

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Logimax 5 mg/50 mg depottabletter
Logimax forte 10 mg/100 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Logimax

1 depottablett innehåller: 5 mg felodipin och metoprololsuccinat motsvarande 50 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 42 mg laktos och 5 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Logimax forte

1 depottablett innehåller: 10 mg felodipin och metoprololsuccinat motsvarande 100 mg metoprololtartrat.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 56 mg laktos och 10 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

I Logimax och Logimax forte depottabletter ingår metoprololsuccinat i form av granulat-korn, vilka vart och ett utgör en depotenhet, och vilka tillsammans med felodipin är inbäddade i en polymer. I kontakt med vätska bildas ett gellager, som möjliggör en kontinuerlig frisättning av både felodipin och metoprolol.

Utseende

Logimax: aprikosfärgad, rund, bikonvex, märkt A/FG, Ø 10 mm.

Logimax forte: rödbrun, rund, bikonvex, märkt A/FH, Ø 11 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni. Logimax och Logimax forte kan användas då behandling med β -blockerare eller kalciumantagonister av dihydropyridintyp i monoterapi ej givit tillräcklig effekt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Doseringen är individuell. Startdosen baseras på erfarenhet från tidigare behandling med betareceptorblockerare eller kalciumantagonist. Depottabletten ges en gång per dygn, på morgonen, den skall sväljas med vätska och får ej delas, krossas eller tuggas. Depottabletten kan tas på fastande mage eller tillsammans med en lättare måltid med lågt fett- och kolhydratinnehåll.

Vuxna

En depottablett Logimax 5 mg/50 mg en gång per dag. Vid behov kan dosen fördubblas till en depottablett Logimax forte 10 mg/100 mg (eller två depottabletter Logimax 5 mg/50 mg) en gång per dag.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar ej plasmakoncentrationen. Ingen dosjustering krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är vanligtvis inte nödvändig för patienter med levercirros eftersom metoprolol har låg proteinbindningsgrad (5-10%). Vid tecken på mycket gravt nedsatt leverfunktion (t ex shunt-opererade patienter) ska högre doser än Logimax (5/50 mg) inte ges.

Äldre

En depottablett Logimax 5 mg/50 mg en gång per dag är vanligtvis tillräcklig. Vid behov kan dosen ökas till en depottablett Logimax forte 10 mg/100 mg (eller två depottabletter Logimax 5 mg/50 mg) dagligen.

Pediatrika patienter

På grund av bristande klinisk erfarenhet bör Logimax inte användas till pediatrika patienter.

Råd vid avslutande av behandling

Plötsligt utsättande av läkemedlet skall undvikas. Om möjligt bör utsättande av Logimax och Logimax forte därför ske med dosreduktion och/eller dosering varannan dag under 10-14 dagar. Under den perioden ska framför allt patienter med känd ischemisk hjärtsjukdom övervakas noga. Risken för hjärtinfarkt och plötslig död kan öka under utsättande av Logimax eller Logimax forte eller andra läkemedel som innehåller β -blockerare.

Specifika råd vid missade doser

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

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot ingående ämnen eller andra dihydropyridiner eller β -blockerare.
- Graviditet
- Akut hjärtinfarkt
- Instabil angina pectoris
- AV-block II och III
- Hemodynamiskt signifikant hjärklaffsobstruktion
- Dynamiskt kardiellt utflödeshinder
- Patienter med instabil icke kompenserad hjärtsvikt (lungödem, hypoperfusion eller hypotoni), och patienter med kontinuerlig eller intermittent inotrop terapi med β -receptoragonism
- Symtomgivande bradykardi
- Sjuk sinusknuta (såvida inte en permanent pacemaker finns på plats)
- Kardiogen chock
- Svår perifer kärlsjukdom med gangränhot

4.4 Varningar och försiktighet

Fasta kombinationer av felodipin och metoprolol kan, liksom andra antihypertonimedel, förorsaka hypotoni. Detta kan leda till myokardischemi hos känsliga patienter.

Vid bronkialastma ska adekvat bronkdilaterande terapi (tabletter och/eller inhalation) ges samtidigt. Dosen av β_2 -stimulerare kan behöva ökas när behandling med Logimax påbörjats. Risken för att behandling med Logimax och Logimax forte ska interagera med β_2 -agonister är dock mindre än med konventionell tablettformulering av β_1 -selektiva blockerare.

Behandling med Logimax och Logimax forte kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med konventionell tablettformulering av β_1 -selektiva blockerare och mycket mindre än med icke selektiva β -receptorblockerare. Betablockerare kan ytterligare öka risken för allvarlig hypoglykemi vid samtidig användning av sulfonureider. Diabetespatienter ska rådas att noggrant övervaka blodsockernivåerna (se avsnitt 4.5).

Logimax och Logimax forte bör ej ges till patienter med latent eller manifest hjärtinsufficiens utan samtidig behandling av denna.

En befintlig måttlig störning i AV-överledningstid kan förvärras (eventuellt ledande till AV-block).

Logimax och Logimax forte bör ges med försiktighet vid svåra akuta sjukdomstillstånd med metabolisk acidosis.

Intravenös administrering av kalciumantagonister av verapamiltyp ska inte ges till patienter som behandlas med Logimax eller Logimax forte.

Om patienter utvecklar uttalad bradykardi ska dosen Logimax och Logimax forte sänkas eller gradvis utsättas.

Logimax och Logimax forte kan förvärra symtom på försämrad perifer arteriell cirkulation.

Kombinationen av Logimax eller Logimax forte med potenta CYP3A4 hämmare och inducerare bör undvikas. Kombination med övriga CYP3A4 hämmare och inducerare kräver noggrann uppföljning av behandlingssvaret och biverkningsfrekvens (se avsnitt 4.5).

Om Logimax och Logimax forte ges till patient med feokromocytom bör behandling med α -blockerare ges samtidigt.

Inför ett kirurgiskt ingrepp ska narkosläkaren informeras om att patienten står på Logimax eller Logimax forte. Det rekommenderas inte att sätta ut β -blockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi.

Behandling med β -blockerare kan försvåra behandlingen av en anafylaktisk reaktion. Adrenalinbehandling i normaldos ger ej alltid förväntad terapeutisk effekt.

β_1 -selektiva receptorblockerare skall användas med försiktighet hos patienter med Prinzmetals angina.

Lindrig gingivalförstoring har rapporterats hos patienter med uttalad gingivit/parodontit. Förstoringen kan undvikas eller gå tillbaka med hjälp av noggrann tandhygien.

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

Logimax och Logimax forte innehåller makrogolglycerolhydroxistearat som kan ge magbesvär och diarré.

Logimax och Logimax forte innehåller natrium. Detta läkemedel 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 utnyttjar olika isoenzymer av cytokrom P450.

Interaktioner med felodipin

Felodipin metaboliseras i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Felodipin är ett CYP3A4-substrat. Läkemedel som hämmar eller inducerar cytokrom P450 isoenzym 3A4 kan påverka plasmakoncentrationen av felodipin.

Interaktioner som leder till ökade plasmakoncentrationer av felodipin

CYP3A4-hämmare har visat sig orsaka ökade plasmakoncentrationer av felodipin och en kombination med en potent CYP3A4-hämmare bör därför undvikas.

Exempel:

Potenta CYP3A4-hämmare

- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Anti-HIV/proteashämmare (t ex ritonavir)

Övriga CYP3A4-hämmare

- Cimetidin
- Erytromycin
- Vissa flavonoider som finns i grapefruktjuice

Vid samtidig administrering av itrakonazol ökade felodipin $C_{\max}$ 8-faldigt och AUC 6-faldigt.

Vid samtidig administrering av erytromycin ökade felodipin $C_{\max}$ och AUC ungefär 2,5-faldigt.

Administrering av felodipin i kombination med grapefruktjuice ökade felodipin $C_{\max}$ och AUC cirka 2-faldigt.

Vid samtidig behandling med cimetidin och felodipin ökade $C_{\max}$ och AUC för felodipin med ca 55%.

Interaktioner som leder till minskade plasmakoncentrationer av felodipin

CYP3A4-inducerare kan orsaka minskade plasmakoncentrationer av felodipin och en potent CYP3A4-inducerare bör därför undvikas.

Exempel:

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

Vid samtidig administrering av karbamazepin, fenytoin och fenobarbital sjönk felodipin AUC med 93% och $C_{\max}$ med 82%.

Övriga interaktioner med felodipin:

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

Ciklosporin: Vid samtidig behandling med ciklosporin och felodipin ökade $C_{\max}$ för felodipin med 150% och AUC med ca 60%. Felodipin påverkar däremot inte ciklosporins plasmakoncentration.

Interaktioner med metoprolol

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

CYP2D6-hämmare kan orsaka en ökning av plasmakoncentrationen av metoprolol.

Exempel:

- Antiarytmika (till exempel kinidin, propafenon)
- Antihistaminer (till exempel difenhydramin)
- Histamin-2-receptorantagonister
- Antidepressiva (till exempel paroxetin, fluoxetin, sertralin)
- Antipsykotika
- Cox-2-hämmare (till exempel celecoxib)
- Antimykotika (till exempel terbinafin)

När propafenon insattes på fyra patienter, som redan behandlades med metoprolol, steg plasmakoncentrationerna av metoprolol 2-5-faldigt och två patienter fick typiska metoprololbiverkningar. Interaktionen bekräftades i försök på åtta friska försökspersoner. Difenhydramin minskar (2,5 gånger) clearance av metoprolol till alfa-hydroximetoprolol hos snabba hydroxylerare via CYP2 D6.

Plasmakoncentrationen av metoprolol kan ökas av alkohol och hydralazin.

Plasmakoncentrationen av metoprolol sänks av rifampicin.

Övriga interaktioner med metoprolol:

Följande kombinationer med Logimax och Logimax forte kan kräva dos Anpassning:

Ganglieb blockerande medel, MAO-hämmare, andra β -blockerare:

Patienter som samtidigt behandlas med Logimax eller Logimax forte och ganglieb blockerande medel, andra β -receptorblockerare (t ex ögondroppar), eller MAO-hämmare bör hållas under noggrann övervakning.

Klonidin: Om samtidig behandling med klonidin ska avslutas ska Logimax och Logimax forte sättas ut flera dagar före klonidin.

Kalciumantagonister: Ökad negativ inotrop och kronotrop effekt kan inträffa om Logimax och Logimax forte ges tillsammans med kalciumantagonister av verpamil- eller diltiazemtyp. Intravenös behandling med kalciumblockerare av verapamiltyp ska inte ges tillsammans med Logimax och Logimax forte.

Antiarytmika: Logimax och Logimax forte kan öka de negativa inotropa och dromotropa effekterna av antiarytmika (av kinidintyp och amiodaron).

Digitalisglykosider: Digitalisglykosider tillsammans med β -receptorblockerare, kan öka den atrioventrikulära överledningstiden och förorsaka bradykardi.

Inhalationsanestetika: Inhalationsanestetika förstärker den kardiodepressiva effekten hos patienter, som behandlas med Logimax och Logimax forte.

Prostaglandinsyntetashämmare: Samtidig behandling med indometacin eller andra prostaglandinsyntetashämmande läkemedel kan minska den blodtryckssänkande effekten av Logimax och Logimax forte.

Adrenalin: Under vissa förhållanden när adrenalin administreras till patienter behandlade med β -blockerare kan uttalad hypertension och bradykardi inträffa. Kardioselektiva β -blockerare interfererar mycket mindre med blodtryckskontroll än icke-selektiva β -blockerare.

Perorala antidiabetika: Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får Logimax och Logimax forte. Samtidig användning av betablockerare och sulfonureider kan öka risken för allvarlig hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Fenylpropanolamin: Fenylpropanolamin (norefedrin) i engångsdoser på 50 mg kan öka det diastoliska blodtrycket till patologiska värden hos friska försökspersoner. Propranolol motverkar i allmänhet den av fenylpropanolamin utlösta blodtrycksstegringen. β -receptorblockerare kan emellertid utlösa paradoxala hypertensiva reaktioner hos patienter som tar stora doser fenylpropanolamin. Hypertensiva kriser under behandling med enbart fenylpropanolamin har beskrivits i ett par fall.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Uppgifter om manlig och kvinnlig fertilitet hos patienter saknas (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Logimax och Logimax forte ska inte ges under graviditet.

Amning

Felodipin passerar över i modersmjölk. Om den ammande modern använder terapeutiska doser felodipin påverkas troligen inte barnet.

β -blockerare kan orsaka bieffekter såsom bradykardi hos fostret och hos det nyfödda och ammade barnet. Mängden metoprolol som barnet får via bröstmjölk tycks emellertid vara försumbar vad beträffar β -blockerande effekt hos barnet om modern behandlas med metoprolol inom normalt terapeutiskt dosintervall.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Då yrsel och trötthet kan förekomma vid behandlingen bör detta beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner. Patienten måste själv bedöma hur han/hon reagerar på Logimax och Logimax forte.

4.8 Biverkningar

Logimax och Logimax forte tolereras väl och biverkningar har i allmänhet varit milda och reversibla. De vanligaste biverkningarna, som rapporterats i kliniska studier med Logimax och Logimax forte, är huvudvärk, ankelsvullnad, ansiktsrodnad, yrsel, illamående och trötthet. De flesta av dessa effekter härrör från felodipins vasodilaterande egenskaper, de är vanligen dosberoende och uppträder i början av behandlingen eller vid höjning av dosen. Om de uppträder är de vanligen övergående och minskar över tid.

Biverkningar tabellerade nedan är rapporterade från kliniska studier och efter marknadsföring av de enskilda aktiva substanserna.

Följande definitioner av frekvens används:

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 $< 1/10\ 000$

Tabell 1. Felodipin		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga Mindre vanliga	Huvudvärk Yrsel, parestesier
<i>Hjärtat</i>	Mindre vanliga	Takykardi, hjärklappning
<i>Blodkärl</i>	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Rodnad Hypotoni Synkope
<i>Magtarmkanalen</i>	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Illamående, buksmärta Kräkningar Gingival hyperplasi, gingivit
<i>Lever och gallvägar</i>	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Utslag, klåda Urticaria 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 Mindre vanliga Mycket sällsynta	Perifert ödem Trötthet Överkänslighetsreaktioner, t.ex. angioödem, feber

Tabell 2. Metoprolol		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
<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	Synrubbningar, torra och/eller irriterade ögon, konjunktivit
<i>Öron och balansorgan</i>	Mycket sällsynta	Tinnitus
<i>Hjärtat</i>	Vanliga	Bradykardi, hjärklappning
	Mindre vanliga	Försämring av symtomen på hjärtsvikt, första gradens hjärtblock, 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 perifer 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	Onormala leverfunktionstester
	Mycket sällsynta	Hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Utslag (i form av psoriasisliknande urtikaria och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning
	Sällsynta	Håravfall
	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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdosering kan omfatta hypotoni, hjärtinsufficiens, bradykardi och bradyarytmi, retledningsstörningar i hjärtat, förändrat vaskulärt motstånd och bronkospasm.

Behandling

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

Om det är motiverat kan ventrikelsköljning och/eller aktivt kol ges.

Atropin, adrenoceptorstimulerande läkemedel eller pacemaker för behandling av bradykardi och retledningsstörningar.

Hypotoni, akut hjärtsvikt och chock kan behandlas med lämplig volymexpansion, injektion av glukagon (följd av en intravenös infusion av glukagon om det behövs), intravenös administrering av adrenoceptorstimulerande läkemedel såsom dobutamin, med tillägg av α 1-receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av Ca^{2+} kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonist och β -blockerare.

ATC-kod: C07FB02

Logimax och Logimax forte är ett blodtryckssänkande medel, som består av en kombination av felodipin, som är en kalciumantagonist med selektiv verkan på prekapillära resistenskärl och metoprolol, som är en β_1 -selektiv receptorblockerare.

Genom att verkningsmekanismerna för de båda substanserna kompletterar varandra (felodipin minskar motståndet i perifera kärl och metoprolol ger reducerad hjärtminutvolym), erhålls en mer uttalad antihypertensiv effekt än med respektive medel i monoterapi. Med Logimax och Logimax forte uppnås en jämn och effektiv blodtryckssänkning över hela dosintervallet (24 timmar).

Felodipin

Felodipin är en kärlselektiv kalciumantagonist för behandling av hypertoni och stabil angina pectoris. Felodipin är ett dihydropyridinderivat och ett racemat.

Felodipin verkar genom att minska det perifera kärlmotståndet särskilt i arteriella resistenskärl. Den elektriska och kontraktila aktiviteten i kärlens glatta muskelceller hämmas genom påverkan på kalciumkanalerna i cellmembranen.

Genom att felodipin har en selektiv effekt på glatt muskulatur i arteriella resistenskärl, har det i terapeutiska doser ingen negativ inotrop effekt på hjärtat och ej heller någon kliniskt betydelsefull elektrofysiologisk effekt i hjärtat. Felodipin relaxerar glatt muskulatur i luftvägarna. Kliniska erfarenheter har visat att felodipin har ringa effekt på motoriken i mag-tarmkanalen. Någon kliniskt betydelsefull inverkan av felodipin på blodlipidvärden har inte iakttagits vid långtidsbehandling. Ej heller har någon kliniskt betydelsefull inverkan på metabol kontroll (HbA1c) iakttagits hos patienter med diabetes typ II under 6 månaders behandling.

Felodipin kan i regel ges även till patienter som samtidigt har nedsatt vänsterkammarfunktion, som behandlas med sedvanlig terapi eller astma, diabetes, gikt eller hyperlipidemi.

Antihypertensiv effekt: felodipin sänker det arteriella blodtrycket genom att minska det perifera kärlmotståndet. Behandling av hypertoniker med felodipin ger blodtryckssänkning i såväl liggande, sittande som stående ställning, i vila såväl som i arbete. Felodipin ger ej ortostatisk hypotension, eftersom substansen inte påverkar glatt muskulatur i venerna eller adrenerga kontrollmekanismer. Det sänkta blodtrycket kan initialt medföra en övergående, reflektorisk ökning av hjärtfrekvens och minutvolym. Ökningen av hjärtfrekvensen motverkas, när felodipin ges i kombination med β -blockerare. Påverkan på blodtryck och totalt perifert kärlmotstånd är korrelerad till plasmakoncentrationen av felodipin. Vid steady-state kvarstår effekten över hela doseringsintervallet och ger blodtryckssänkning över hela dygnet.

Behandling med felodipin ger regress av vänsterkammarhypertrofi.

Felodipin har en natriuretisk och diuretisk men ej kaliuretisk effekt. Den tubulära återresorptionen av natrium och vatten minskar, vilket kan förklara frånvaron av salt- och vätskeretention hos patienten. Felodipin minskar den renala kärlresistensen och ökar njurgenomblödningen. Glomerulusfiltrationen påverkas ej. Felodipin påverkar ej albuminutsöndringen.

Metoprolol

Metoprolol är en β_1 -selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats β_1 -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka β_2 -receptorer i perifera kärl och bronker.

Metoprolol saknar β -stimulerande effekt och har ringa membranstimulerande effekt. β -receptorblockerare har negativ inotrop och kronotrop effekt.

Behandling med metoprolol minskar effekten av katekolaminer i samband med fysisk och psykisk belastning och ger lägre hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck. Vid stresstillstånd med förhöjd frisättning av adrenalin från binjurarna förhindrar inte metoprolol den normala fysiologiska kärldilatationen. I terapeutiska doser har metoprolol mindre kontraherande effekt på bronkialmuskulaturen än icke selektiva β -blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med β_2 -receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva β -blockerare och kan därför ges även till patienter med diabetes mellitus. Den kardiovaskulära reaktionen vid hypoglykemi, t ex takykardi, påverkas i mindre utsträckning med metoprolol och blodsockernivåns återgång till det normala sker snabbare än för icke selektiva β -receptorblockerare.

Vid hypertoni ger metoprolol en uttalad blodtryckssänkning i såväl liggande som stående ställning som under fysisk ansträngning. Initialt ger behandling med metoprolol en förhöjning av det perifera kärlmotståndet. Vid långtidsbehandling kan emellertid den uppnådda blodtryckssänkningen hänföras till ett reducerat perifert kärlmotstånd samt en oförändrad hjärtminutvolym. Metoprolol reducerar risken för kardiovaskulär död hos män med måttlig/svår hypertoni. Störningar av elektrolytbalansen förekommer ej.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Felodipin

Biotillgängligheten är ca 15% och påverkas ej av samtidigt födointag. Absorptionshastigheten – men inte absorptionsgraden – påverkas dock av samtidigt intag av föda, varför maximal plasmakoncentration ökar med ca 65%. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 3-5 timmar. Bindningen till plasmaproteiner är drygt 99%. Distributionsvolymen vid steady-state är 10 l/kg. Halveringstiden för felodipin i eliminationsfasen är ca 25 timmar och steady-state uppnås efter 5 dygn. Ingen risk för ackumulation föreligger under långtidsbehandling. Clearance är i medeltal 1200 ml/min. Minskad clearance hos äldre patienter och patienter med nedsatt leverfunktion leder till att dessa får högre plasmakoncentrationer av felodipin. Åldern förklarar dock bara delvis den interindividuella variationen i plasmakoncentration. Felodipin metaboliseras i levern av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och samtliga identifierade metaboliter saknar vasodilaterande effekt. Ca 70% av given dos utsöndras som metaboliter via urinen, återstoden i feces. Mindre än 0,5% av given dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Nedsatt njurfunktion påverkar ej plasmakoncentrationen av felodipin, men ackumulering av inaktiva metaboliter förekommer. Felodipin elimineras inte vid hemodialys.

Metoprolol

Absorptionen efter peroral tillförsel är fullständig och substansen upptas längs hela mag-tarmkanalen, även i kolon. Biotillgängligheten för Seloken ZOC är 30-40%. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med β -blockerande effekt av klinisk betydelse. Metoprolol utsöndras via njurarna i oförändrad form till ca 5%, resterande dos i form av metaboliter.

Karaktäristika för kombinationsprodukten

Vid administrering av Logimax och Logimax forte förändras inte biotillgängligheten av vare sig metoprolol eller felodipin jämfört med samtidig administrering av metoprolol och felodipin.

Absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I djurförsök har β -receptorblockerare orsakat bradykardi hos foster.

Kalciumantagonister kan ge hypoxi hos fostret orsakad av minskad perfusion av uterus på grund av omfördelning av blodflödet genom perifer vasodilatation. Kalciumantagonister har hos flera species givit upphov till embryotoxiska och/eller teratogena effekter, främst i form av distala skelettmissbildningar. I reproduktionstoxikologiska studier med felodipin observerades en förlängd graviditet och svåra födslar hos råtta, och hos kanin sågs en försämrad utveckling av distala falanger (troligen orsakad av sänkt uteroplacental perfusion). Dessa observationer indikerar inte direkta teratogena effekter men tyder på sekundära konsekvenser av felodipins farmakodynamiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Färgämne (titandioxid E171, järnoxid E172), vattenfri laktos 42 respektive 56 mg, propylgallat, vattenfri icke-kolloidal kiseldioxid, fast paraffin, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, etylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, natriumaluminiumsilikat, makrogol, natriumstearylfumarat, makrogolglycerolhydroxistearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister

Förpackningsstorlek:

Logimax

28 st (kalenderförpackning)

98 st (kalenderförpackning)

Logimax forte

98 st (kalenderförpackning)

Burk: HDPE tablettburk

Förpackningsstorlek:

Logimax forte

100 st

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej relevant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Logimax: 11862
Logimax forte: 11863

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-06-29 / 2008-06-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-26