**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Logimat 5 mg/47,5 mg, tabletten met verlengde afgifte
Logimat 10 mg/95 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Logimat 5 mg/47,5 mg bevat 5 mg felodipine en 47,5 mg metoprololsuccinaat.
Elke tablet Logimat 10 mg/95 mg bevat 10 mg felodipine en 95 mg metoprololsuccinaat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Logimat 5 mg/47,5 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 42 mg lactose en 5 mg polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.
Logimat 10 mg/95 mg: Elke tablet met verlengde afgifte bevat 56 mg lactose en 10 mg polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypertensie (als een dergelijke combinatie noodzakelijk lijkt).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
*Volwassenen*
Eén tablet Logimat 5 mg/47,5 mg éénmaal per dag. Zo nodig mag de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 2 tabletten Logimat 5 mg/47,5 mg éénmaal per dag (of één tablet Logimat 10 mg/95 mg éénmaal per dag).

*Patiënten met nierinsufficiëntie*
In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis niet worden aangepast.

*Patiënten met leverinsufficiëntie*
Normaalgezien is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met levercirrose omdat metoprolol weinig aan eiwitten bindt (5-10%). In geval van tekenen van ernstige leverinsufficiëntie (bijv. patiënten bij wie operatief een shunt werd geplaatst) mogen geen dosissen hoger dan 1 tablet Logimat 5 mg/47,5 mg worden toegediend.

*Bejaarde patiënten*
Eén tablet Logimat 5 mg/47,5 mg éénmaal per dag is gewoonlijk voldoende. Zo nodig mag de dagelijkse dosis verhoogd worden tot 2 tabletten Logimat 5 mg/47,5 mg éénmaal per dag (of één tablet Logimat 10 mg/95 mg éénmaal per dag).

*Pediatrische patiënten*
Bij gebrek aan klinische ervaring, mag Logimat niet worden gebruikt bij kinderen.

*Stoppen van de behandeling*
Een chronische behandeling mag niet plots worden gestopt. Indien mogelijk, moet de dosis afgebouwd worden en/of om de twee dagen toegediend worden over een periode van 10 - 14 dagen. Tijdens deze periode moeten vooral patiënten met een gekend ischemisch hartlijden zorgvuldig opgevolgd worden.
Het risico van coronaire voorvallen, waaronder plotse dood, kan stijgen tijdens stopzetting van de behandeling met Logimat of met andere geneesmiddelen die een β-blokker bevatten.

*Vergeten dosissen*
Omwille van de eigenschappen van Logimat heeft het overslaan van een individuele dosis geen gevolg.

Wijze van toediening
Oraal gebruik. De tabletten moeten 's ochtends worden genomen. Zij moeten met een weinig water worden doorgeslikt en mogen niet gebroken, geplet of gekauwd worden. De tabletten mogen toegediend worden zonder voeding of na een lichte, vetarme en koolhydraatarme maaltijd.

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen (met inbegrip van andere dihydropyridines of bèta-blokkers) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.
- Acuut myocardinfarct.
- Instabiele angina pectoris.
- Atrioventriculair blok van de 2e of de 3e graad.
- Patiënten met instabiel, gedecompenseerd hartfalen (longoedeem, hypoperfusie of hypotensie) en patiënten die continu of intermitterend behandeld worden met inotrope β-receptoragonisten.
- Klinisch belangrijke sinusbradycardie.
- Sinusknoopziekte (tenzij een permanente pacemaker werd aangebracht).
- Cardiogene shock.
- Hoewel metoprolol een cardioselectieve bèta-blokker is, is voorzichtigheid noodzakelijk bij patiënten met een chronische obstructieve longaandoening. Bij astmapatiënten kan een toename van de respiratoire weerstand optreden. In tegenstelling tot niet-selectieve bèta-blokkers, zijn deze bronchospasmen omkeerbaar met bronchodilatoren.
- Ernstige perifeer arteriële circulatoire stoornissen.
- Hemodynamisch significante obstructieve hartklep aandoening.
- Dynamische obstructie van de hartuitstroom.
- Logimat mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie een vermoeden bestaat van een acuut hartinfarct zo lang het hartritme < 45 slagen/minuut, het PQ interval > 0,24 seconden of de systolische bloeddruk < 100 mm Hg.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Evenals andere antihypertensiva kan de vaste combinatie van felodipine en metoprolol hypotensie veroorzaken. Dit kan bij gevoelige patiënten resulteren in een myocardiale ischemie.
- Over het algemeen dient men bij een astmapatiënt een gelijktijdige toediening te starten met een bèta$_2$-agonist (tablet en/of aërosol). Wanneer een behandeling met Logimat gestart wordt, is een aanpassing van de dosering van bèta$_2$-agonisten (verhoging) mogelijk noodzakelijk. Het risico op interferentie van Logimat met de bèta$_2$-receptoren is echter lager dan met conventionele tabletformulaties van selectieve bèta$_1$-blokkers.
- In geval van bronchospastische antecedenten mogen geen selectieve bèta-blokkers worden voorgeschreven.
- Tijdens behandeling met Logimat blijkt het risico op beïnvloeding van het koolhydraatmetabolisme of op maskering van de symptomen van hypoglykemie (tachycardie, tremor) minder dan tijdens behandeling met conventionele tabletten formuleringen van selectieve $\beta_1$-blokkers en veel minder dan met niet-selectieve blokkers.
- Bij patiënten met hartfalen dient men de hartdecompensatie vóór en tijdens de behandeling met Logimat te behandelen.
- Een reeds bestaande matige atrioventriculaire geleidingsstoornis kan verergeren (mogelijk leidend tot een atrioventriculair blok).
- Bij patiënten die met Logimat behandeld worden, mogen geen calciumantagonisten van het type verapamil intraveneus toegediend worden.
- Logimat dient in lagere doses toegediend te worden of geleidelijk aan gestopt te worden bij patiënten die een toegenomen bradycardie ontwikkelen.
- Logimat kan de symptomen van perifere arteriële circulatoire stoornissen verergeren.
- Logimat mag niet gecombineerd worden met CYP3A4-inductoren/-remmers (zie rubriek 4.5).
- Wanneer Logimat voorgeschreven wordt aan een patiënt met feochromocytoom, dient men gelijktijdig een α-blokker toe te dienen.
- De anesthesist dient vóór elke operatieve ingreep op de hoogte gebracht te worden van een behandeling met Logimat. Het wordt niet aangeraden om de behandeling met bèta-blokkers te stoppen bij patiënten die een operatieve ingreep ondergaan.
- Anafylactische shocks zijn erger bij patiënten die met bèta-blokkers behandeld worden. Behandeling met normale dosissen adrenaline levert niet altijd het verwachte therapeutisch resultaat op.
- Een lichte tandvleeszwelling werd gerapporteerd bij patiënten met gingivitis of uitgesproken paradontitis. Een zorgvuldige tandhygiëne maakt het mogelijk deze opzwelling van het tandvlees te vermijden of te doen afnemen.
- Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met Prinzmetal angor.

**Logimat bevat lactose**
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

**Logimat bevat polyoxyl 40 gehydrogeneerde riciniusolie**
Dit middel bevat polyoxyl 40 gehydrogeneerde riciniusolie dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

**Logimat bevat natrium**
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gelijktijdige toediening van substanties die interfereren met het enzymatische cytochroomsysteem P450 kan een invloed hebben op de plasmaconcentraties van felodipine en metoprolol. Er is geen interactie tussen felodipine en metoprolol aangezien deze substanties niet dezelfde iso-enzymen van het cytochroomsysteem P450 gebruiken.

*Mogelijke interacties te wijten aan felodipine*
Inhibitoren en inducteerders van het cytochroom P450 iso-enzym 3A4 kunnen de plasmaconcentraties van felodipine beïnvloeden.

Interacties die leiden tot een verhoging van de plasmaconcentraties van felodipine
Er werd aangetoond dat CYP3A4 enzyminhibitoren een stijging van de plasmaconcentraties van felodipine kunnen veroorzaken. Een sterke CYP3A4 inhibitor moet dus vermeden worden.
Voorbeelden:

- cimetidine
- erythromycine
- itraconazol
- ketoconazol
- anti-HIV /proteaseremmers (bv. ritonavir)
- bepaalde flavonoïden in pompelmoessap.

Interacties die leiden tot een vermindering van de plasmaconcentraties van felodipine
Enzyminduceerders van het P450 3A4 systeem kunnen een vermindering van de felodipineconcentraties uitlokken. Een sterke CYP3A4 induceerder moet dus vermeden worden.
Voorbeelden:

- fenytoïne
- carbamazepine
- rifampicine
- barbituraten
- efavirenz
- nevirapine
- Hypericum Perforatum (Sint Jans Kruid)

Bijkomende interacties met felodipine
Tacrolimus: Felodipine kan de concentratie van tacrolimus doen toenemen. Bij gelijktijdig gebruik, moet de serumconcentratie van tacrolimus gevolgd worden en kan het nodig zijn de tacrolimus-dosis aan te passen.
Cyclosporine: Felodipine heeft geen invloed op de ciclosporine plasmaconcentraties.

*Mogelijke interacties te wijten aan metoprolol*
Metoprolol is een metabool substraat voor het cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6. Enzyminducerende en enzyminhiberende geneesmiddelen kunnen het plasmagehalte van metoprolol beïnvloeden.
CYP2D6 inhibitoren kunnen een verhoging van de plasmaconcentratie van metoprolol veroorzaken.
Voorbeelden:

- antiaritmica (bv. quinidine, propafenon)
- antihistaminica (bv. dihydramine)
- histamine 2- receptorantagonisten
- antidepressiva (bv. paroxetin, fluoxetin, sertraline)
- antipsychotica
- COX 2- inhibitoren (bv. celecoxib)
- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bv. terbinafine)

De plasmaconcentratie van metoprolol wordt verlaagd door rifampicine en kan verhoogd worden door alcohol en hydralazine.

Bij een gelijktijdige behandeling met middelen die sympathische ganglia blokkeren, monoamine oxidase remmers en andere bèta-blokkers (bv. oogdruppels) dienen de patiënten van nabij gevolgd te worden (toename van de farmacodynamische respons).

Wanneer een gelijktijdige behandeling met clonidine dient beëindigd te worden, dient de therapie met Logimat enkele dagen vóór clonidine stopgezet te worden.

Er kan een toegenomen negatief inotroop en chronotroop effect optreden wanneer Logimat samen met calciumantagonisten van het verapamil en het diltiazem type wordt toegediend. Een intraveneuze injectie van calciumantagonisten van het verapamil type mag niet worden toegediend.

Logimat kan de negatief inotrope en negatieve dromotrope effecten van antiaritmica (van het quinidine type en amiodarone) versterken.

Bij patiënten die Logimat innemen, versterken inhalatie-anesthetica de onderdrukking van de hartfunctie.

Gelijktijdige behandeling met indomethacine of andere prostaglandine synthetase inhiberende geneesmiddelen kan het antihypertensief effect van Logimat verminderen.

Indien, gelijktijdig adrenaline en bètablokkers moeten worden toegediend, interfereren cardioselectieve bètablokkers, onder bepaalde omstandigheden, veel minder met de regulatie van de bloeddruk dan niet-cardioselectieve bèta-blokkers.

Bij een gelijktijdige toediening van metoprolol en insuline of orale antidiabetica (toename van het hypoglykemiërende effect) zal een aanpassing van de doses ongetwijfeld noodzakelijk zijn.

Metoprolol kan de klaring van andere geneesmiddelen verminderen (bv. lidocaïne).

Gelijktijdige toediening van digitale glycosiden met bèta-blokkers, kan de atrioventriculaire geleidingstijd verhogen en bradycardie induceren.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Door de aanwezigheid van felodipine, is Logimat gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Bij non-klinische reproductietoxiciteitsstudies naar felodipine waren er effecten op de ontwikkeling van de foetus die worden toegeschreven aan de farmacologische werking van felodipine.

Borstvoeding
Felodipine is gedetecteerd in moedermelk. Vanwege een gebrek aan gegevens over het mogelijke effect op de zuigeling wordt het gebruik van Logimat tijdens de borstvoeding niet aangeraden.
Bovendien kunnen bèta-blokkers bijwerkingen veroorzaken, zoals bradycardie bij de foetus, de pasgeborene en de zuigeling.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over de effecten van felodipine of metoprololsuccinaat op de vruchtbaarheid van de patiënt. Bij een non-klinische reproductiestudie in ratten (zie rubriek 5.3) waren er effecten op de ontwikkeling van de foetus, maar waren er geen effecten op de vruchtbaarheid bij doseringen die dichtbij de therapeutische dosering lagen.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten weten hoe ze op Logimat reageren alvorens een voertuig te besturen of machines te bedienen aangezien occasioneel duizeligheid of vermoeidheid kunnen optreden.

## 4.8 Bijwerkingen

Logimat wordt goed verdragen en de bijwerkingen zijn doorgaans licht en omkeerbaar.

In klinische proeven werd melding gemaakt van volgende bijwerkingen: hoofdpijn, zwelling van de enkels, overmatig blozen, vertigo, nausea en vermoeidheid. De meeste van deze symptomen zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan de vasodilaterende eigenschappen van felodipine.
Deze effecten zijn doorgaans dosisgebonden. Zij treden op in het begin van de behandeling of als gevolg van een verhoging van de posologie. Zij zijn vaak tijdelijk en de intensiteit vermindert tijdens de behandeling.

In klinische studies en post-marketing ervaring met de individuele componenten werd melding gemaakt van de hieronder vermelde bijwerkingen. De frequenties worden als volgt gerangschikt: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) en zeer zelden (< 1/10.000).

Felodipine kan een lichte tandvleeszwelling veroorzaken bij patiënten met uitgesproken gingivitis of parodontitis. Zorgvuldige tandhygiëne kan deze gingivale zwelling voorkomen of verminderen.

FELODIPINE

| *Orgaanklasse* | *Frequentie* | *Bijwerking* |
|---|---|---|
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak<br><br>Soms | Hoofdpijn<br><br>Duizeligheid, paresthesieën |
| Hartaandoeningen | Soms | Tachycardie, hartkloppingen |
| Bloedvataandoeningen | Vaak<br>Soms<br>Zelden | Overmatige blozen<br>Hypotensie<br>Syncope |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Soms<br><br>Zelden<br><br>Zeer zelden | Nausea, abdominale pijn<br><br>Braken<br><br>Gingivale hyperplasie, gingivitis |
| Lever- en galaandoeningen | Zeer zelden | Gestegen leverenzymen |
| Huid-en onderhuidaandoeningen | Soms<br>Zelden<br>Zeer zelden | Rash, pruritus<br>Urticaria<br>Fotosensitiviteitsreacties, leukocytoclastische vasculitis |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zelden | Artralgie, myalgie |
| Nier-en urinewegaandoeningen | Zeer zelden | Pollakisurie |
| Vootplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Zelden | Impotentie/seksuele disfunctie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak<br>Soms<br><br>Zeer zelden | Perifeer oedeem<br>Vermoeidheid<br><br>Overgevoeligheidsreacties zoals angioedeem, koorts |

**METOPROLOL**

| *Orgaanklasse* | *Frequentie* | *Bijwerking* |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer zelden | Trombocytopenie |
| Voedings-en stofwisselingsstoornissen | Soms | Gewichtstoename |
| Psychische stoornissen | Soms<br><br>Zelden<br><br>Zeer zelden | Depressie, concentratie verminderd, somnolentie of insomnia, nachtmerries<br><br>Zenuwachtigheid, angst<br><br>Amnesie/geheugen vermindering, verwarring, hallucinaties |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak<br><br>Soms<br><br>Zeer zelden | Duizeligheid, hoofdpijn<br><br>Paresthesieën<br><br>Smaakstoornissen |
| Oogaandoeningen | Zelden | Visusstoornissen, droge ogen en/of irritatie van de ogen, conjunctivitis |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Zeer zelden | Tinnitus |

| | | |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Vaak<br><br>Soms<br><br><br>Zelden | Bradycardie, hartkloppingen<br><br>Verslechtering van de symptomen van hartfalen, eerste-graads hartblock, precordiale pijn<br><br>Hartgeleidingsstoornissen, hartritmestoornissen |
| Bloedvataandoeningen | Vaak<br><br><br>Zeer zelden | Orthostatische stoornissen (zeer zelden met syncope), koude handen en voeten<br><br>Gangreen bij patiënten met reeds aanwezige ernstige perifere vaataandoeningen |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Vaak<br><br><br>Soms<br><br>Zelden | Inspanningsdyspneu<br><br><br>Bronchospasmen<br><br>Rhinitis |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak<br><br>Soms<br><br>Zelden | Nausea, abdominale pijn, diarree, constipatie<br><br>Braken<br><br>Droge mond |
| Lever- en galaandoeningen | Zelden<br><br>Zeer zelden | Afwijkende leverfunctietesten<br><br>Hepatitis |
| Huid-en onderhuidaandoeningen | Soms<br><br><br>Zelden<br><br>Zeer zelden | Rash (psoriasiforme urticaria en dystrofische huidletsels), zweten toegenomen<br><br>Haarverlies<br><br>Fotosensitiviteitsreactie, verergerde psoriasis |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Soms<br><br>Zeer zelden | Spierkrampen<br><br>Artralgie |
| Stoornissen in de voortplantingsorganen en de borsten | Zelden | Impotentie/seksuele disfunctie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak<br><br><br>Soms | Vermoeidheid<br><br><br>Oedeem |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

***Symptomen***

Symptomen van overdosering kunnen zijn: hypotensie, hartinsufficiëntie, bradycardie en bradyaritmie, hartgeleidingsstoornissen, veranderde vaatweerstand en bronchospasme.

***Behandeling***

Zorg moet worden verleend in een instelling die geschikte ondersteunende maatregelen, bewaking en toezicht kan leveren.
Indien verantwoord, kan maagspoeling plaatsvinden en/of geactiveerde kool worden toegediend.
Atropine, adrenostimulerende geneesmiddelen of een pacemaker dienen te worden gebruikt voor de behandeling van bradycardie en geleidingsstoornissen.
Hypotensie, acuut hartfalen en shock moeten worden behandeld met geschikte volume-expansie, injectie met glucagon (indien nodig gevolgd door een intraveneuze infusie met glucagon), intraveneuze toediening van adrenostimulerende geneesmiddelen zoals dobutamine, waaraan α1-receptor-agonistische geneesmiddelen worden toegevoegd als er sprake is van vasodilatatie. Intraveneus gebruik van Ca2+ kan ook worden overwogen.
Bronchospasme kan doorgaans ongedaan worden gemaakt met bronchodilatatoren.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve bèta-blokkers en andere anti-hypertensiva,
ATC-code: C07F B02

Logimat is een combinatie van een calciumantagonist - felodipine - met een selectieve bèta1-blokker, het metoprololsuccinaat.
Dankzij een speciaal galenisch procédé - microkorrels van metoprololsuccinaat omhuld door een regulerende film en ingebed in een matrix-gel met felodipine – verkrijgt men tabletten met een verlengde afgifte die voor de beide actieve bestanddelen een constante afgifte gedurende 24 uur verzekeren. Dit is het interval tussen twee innamen.
De absorptiefase wordt daardoor verlengd terwijl zowel voor felodipine als voor metoprolol gelijkmatige en doeltreffende plasmaconcentraties worden verzekerd.

***Felodipine***

Felodipine is een calciumantagonist met een overwegend vasculaire werking, gebruikt bij de behandeling van hypertensie: de bloeddruk daalt als gevolg van een daling van de perifere vaatweerstand.
Door zijn hoge selectiviteit ten opzichte van het gladde spierweefsel van de arteriolen oefent felodipine geen rechtstreekse werking uit op de contractiliteit of op de geleiding in het hart.
Door de afwezigheid van effecten op de veneuze gladde spier of op de adrenerge vasomotorische regulatie, gaat felodipine niet gepaard met een orthostatische hypotensie. Bovendien werkt felodipine licht diuretisch (van natriuretische aard), wat de vochtretentie tijdens de behandeling voorkomt.
Felodipine is doeltreffend, ongeacht de graad van hypertensie.

***Metoprolol***

Metoprolol is een cardioselectieve bèta-blokker. Het werkt ter hoogte van het hart op de bèta1-receptoren in dosissen die lager zijn dan de dosissen vereist voor een effect op de bèta2-receptoren in de perifere vaten en de bronchi. Het heeft geen membraanstabiliserend effect of intrinsieke sympathicomimetische activiteit. Metoprolol vermindert of inhibeert het cardiostimulerende effect van adrenaline en verlaagt een te hoge bloeddruk even goed in staande als in liggende houding.
In een studie werd aangetoond dat een antihypertensieve behandeling met metoprolol gepaard gaat met een verminderde incidentie van de mortaliteit als gevolg van cardiovasculaire en coronaire aandoeningen, een gedaalde mortaliteit in geval van myocardinfarct en een verminderde incidentie van recidieven.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De combinatie van felodipine en metoprolol veroorzaakt geen wijziging van de kinetiek van deze twee substanties. Na de inname van een tablet met verlengde afgifte worden felodipine en metoprolol vanuit de gastro-intestinale tractus volledig geabsorbeerd. Deze absorptie wordt niet beïnvloed door voedselinname.
Dankzij de formulering met verlengde afgifte is de absorptiefase verlengd, zodat gedurende 24 uur gelijkmatige en doeltreffende plasmaconcentraties verzekerd zijn.

***Felodipine***

De systemische beschikbaarheid van felodipine ligt bij de mens in de buurt van 15% en is bij therapeutische dosissen onafhankelijk van de dosis. De graad van binding aan plasma-eiwitten (hoofdzakelijk albumine) bedraagt ongeveer 99%. De gemiddelde halfwaardetijd in de terminale fase bedraagt 25 uur. Er is geen significante accumulatie tijdens een behandeling op lange termijn.
Felodipine wordt in grote mate door de lever gemetaboliseerd door het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Alle geïdentificeerde metabolieten zijn inactief. Ongeveer 70% van de toegediende dosis wordt in gemetaboliseerde vorm in de urine uitgescheiden. De resterende fractie wordt met de faeces uitgescheiden. In de urine wordt minder dan 0,5% van de dosis in onveranderde vorm aangetroffen.

***Metoprolol***

De systemische beschikbaarheid van metoprolol bedraagt ongeveer 50%. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3 tot 5 uur. Metoprolol ondergaat een oxidatief metabolisme ter hoogte van de lever, vnl. door het CYP2D6-iso-enzym: geen van de drie belangrijkste metabolieten vertoont een klinisch significant farmacologisch effect. 5% van de toegediende dosis wordt als dusdanig langs renale weg uitgescheiden.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

*Reproductietoxiciteit (felodipine)*
In een studie naar de vruchtbaarheid en algehele reproductieve prestatie van ratten behandeld met felodipine werd een langere bevallingstijd waargenomen die leidde tot moeilijk baren/verhoogde sterfte bij de foetus en verhoogde sterfte in de vroege postnatale fase bij de groepen met gemiddelde en hoge dosering. Deze effecten werden toegeschreven aan het remmende effect van hoge doseringen felodipine op de inotropie van de uterus. Er werden geen verstoringen van de vruchtbaarheid geobserveerd als aan ratten doseringen binnen het therapeutisch bereik werden gegeven. Reproductiestudies bij konijnen lieten een dosisafhankelijke reversibele vergroting van de borstklieren zien bij de ouderdieren en dosisafhankelijke afwijkingen van de vingers/tenen bij de foetus. De afwijkingen bij de foetus werden geïnduceerd als felodipine was toegediend tijdens de vroege foetale ontwikkeling (voor dag 15 van de zwangerschap). In een reproductiestudie bij apen werd een abnormale positie van de distale falanx/falangen opgemerkt.
Er waren geen andere preklinische bevindingen die van belang werden geacht. De reproductiebevindingen worden geacht gerelateerd te zijn aan de farmacologische werking van felodipine, indien gegeven aan normotensieve dieren. De relevantie van deze bevindingen voor patiënten die felodipine krijgen, is onbekend. Er zijn echter geen klinische gevallen bekend van veranderingen in de falangen bij foetusen of neonaten die in utero zijn blootgesteld aan felodipine, in de informatie van de interne patiëntveiligheidsdatabanken.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Siliciumdioxide, hypromellose, natriumaluminiumsilicaat, lactose, microkristallijne cellulose, polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie, propylgallaat, hydroxypropylcellulose, natriumstearylfumaraat,
*Omhulling:* hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol. 6000, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), paraffine, ethylcellulose

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C-25°C).

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**Logimat 5 mg/47,5 mg:** tabletten met verlengde afgifte met 5 mg felodipine en 47,5 mg metoprololsuccinaat – PVC/PVDC blisterverpakking met 28 tabletten.
**Logimat 10 mg/95 mg:** tabletten met verlengde afgifte met 10 mg felodipine en 95 mg metoprololsuccinaat - PVC/PVDC blisterverpakking met 28 tabletten.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

**Logimat 5 mg/47,5 mg:** BE259217
**Logimat 10 mg/95 mg:** BE270593

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus1994.
Datum van laatste verlenging: 18 september 2009.

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 06/2025