Metoprololi on sytokromi P450 -isoentsyymien 2D6 metaboliininen substraatti. Ensyymien aktiivisuutta lisäävät ja estävät lääkkeet voivat vaikuttaa metoprololin pitoisuuteen plasmassa.

CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien yhdisteiden samanaikainen käyttö voi nostaa metoprololin pitoisuutta plasmassa.

Tällaisia aineita ovat mm.:

- Kinidiini ja propafenoni (rytmihäiriölääkkeitä)
- Difenhydramiini (allergialääke)
- Simetidiini (histamiini-2-reseptorisalpaajat)
- Paroksetiini, fluoksetiini ja sertraliini (mieliala- ja masennuslääkkeitä)
- Klotsapiini (psykoosilääkkeet)
- Selekoksiibi (COX-2:n estäjät)
- Terbinafiini (sienilääkkeet)

Alkoholi ja hydraalatsiini voivat nostaa metoprololin pitoisuutta plasmassa.

Rifampisiini alentaa metoprololin pitoisuutta plasmassa.

Jos potilasta hoidetaan samanaikaisesti Logimaxilla ja sympaattisilla gangliosalpaajilla, muilla beetasalpaajilla (esim. beetasalpaajasilmätipoilla) tai monoamiinioksidaasin (MAO) estäjillä, hänen tilaansa on seurattava tarkasti.

Jos samanaikainen klonidiinihoito aiotaan keskeyttää, Logimax-lääkitys on keskeytettävä useita vuorokausia ennen klonidiinihoidon keskeyttämistä.

Korostuneita negatiivisia inotroppeja ja kronotroppeja vaikutuksia voi ilmetä, jos Logimaxia

annetaan samanaikaisesti verapamiilin ja diltiatseemin kaltaisten kalsiuminestäjien kanssa.

Verapamiilin kaltaisia kalsiuminestäjiä ei pidä antaa laskimonsisäisesti.

Logimax voi lisätä (kinidiinin ja amiodaronin kaltaisten) rytmihäiriölääkkeiden negatiivisia inotrooppisia ja dromotrooppisia vaikutuksia.

Digitalisglykosidit voivat beetasalpaajien kanssa käytettynä pidentää eteis-kammiojohtumisaikaa ja aiheuttaa bradykardiaa.

Inhaloitavat nukutusaineet lisäävät Logimaxin sydämen toimintaa hidastavaa vaikutusta.

Samanaikainen hoito indometasiinilla tai muilla prostaglandiinisyntetaasin estäjillä voi heikentää Logimaxin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Jos adrenaliinia joudutaan joissain olosuhteissa antamaan beetasalpaajia käyttäville potilaille, kardioselektiiviset beetasalpaajat haittavat verenpainetta hallintaa huomattavasti vähemmän kuin epäselektiiviset beetasalpaajat.

Suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden annosta voidaan joutua muuttamaan Logimaxia käyttäviltä potilailta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Tietoja vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole (katso kohta 5.3).

##### Raskaus

Logimax-tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana.

##### Imetys

Felodipiiniä on havaittavissa rintamaidosta. Imettävän äidin käyttäessä terapeuttisia lääkannoksia sillä ei todennäköisesti ole kuitenkaan vaikutusta lapseen.

Beetasalpaajat saattavat aiheuttaa sivuvaikutuksia (esim. bradykardiaa) sikiössä, vastasyntyneessä ja rintaruokituksessa lapsessa. Äidinmaidon kautta lapseen kulkeutuvan metoprololin määrä näyttää kuitenkin olevan imeväiselle merkityksetön beetasalpausvaikutuksen suhteen, jos äitiä hoidetaan normaaleilla terapeuttisilla metoprololiannoksilla.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Potilaan on hyvä tietää ennen autolla ajoa tai koneiden käyttöä, miten Logimax vaikuttaa häneen, sillä huimausta ja väsymystä saattaa ilmetä hoidon aikana.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### **Felodipiini ja metoprololi**

Logimax on hyvin siedetty, ja haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja korjautuvia.

Kliinisissä tutkimuksissa on Logimax-tablettien käytön ajalta raportoitu mm. seuraavia haittavaikutuksia: päänsärky, nilkkojen turvotus, punoitus, heitehuimaus, pahoinvointi ja uupumus. Useimmat näistä vaikutuksista selittyvät felodipiinin verisuonia laajentavasta vaikutuksesta, ja ne ovat yleensä annoksesta riippuvia ja esiintyvät hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen. Jos näitä oireita ilmenee, ne ovat tavallisesti lyhytkestoisia ja lievittyvät ajan kuluessa.

Logimaxin sisältämällä yksittäisillä lääkeaineilla on kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisen käytön aikana

raportoitu alla lueteltuja haittavaikutuksia.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Kuten muidenkin kalsiuminestäjien käytön yhteydessä, lievää ikenien liikakasvua on raportoitu potilailta, joilla on ilmeinen ientulehdus/periodontiitti. Liikakasvun voi välttää tai sen voi korjata huolellisella suuhygienialla.

<b>Taulukko 1 Felodipiini</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus, tuntoharhat
<i>Sydän</i>	Melko harvinainen	Takykardia, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Harvinainen	Pyörtyminen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinainen	Pahoinvointi, vatsakipu
	Harvinainen	Oksentelu
	Hyvin harvinainen	Ikenien liikakasvu, ientulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	Hyvin harvinainen	Kohonneet maksaentsyymit
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinainen	Ihottuma, kutina
	Harvinainen	Urtikaria
	Hyvin harvinainen	Valoyliherkkyysreaktiot, leukosytoklastinen vaskuliitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Hyvin harvinainen	Pollakisuria
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinainen	Impotenssi / seksuaalinen toimintahäiriö
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Ääreisosien turvotus
	Melko harvinainen	Uupumus
	Hyvin harvinainen	Yliherkkyysreaktiot esim. angioedeema, kuume

<b>Taulukko 2 Metoprololi</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Melko harvinainen	Painon nousu
<i>Psykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen	Masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, painajaiset, uneliaisuus tai unettomuus
	Harvinainen	Hermostuneisuus, ahdistuneisuus
	Hyvin harvinainen	Muistinmenetyt / muistin heikkeneminen, sekavuus, hallusinaatiot
<i>Hermosto</i>	Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky
	Melko harvinainen	Tuntoharhat
	Hyvin harvinainen	Makuaistin häiriöt
<i>Silmät</i>	Harvinainen	Näköhäiriöt, silmien kuivuminen ja/tai ärsytys, sidekalvotulehdus
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Hyvin harvinainen	Tinnitus
<i>Sydän</i>	Yleinen	Bradykardia, sydämentykytys

	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoimintaoireiden paheneminen, I asteen AV-katkos, sydänalakipu
	Harvinainen	Sydämen johtumishäiriöt, sydämen rytmihäiriöt
<i>Verisuonisto</i>	Yleinen	Posturaaliset häiriöt (hyvin harvoin pyörtyminen) kylmät kädet ja jalat
	Hyvin harvinainen	Kuolio potilailla, joilla on ollut aiemmin vaikeita ääreisverenkiertohäiriöitä
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleinen	Hengenahdistus rasituksessa
	Melko harvinainen	Bronkospasmi
	Harvinainen	Riniitti
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleinen	Pahoinvointi, vatsakipu, ripuli, ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Harvinainen	Suun kuivuminen
<i>Maksa ja sappi</i>	Harvinainen	Poikkeavat maksa-arvot
	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinainen	Ihottuma (psoriaasin kaltainen urtikaria ja dystrofiset ihovauriot), lisääntynyt hikoilu
	Harvinainen	Hiustenlähtö
	Hyvin harvinainen	Valoyliherkkyysoireet, pahentuneet psoriaasin oireet
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Melko harvinainen	Lihaskrampit
	Hyvin harvinainen	Nivelkivut
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Harvinainen	Impotenssi / seksuaalinen toimintahäiriö
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Hyvin yleinen	Uupumus
	Melko harvinainen	Ödeema

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### **Oireet**

Yliannostuksen oireita voivat olla verenpaineen lasku, sydämen vajaatoiminta, bradykardia ja bradyarytmia, sydämen johtumishäiriöt, muuttunut verenkierron vastus ja bronkospasmi.

### **Hoito**

Hoito on annettava paikassa, jossa on käytettävissä tarvittavat tukitoimet, tarkkailu ja valvonta.

Tarvittaessa voidaan tehdä mahahuuhtelu ja/tai antaa lääkeliikkeitä.

Atropiinia, lisämunuaista stimuloivia lääkkeitä tai tahdistinta voidaan käyttää bradykardian ja johtumishäiriöiden hoitoon.

Verenpaineen lasku, akuutti sydämen vajaatoiminta ja sokki on hoidettava sopivalla tilavuuden lisäyksellä, glukagoni-injektiolla (ja sen jälkeen tarvittaessa glukagonin infuusiolla laskimoon),

antamalla laskimoon lisämunaista stimuloivia lääkkeitä, kuten dobutamiinia, niin että vasodilataatiotilassa hoitoon lisätään  $\alpha_1$ -reseptoriagonistisia lääkkeitä.  $Ca^{2+}$ :n antamista laskimoon voidaan myös harkita.

Bronkospasmi voidaan tavallisesti hoitaa bronkodilataattoreilla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetasalpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C07FB02

Verisuoniselektiivisen kalsiuminestäjän felodipiinin (laskee perifeeristä vastusta) ja beeta<sub>1</sub>-selektiivisen adrenoreseptoriantagonistin metoprololin (alentaa sydämen minuuttitilavuutta) toisiaan täydentävät vaikutukset alentavat verenpainetta tehokkaammin kuin vastaavat yksittäiset aineet ja yhtä hyvin tai paremmin siedettyjä kuin vastaavat monoterapiat.

Verenpaine alenee tasaisesti 24 tunnin annosvälin aikana.

Logimax forten sisältämällä felodipiinillä ja metoprololisuksinaatilla on kummallakin anti-iskeeminen vaikutus. Yhdistelmää voidaan siten käyttää hoidettaessa verenpainepotilaita, joilla on myös *angina pectoris*.

#### *Felodipiini*

Felodipiini on verisuoniselektiivinen kalsiuminestäjä, joka laskee valtimoverenpainetta alentamalla ison verenkierron ääreisvastusta. Felodipiini vaikuttaa selektiivisesti arteriolien sileään lihaskudokseen. Terapeuttisina annoksina felodipiinilla ei ole suoraa vaikutusta sydämen supistusvireyteen tai sähköiseen johtumiseen. Felodipiinin käyttöön ei liity ortostaattista hypotoniaa, sillä se ei vaikuta laskimoiden sileään lihaskudokseen eikä adrenergiseen vasomotoriseen säätelyyn. Felodipiinilla on lievä natriureettinen/diureettinen vaikutus eikä se aiheuta nesterententiota. Felodipiini on tehokasta kaikenasteisen hypertonian hoidossa. Felodipiini sopii hyvin potilaille, joilla on samanaikainen sydänsairaus, esim. *angina pectoris* tai kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Felodipiinilla on sekä rintakipua lieventävä että anti-iskeeminen vaikutus, koska se parantaa hapen saannin/tarpeen suhdetta sydänlihaksessa.

#### *Metoprololi*

Metoprololi on beeta<sub>1</sub>-selektiivinen beetasalpaaja, eli metoprololi salpaa sydämen beeta<sub>1</sub>-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan pääasiassa ääreisverisuonissa ja keuhkoputkissa sijaitsevien beeta<sub>2</sub>-reseptorien salpaamiseen. Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabiloiva vaikutus, eikä sillä ole osittaista agonistista ominaisvaikutusta. Metoprololi vähentää tai estää katekoliamiinien (joita vapautuu fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) stimuloivaa vaikutusta sydämeen. Metoprololi vähentää katekoliamiinien äkillisestä lisääntymisestä johtuvaa pulssin nopeutumista, sydämen minuuttivolyymin kasvua ja supistuvuuden lisääntymistä sekä alentaa kohonnutta verenpainetta. Tämä vaikuttaa sydänlihaksen yleiseen hapen tarpeen vähenemiseen, mikä on tärkeä tekijä lääkkeen anti-iskeemisessä vaikutuksessa.

Metoprololi alentaa kohonnutta verenpainetta sekä pysty- että makuuasennossa.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### *Felodipiini*

##### Imeytyminen ja jakautuminen

Felodipiinin biologinen hyötöosuus on noin 15 % ja se on annoksesta riippumaton terapeuttisia annoksia käytettäessä. Verenkierrossa noin 99 % felodipiinista on sitoutunut proteiineihin, lähinnä albumiiniin. Depot-muodon ansiosta imeytymisvaihe pitkittyy, mistä seuraa tasainen terapeuttinen felodipiinipitoisuus plasmassa 24 tunnin ajan.



### Biotransformaatio ja eliminaatio

Felodipiini metaboloituu laajasti maksassa sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) välityksellä ja kaikki tunnistetut metaboliitit ovat inaktiivisia. Felodipiinin munuaispuhdistuma on korkea keskimääräisen plasmapuhdistuman ollessa 1 200 ml/min. Felodipiinin eliminaatiovaiheen keskimääräinen puoliintumisaika on 24 tuntia. Merkittävää kumuloitumista pitkäaikaishoidossa ei tapahdu. Iäkkäiden ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden plasmassa felodipiinin pitoisuudet ovat keskimäärin korkeammat kuin nuorten potilaiden plasmassa. Felodipiinin farmakokinetiikka on samanlainen myös munuaisten vajaatoimintapotilailla, mukaan lukien hemodialyysipotilaat.

Noin 70 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan, loppu erittyy ulosteeseen. Alle 0,5 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

### *Metoprololi*

#### Imeytyminen ja jakautuminen

Depottablettien hyötyosuus on noin 20–30 % pienempi kuin perinteisten tablettien, millä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta kliiniseen tehoon, koska sydämen lyöntitiheyttä arvioitaessa AUEC-arvot (vaikutuskuvauksen alaiset alat) ovat samat kuin perinteisiä tabletteja käytettäessä.

Metoprololista sitoutuu plasman proteiineihin vain pieni osa: noin 5–10 %. Metoprololin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on 3,5 tuntia. Metoprololin pitoisuus plasmassa pysyy tasaisena 24 tunnin annosvälin aikana. Fysiologiset tekijät, kuten pH, ravinto tai peristaltiikka, eivät vaikuta metoprololin vapautumisnopeuteen.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Metoprololi metaboloituu hapettumalla maksassa pääasiassa CYP2D6-isoentsyymien kautta. Kolmella tunnetulla päämetaboliitilla ei ole osoitettu mitään kliinisesti merkittävää beetasalpaavaa vaikutusta.

Yli 95 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan. Noin 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana; yksittäisissä tapauksissa jopa 30 %.

Metoprololin eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 3,5 tuntia (ääriarvot 1 ja 9 tuntia).

Kokonaispuhdistumanopeus on noin 1 litra/min.

Iäkkäillä potilailla metoprololin farmakokinetiikka ei poikkea merkittävästi nuoremmista potilaista.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen hyötyosuus ja metoprololin eliminaatio eivät muutu. Metaboliittien erittyminen sen sijaan on tavallista vähäisempää. Merkittäviä metaboliittikertymiä on todettu potilailta, joilla glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 5 ml/min. Tällainen metaboliittien kertymä ei kuitenkaan lisää metoprololin beetasalpaavaa vaikutusta.

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta mainittavasti metoprololin farmakokinetiikkaan, koska vain pieni osa metoprololista sitoutuu proteiineihin. Jos potilaalla on vaikea maksakirroosi ja portakavaalinen oikovirtaus, metoprololin hyötyosuus saattaa kuitenkin lisääntyä ja kokonaispuhdistuma vähentyä. Portokavaalianastomoosipotilailla kokonaispuhdistuma on noin 0,3 litraa/min ja AUC-arvot noin kuusi kertaa korkeammat kuin terveillä henkilöillä.

### **Yhdistelmävalmisteen ominaisuudet**

Felodipiini/metoprololiyhdistelmä ei muuta kummankaan lääkeaineen farmakokinetiikkaa. Felodipiini ja metoprololi imeytyvät ruuansulatuskanavasta täysin felodipiini/metoprololidepottablettien annon jälkeen. Vähärasvaisen ruoan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen.

Depot-muodolla imeytymisvaihe pitenee johtuen sekä felodipiinin että metoprololin tasaisiin ja tehokkaisiin pitoisuuksiin plasmassa 24 tunnin ajaksi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa koskien hedelmällisyyttä ja lisääntymistä todettiin synnytyksen viivästymistä. Tämän katsottiin johtaneen vaikeisiin synnytyksiin/lisääntyneisiin sikiökuolemiin sekä varhaisiin postnataalisin kuolemiin.

Kaneilla suoritetuissa lisääntymistutkimuksissa todettiin annoksesta riippuvaa palautuvaa nisien suurentumista emoilla ja annoksesta riippuvaa varpaiden epämuodostumista sikiöillä.

Sikiöillä epämuodostumat ilmentyivät, kun felodipiinia käytettiin raskauden varhaisessa vaiheessa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

etyyliselluloosa  
hypromelloosi  
hydroksipropyyliselluloosa  
laktoosi (vedetön)  
mikrokiteinen selluloosa  
polyoksyyli-40-hydrattu risiiniöljy  
parafiini  
polyetyleeniglykoli  
propyyligallaatti  
piidioksidi  
natriumalumiinisilikaatti  
natriumstearyylifumaraatti  
titaanidioksidi (E171)  
rautaoksidit (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

28 ja 98 depottablettia: PVC/PVDC/Al-kalenteriläpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Recordati Ireland Limited  
Raheens East  
Ringaskiddy Co.  
Cork  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

13653

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.1.1999/2.6.2008

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.08.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Logimax forte 10 mg/95 mg depottablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depottablett innehåller 10 mg felodipin och 95 mg metoprololsuccinat (motsvarande 100 mg metoprololtartrat).

#### Hjälpämnen med känd effekt

1 depottablett innehåller 56 mg vattenfri laktos och 10 mg polyoxi-40-hydrogenerad ricinolja.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Logimax forte depottablett är rund, rödbrun, bikonvex, filmdragerad tablett märkt med "A/FH" på ena sidan. Diameter 11 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

##### *Vuxna*

En tablett Logimax (felodipin 5 mg + metoprololsuccinat 47,5 mg) en gång om dagen. Vid behov kan dosen ökas till en tablett Logimax forte (10 mg/95 mg) (eller två tabletter Logimax [5 mg/47,5 mg]) en gång om dagen.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig för patienter med levercirros eftersom endast en liten del av metoprolol binds till proteiner i plasma (5–10 %). Vid tecken på mycket gravt nedsatt leverfunktion (t.ex. shunt-opererade patienter) ska dosen vara högst en tablett Logimax (5 mg/47,5 mg) en gång om dagen.

##### *Äldre patienter*

En tablett Logimax (5 mg/47,5 mg) en gång om dagen är vanligtvis tillräcklig. Vid behov kan dosen ökas till en tablett Logimax forte (10 mg/95 mg) (eller två tabletter Logimax [5 mg/47,5 mg]) en gång om dagen.

### *Pediatrisk population*

På grund av bristande klinisk erfarenhet ska Logimax inte användas till barn.

### Administreringssätt

Tabletterna ska tas på morgonen och sväljas hela tillsammans med vätska. De får inte delas, krossas eller tuggas. Tabletterna kan tas utan föda eller efter en lätt måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll.

### *Råd vid avslutande av behandling*

Plötsligt utsättande av behandlingen ska undvikas. Om möjligt ska dosen minskas under 10-14 dagar och/eller dosering varannan dag vid samma tidpunkt övervägas. Under denna period ska framför allt patienter med ischemisk hjärtsjukdom övervakas noga. Kranskärlshändelser, såsom plötslig död, kan öka under utsättande av behandlingen med Logimax eller någon annan betablockerare.

### *Specifika råd vid missade doser*

Med de egenskaper som Logimax har är enstaka glömda doser av mindre betydelse.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna (inklusive andra dihydropyridiner eller betablockerare) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Graviditet
- Akut hjärtinfarkt
- Instabil *angina pectoris*
- Atrioventrikulärt block (AV-block) av grad II och III
- Hemodynamiskt signifikant hjärtklaffsobstruktion
- Dynamiskt kardiellt utflödeshinder
- Patienter med instabil icke-kompenserad hjärtsvikt (emfysem, hypoperfusion eller hypotoni), och patienter som behöver kontinuerlig eller intermittent behandling med en inotrop betareceptoragonist
- Kliniskt signifikant sinusbradykardi
- Sjuk sinusknuta (såvida inte patienten har en permanent pacemaker)
- Kardiogen chock
- Svår perifer arteriell cirkulationsrubbing

Logimax ska inte användas till patienter med misstänkt akut hjärtinfarkt om pulsen är < 45 slag/minut, PQ-intervallet är > 0,24 sekunder eller det systoliska blodtrycket är < 100 mmHg.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Liksom andra antihypertensiva läkemedel kan fasta kombinationer av felodipin och metoprolol förorsaka hypotoni. Detta kan leda till myokardischemi hos känsliga patienter.

Vid behandling av astmatiker ska beta<sub>2</sub>-agonister (i form av tabletter och/eller inhalation) ges samtidigt. Dosen av beta<sub>2</sub>-agonisten kan behöva ändras (ökas) när behandling med Logimax påbörjas. Effekten av Logimax på beta<sub>2</sub>-agonister är dock mindre än effekten av konventionella tablettformer av beta<sub>1</sub>-selektiva betablockerare.

Under behandling med Logimax är risken för att behandlingen påverkar kolhydratmetabolismen eller döljer symtom på hypoglykemi mindre sannolikt än under behandling med konventionella tablettformer av beta<sub>1</sub>-selektiva betablockerare och mycket mindre sannolikt än under behandling med icke-selektiva betablockerare.

Icke-kompenserad hjärtsvikt ska behandlas före och under behandling med Logimax.

En befintlig måttlig störning i AV-överledningstiden kan förvärras (och eventuellt leda till AV-block).

Kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte administreras intravenöst till patienter som behandlas med Logimax.

Om patienter utvecklar uttalad bradykardi ska dosen Logimax sänkas eller behandlingen sätts ut gradvis.

Logimax kan förvärra symtom på svår perifer arteriell cirkulationsrubbing.

Logimax ska inte användas samtidigt med CYP3A4-hämmare eller CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

Om Logimax ordineras till en patient med feokromocytom ska patienten använda en alfablockerare samtidigt.

Inför en operation ska narkosläkaren informeras om att patienten använder Logimax. Det rekommenderas inte att betablockerarbehandlingen sätts ut inför det kirurgiska ingreppet.

Plötsligt utsättande av behandlingen ska undvikas. Om möjligt ska dosen minskas under 10-14 dagar och/eller dosering varannan dag vid samma tidpunkt övervägas. Under denna period ska framför allt patienter med ischemisk hjärtsjukdom övervakas noga. Kranskärlshändelser, såsom plötslig död, kan öka under utsättande av behandlingen med Logimax eller någon annan betablockerare.

Anafylaktisk chock kan vara kraftigare hos patienter som behandlas med betablockerare. Behandling med adrenalin ger inte alltid förväntad terapeutisk effekt.

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med Prinzmetals angina.

Lindrig gingivalförstoring har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Förstoringen kan undvikas eller åtgärdas genom noggrann tandhygien.

Logimax forte innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Logimax forte innehåller polyoxi-40-hydrogenerad ricinolja som kan ge magbesvär och diarré.

Logimax forte innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per depottablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av substanser som inverkar på cytokrom P450-systemet kan påverka plasmakoncentrationen av såväl felodipin som metoprolol. Felodipin och metoprolol interagerar inte med varandra eftersom de metaboliseras av olika isoenzymer av cytokrom P450.

##### *Eventuella interaktioner med felodipin*

Felodipin metaboliseras i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4).

Läkemedel som hämmar eller inducerar cytokrom P450 isoenzym 3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av felodipin.

##### *Interaktioner som ökar plasmakoncentrationen av felodipin*

CYP3A4-hämmare har visat sig öka plasmakoncentrationen av felodipin.

Exempel på sådana läkemedel:

- Cimetidin
- Erytromycin
- Itrakonazol
- Ketokonazol
- HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- Vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice

*Interaktioner som minskar plasmakoncentrationen av felodipin*

CYP3A4-inducerare kan minska plasmakoncentrationen av felodipin.

Exempel på sådana läkemedel:

- Fenytoin
- Karbamazepin
- Rifampicin
- Barbiturater
- Efavirenz
- Nevirapin
- *Hypericum perforatum* (johannesört)

*Övriga interaktioner med felodipin*

*Takrolimus:* Felodipin kan öka koncentrationen av takrolimus. Vid samtidig användning ska serumkoncentrationen av takrolimus följas och takrolimusdosen justeras vid behov.

*Ciklosporin:* Felodipin påverkar inte plasmakoncentrationen av ciklosporin.

*Eventuella interaktioner med metoprolol*

Metoprolol är ett metabolt substrat till cytokrom P450 isoenzym 2D6. Läkemedel som inducerar eller hämmar CYP2D6 kan påverka plasmakoncentrationen av metoprolol.

Samtidig administrering av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 kan öka plasmakoncentrationen av metoprolol.

Exempel på sådana läkemedel:

- Kinidin och propafenon (antiarytmika)
- Difenhydramin (antihistaminer)
- Cimetidin (histamin-2-receptorantagonister)
- Paroxetin, fluoxetin och sertralin (antidepressiva)
- Klozapin (antipsykotika)
- Celecoxib (COX-2-hämmare)
- Terbinafin (antimykotika)

Plasmakoncentrationen av metoprolol kan ökas av alkohol och hydralazin.

Plasmakoncentrationen av metoprolol sänks av rifampicin.

Patienter som samtidigt behandlas med Logimax och ganglieb blockerande medel, andra betablockerare (t.ex. ögondroppar innehållande betablockerare), eller MAO-hämmare ska hållas under noggrann övervakning.

Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska Logimax sättas ut flera dagar före klonidin.

Ökade negativa inotropa och kronotropa effekter kan inträffa om Logimax ges samtidigt med kalciumantagonister av verapamil- eller diltiazemtyp.

Kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte administreras intravenöst.

Logimax kan öka de negativa inotropa och dromotropa effekterna av antiarytmika (av kinidin- och amiodarontyp).

Digitalisglykosider i kombination med betablockerare kan förlänga den atrioventrikulära överledningstiden och inducera bradykardi.

Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten av Logimax.

Samtidig behandling med indometacin eller andra prostaglandinsynteshämmare kan minska den antihypertensiva effekten av Logimax.

Under vissa förhållanden när adrenalin behöver administreras till patienter behandlade med betablockerare interfererar kardioselektiva betablockerare mycket mindre med blodtrycks kontroll än icke-selektiva betablockerare.

Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får Logimax.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertilitet

Det finns inga data om läkemedlets effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

##### Graviditet

Logimax ska inte användas under graviditet.

##### Amning

Felodipin har påvisats i bröstmjolk. Om den ammande modern använder terapeutiska doser påverkas dock troligen inte barnet.

Betablockerare kan orsaka biverkningar (t.ex. bradykardi) hos fostret och hos det nyfödda och ammade barnet. Mängden metoprolol som barnet får via bröstmjolk tycks emellertid vara försumbar beträffande betablockerande effekt hos barnet om modern behandlas med metoprolol i normala terapeutiska doser.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna bör vara medvetna om vilken inverkan Logimax har på dem innan de kör bil eller använder maskiner, eftersom yrsel och trötthet kan uppkomma under behandlingen.

#### **4.8 Biverkningar**

##### **Felodipin och metoprolol**

Logimax tolereras väl och biverkningar har i allmänhet varit milda och reversibla.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Logimax: huvudvärk, ankelsvullnad, rodnad, yrsel, illamående och trötthet. De flesta av dessa effekter kan förklaras av felodipins vasodilaterande effekter, och de är vanligtvis dosberoende och förekommer i början av behandlingen eller efter dosökning. Om dessa symtom uppträder är de vanligtvis övergående och minskar över tid.

Biverkningar som listas nedan är rapporterade från kliniska studier och klinisk användning av de enskilda aktiva substanserna av Logimax.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:



Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )  
 Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
 Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )  
 Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )  
 Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Liksom för andra kalciumantagonister har lindrig gingivalförstoring rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Förstoringen kan undvikas eller åtgärdas genom noggrann tandhygien.

<b>Tabell 1 Felodipin</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Takykardi, hjärtklappning
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Rodnad
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Sällsynta	Synkope
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga	Illamående, buksmärta
	Sällsynta	Kräkningar
	Mycket sällsynta	Gingival hyperplasi, gingivit
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag, klåda
	Sällsynta	Urticaria
	Mycket sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner, leukocytoklastisk vaskulit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Sällsynta	Artralgi, myalgi
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Pollakisuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sällsynta	Impotens / sexuell dysfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Perifert ödem
	Mindre vanliga	Trötthet
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. angioödem, feber

<b>Tabell 2. Metoprolol</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Mycket sällsynta	Trombocytopeni
<i>Metabolism och nutrition</i>	Mindre vanliga	Viktökning
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Depression, nedsatt koncentrationsförmåga, mardrömmar, somnolens eller insomni
	Sällsynta	Nervositet, ångest
	Mycket sällsynta	Amnesi / försämrat minne, förvirring, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Yrsel, huvudvärk
	Mindre vanliga	Parestesier
	Mycket sällsynta	Smakförändringar
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Synrubbingar, torra och/eller irriterade ögon, konjunktivit
<i>Öron och balansorgan</i>	Mycket sällsynta	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Bradykardi, hjärtklappning

<b>Tabell 2. Metoprolol</b>		
	Mindre vanliga	Försämring av symtomen på hjärtsvikt, AV-block av grad I, prekardialsmärta
	Sällsynta	Retledningsstörningar i hjärtat, hjärtarytmier
<i>Blodkärl</i>	Vanliga	Posturala störningar (mycket sällan med synkope), kalla händer och fötter
	Mycket sällsynta	Gangrän hos patienter med svåra perifera cirkulationsrubbnings
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Vanliga	Dyspné vid ansträngning
	Mindre vanliga	Bronkospasm
	Sällsynta	Rinit
<i>Magtarmkanalen</i>	Vanliga	Illamående, buksmärta, diarré, förstoppning
	Mindre vanliga	Kräkningar
	Sällsynta	Muntorrhet
<i>Lever och gallvägar</i>	Sällsynta	Avvikande levervärden
	Mycket sällsynta	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag (urtikaria av psoriasistyp och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning
	Sällsynta	Alopeci
	Mycket sällsynta	Ljuskänslighetsreaktioner, förvärrad psoriasis
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Muskelkramper
	Mycket sällsynta	Artralgi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Sällsynta	Impotens / sexuell dysfunktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Mycket vanliga	Trötthet
	Mindre vanliga	Ödem

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### **Symtom**

Symtom på överdosering kan vara hypotoni, hjärtsvikt, bradykardi och bradyarytmi, retledningsstörningar i hjärtat, förändrat vasculärt motstånd och bronkospasm.

### **Behandling**

Vård ska ges på en enhet som kan erbjuda lämpliga stödåtgärder, övervakning och tillsyn.

Om nödvändigt kan ventrikelsköljning utföras och/eller medicinskt kol ges.

Atropin, läkemedel som stimulerar binjurarna eller pacemaker kan användas för behandling av bradykardi och retledningsstörningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock ska behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (vid behov följd av en intravenös glukagoninfusion), intravenös administrering av läkemedel som stimulerar binjurarna, såsom dobutamin, med tillägg av  $\alpha$ 1-receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös administrering av  $Ca^{2+}$  kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligtvis behandlas med bronkdilaterare.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: beta-receptorblockerande medel och kalciumantagonister, ATC-kod: C07FB02

Genom att verkningsmekanismerna för de båda substanserna, kärlelektiv kalciumantagonist felodipin (minskar det perifera kärlnmotståndet) och beta<sub>1</sub>-selektiv receptorblockerare metoprolol (reducerar hjärtminutvolym) kompletterar varandra, erhålls en mer uttalad antihypertensiv effekt än med respektive enskilda substanser. Fasta kombinationer av felodipin och metoprolol tolereras lika väl eller bättre än respektive medel i monoterapi.

Blodtrycket sjunker jämnt under 24 timmars dosintervall.

Både felodipin och metoprololsuccinat i Logimax forte har en antiischemisk effekt. Kombinationen kan således användas vid behandling av hypertoni-patienter med *angina pectoris*.

#### *Felodipin*

Felodipin är en kärlelektiv kalciumantagonist som sänker det arteriella blodtrycket genom att minska det perifera kärlnmotståndet. Felodipin har en selektiv effekt på glatt muskulatur i arteriolerna. Felodipin i terapeutiska doser har ingen direkt inverkan på hjärtats kontraktilitet och elektriska retledningssystem. Felodipin ger inte ortostatisk hypotension eftersom det inte påverkar glatt muskulatur i venerna eller adrenerga vasomotoriska kontrollmekanismer.

Felodipin har en lätt natriuretisk/diuretisk effekt och förorsakar inte vätskeretention. Felodipin är effektiv vid behandling av hypertoni av olika svårighetsgrad. Felodipin är lämplig för patienter med samtidig hjärtsjukdom, t.ex. *angina pectoris* eller kongestiv hjärtsvikt. Felodipin har såväl en bröstsmärtlindrande som antiischemisk effekt eftersom det förbättrar förhållandet syreupptag/syrebehov i hjärtmuskeln.

#### *Metoprolol*

Metoprolol är en beta<sub>1</sub>-selektiv betablockerare, vilket innebär att metoprolol blockerar hjärtats beta<sub>1</sub>-receptorer i betydligt lägre doser än de som behövs för att blockera beta<sub>2</sub>-receptorer i perifera kärl och bronker. Metoprolol har en obetydlig membranstabiliserande effekt och saknar partiell agonisteffekt. Metoprolol minskar eller blockerar den stimulerande effekten av katekolaminer (som frigörs i samband med fysisk och psykisk ansträngning) på hjärtat. Metoprolol minskar den pulsökning och ökning av hjärtats minutvolym och kontraktioner som en plötslig ökning av mängden katekolaminer orsakar. Dessutom sänker det ett förhöjt blodtryck. Detta leder till minskat syrebehov av hjärtmuskeln vilket är en viktig faktor i den antiischemiska effekten av läkemedlet.

Metoprolol sänker blodtrycket i såväl stående som liggande ställning.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### *Felodipin*

#### Absorption och distribution

Biotillgängligheten för felodipin är ca 15 % och den är oberoende av dosen vid terapeutiska doser. Cirka 99 % av felodipin i blodet är bundet till proteiner, främst till albumin. Absorptionsfasen är förlängd på grund av depotformuleringen vilket leder till en jämn terapeutisk koncentration av felodipin i 24 timmar.

#### Metabolism och eliminering

Felodipin metaboliseras i hög grad i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och samtliga kända metaboliter är inaktiva. Renalt clearance av felodipin är högt med genomsnittligt plasmaclearance på 1 200 ml/min. Eliminationshalveringstiden för felodipin är i genomsnitt 24 timmar. Ingen signifikant ackumulering under långtidsbehandling sker. Plasmakoncentrationer av felodipin är i genomsnitt högre hos äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion än hos yngre patienter.

Farmakokinetiken för felodipin är likartad hos patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter som står på hemodialys. Cirka 70 % av given dos utsöndras som metaboliter i urinen, återstoden i feces. Mindre än 0,5 % av given dos utsöndras i oförändrad form i urinen.

### *Metoprolol*

#### Absorption och distribution

Biotillgängligheten för depottabletter är cirka 20–30 % lägre än den för konventionella tabletter. Detta har emellertid ingen signifikant inverkan på den kliniska effekten, eftersom AUEC-värdena (areor under effektkurvan) vid bedömning av hjärtfrekvensen är desamma som vid användning av konventionella tabletter. Endast en liten del av metoprolol, cirka 5–10 %, binds till plasmaproteiner. Eliminationshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar. En jämn metoprololkoncentration i plasma bibehålls under 24 timmars dosintervall. Fysiologiska faktorer, såsom pH, föda och peristaltik, påverkar inte metoprolols frisättningshastighet.

#### Metabolism och eliminering

Metoprolol metaboliseras genom oxidation i levern, huvudsakligen av isoenzymet CYP2D6. De tre kända huvudmetaboliterna har inte visats ha någon kliniskt signifikant betablockerande effekt. Över 90 % av en peroral dos utsöndras i urinen. Cirka 5 % av dosen, i enstaka fall upp till 30 %, utsöndras i oförändrad form.

Eliminationshalveringstiden för metoprolol är i genomsnitt 3,5 timmar (extremvärdena är 1 respektive 9 timmar).

Totalclearance är cirka 1 liter/min.

Farmakokinetiken för metoprolol hos äldre patienter skiljer sig inte signifikant från den hos yngre patienter. Den systemiska biotillgängligheten och elimineringen av metoprolol förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Metaboliterna elimineras däremot långsammare än normalt. Signifikant ackumulering av metaboliterna har observerats hos patienter med en glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 5 ml/min. En sådan ackumulering förstärker dock inte metoprolols betablockerande effekt. Eftersom endast en liten del av metoprolol binds till plasmaproteiner har nedsatt leverfunktion ingen betydande inverkan på metoprolols farmakokinetik. Hos patienter med svår levercirros och portokaval shunt kan biotillgängligheten för metoprolol dock öka och totalclearance minska. Totalclearance hos patienter med porta-cava-anastomos är cirka 0,3 liter/min och AUC-värdena cirka 6 gånger högre än hos friska individer.

#### **Karaktäristika för kombinationspreparatet**

Kombinationen felodipin/metoprolol förändrar inte farmakokinetiken av vare sig felodipin eller metoprolol. Felodipin och metoprolol absorberas fullständigt i mag-tarmkanalen efter intag av felodipin/metoprolol depottabletter. Intag av föda med lågt fetthinnehåll påverkar inte absorptionen. Absorptionsfasen förlängs av depotformuleringen vilket leder till jämna och effektiva plasmakoncentrationer av felodipin och metoprolol i 24 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I en studie av fertilitet och reproduktionsförmåga hos råtta observerades förlängd dräktighet. Detta ansågs leda till svåra förlossningar/ökad fosterdöd och tidig postnatal död. Reproduktionsstudier på kanin har visat en dosberoende reversibel förstoring av bröstkörtlarna hos moderdjuren och dosberoende anomalier i distala falanger hos fostren. Anomalierna hos fostren förekom när felodipin används under tidig graviditet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

etylcellulosa  
hypromellos  
hydroxipropylcellulosa  
laktos (vattenfri)  
mikrokristallin cellulosa  
polyoxi-40-hydrogenerad ricinolja  
paraffin  
polyetylglykol  
propylgallat  
kiseldioxid  
natriumaluminiumsilikat  
natriumstearylfumarat  
titandioxid (E171)  
järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

28 och 98 depottabletter: PVC/PVDC/Al-kalenderblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Recordati Ireland Limited  
Raheens East  
Ringaskiddy Co.  
Cork  
Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

13653

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

18.1.1999/2.6.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.08.2022