

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Logimax 5 mg/47,5 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 depottabletti sisältää 5 mg felodipiinia ja 47,5 mg metoprololisuksinaattia (vastaa 50 mg metoprololitartraattia).

Täydellinen apuaineluettelo, kts. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Pyöreä, aprikoosinvärinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä A/FG. Halkaisija 10 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 pureskella. 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 β -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 varoitimet

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

Astmaa sairastavia potilaita hoidettaessa on samanaikaisesti käytettävä beeta₂-agonistihoitoa (tabletteina ja/tai inhalaatioina). beeta₂-agonistiannosta voidaan joutua muuttamaan (nostamaan), kun hoito Logimaxilla aloitetaan. Logimax häiritsee beeta₂-agonistien toimintaa kuitenkin vähemmän kuin beeta₁-selektiivisten salpaajien tavanomaiset tablettimuodot.

Logimax-hoidon aikana riski, että hoito häiritsee hiilihydraattimetaboliaa tai peittää hypoglykemian oireet, on todennäköisesti pienempi kuin tavanomaisten beeta₁-selektiivisten salpaajien tablettimuodoilla toteutettavan hoidon aikana, sekä huomattavasti pienempi kuin epäselektiivisillä beetasalpaajilla toteutettavan hoidon aikana.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden dekompensoitiotila 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. Beetasalpaajälääkityksen 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 terapeuttiseen vaikutukseen.

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

Logimax sisältää laktoosia eikä perinnöllistä galaktoosi-intoleranssia tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriötä sairastavien potilaiden pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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 -isoentsyymiä 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-proteaaasin 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 profafenoni (rytmihäiriölääkkeitä)
- Difenhydramiini (allergialääke)
- Simeidiini (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 dihydropyridiini kaltaisten kalsiuminestäjien kanssa.

Verapamiilin kaltaisia kalsiuminestäjiä ei pidä antaa laskimonsisäisesti.

Logimax voi lisätä (kinidiinin ja amiodaronin kaltaisten) rytmihäiriölääkkeiden negatiivisia inotroppeja ja dromotroppeja 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 haittaavat verenpaineen 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

Felodipiinia on havaittavissa rintamaidosta. Imettävän äidin käyttäessä terapeutisia lääkemuokseja 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 terapeutisilla metoprololiannoksilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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.

Taulukko 1 Felodipiini		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
<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

Taulukko 2 Metoprololi		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Veri ja imukudos</i>	Hyvin harvinainen	Trombosytopenia
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Melko harvinainen	Painon nousu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Melko harvinainen	Masennus, keskittymiskyvyn heikkeneminen, painajaiset, uneliaisuus tai unettomuus
	Harvinainen	Hermostuneisuus, ahdistuneisuus
	Hyvin harvinainen	Muistinmenetytys / 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 vajaatoiminta-oireiden 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	Valoyliherkkyysreaktiot, 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-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 lääkeliitä.

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 lisämunuaista stimuloivia lääkkeitä, kuten dobutamiinia, niin että

vasodilataatiotilassa hoitoon lisätään α 1-reseptoriagonistisia lääkkeitä. Ca^{2+} -n antamista laskimoon voidaan myös harkita.

Bronkospasmi voidaan tavallisesti hoitaa bronkodilataattoreilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset beetasalpaajat ja muut verenpaineläkkeet, ATC-koodi: C07FB02

Verisuoniselektiivisen kalsiuminestäjän felodipiinin (laskee perifeeristä vastusta) ja beeta₁-selektiivisen adrenoreseptoriagonistin metoprololin (alentaa sydämen minuuttivolyymia) 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.

Logimaxin 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 beeta₁-selektiivinen beetasalpaaja, eli metoprololi salpaa sydämen beeta₁-reseptoreita huomattavasti pienempinä annoksina kuin mitä tarvitaan pääasiassa ääreisverisuonissa ja keuhkoputkissa sijaitsevien beeta₂-reseptorien salpaamiseen. Metoprololilla on merkityksetön solukalvoja stabiloiva vaikutus eikä sillä ole osittaista agonistista ominaisvaikutusta. Metoprololi vähentää tai estää katekoliaamiinien (joita vapautuu fyysisen ja psyykkisen rasituksen yhteydessä) stimuloivaa vaikutusta sydämeen. Metoprololi vähentää katekoliaamiinien 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 hyötyosuus 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 terapeutinen 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 1200 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 (vaikutuskuvaajan 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/metoprololilyhdistelmä 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 johtaen 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 viivästyistä. Tämän katsottiin johtaneen vaikeisiin synnytyksiin/lisääntyneisiin sikiökuolemiin sekä varhaisiin postnataalisiiin 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 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja 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 Ltd.,
Raheens East,
Ringaskiddy, Co. Cork,
Irlanti/Irland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11123

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.10.1993/2.6.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.11.2018