

**Logimax<sup>®</sup>**

**M R (F)**

**Recordati**

Depottablett 5 mg/50 mg

(aprikosfärgad, rund, märkt A/FG, 10 mm)

Blodtryckssänkande medel

**Aktiva substanser (i bokstavsordning):**

Felodipin

Metoprolol

**ATC-kod:**

C07FB02

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Logimax<sup>®</sup>** depottablett 5 mg/50 mg;

**Logimax<sup>®</sup> forte** depottablett 10 mg/100 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras vid nyinsättning för behandling av högt blodtryck endast för patienter som först provat andra läkemedelsklasser.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2020-11-16.*

## Indikationer

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

## Kontraindikationer

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

## Dosering

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 mg/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.

### *Pediatriska patienter*

På grund av bristande klinisk erfarenhet bör Logimax inte användas till pediatriska 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  $\beta$ -blockerare.

### *Specifika råd vid missade doser*

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

## **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  $\beta_2$ -stimulerare kan behöva ökas när behandling med Logimax påbörjats. Risken för att behandling med Logimax och Logimax forte ska interagera med  $\beta_2$ -agonister är dock mindre än med konventionell tablettformulering av  $\beta_1$ -selektiva blockerare.

Behandling med Logimax och Logimax forte kan påverka kolhydratmetabolismen eller dölja hypoglykemi, men risken är mindre än med konventionell tablettformulering av  $\beta_1$ -selektiva blockerare och mycket mindre än med icke selektiva  $\beta$ -receptorblockerare.

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 Interaktioner).

Om Logimax och Logimax forte ges till patient med feokromocytom bör behandling med  $\alpha$ -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  $\beta$ -blockerarbehandling hos patienter som genomgår kirurgi.

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

$\beta_1$ -selektiva receptorb blockerare 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".

## **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 dospassning:**

*Ganglieblockerande medel, MAO-hämmare, andra  $\beta$ -blockerare:*

Patienter som samtidigt behandlas med Logimax eller Logimax forte och ganglieblockerande medel, andra  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -blockerare kan uttalad hypertension och bradykardi inträffa. Kardioselektiva  $\beta$ -blockerare interfererar mycket mindre med blodtryckskontroll än icke-selektiva  $\beta$ -blockerare.

*Perorala antidiabetika:* Dosen av perorala antidiabetika kan behöva justeras för patienter som får Logimax och Logimax forte.

*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.  $\beta$ -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.

## **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.

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

## **Fertilitet**

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

## **Trafik**

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.

## **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  $< 1/10\ 000$

| <b>Tabell 1. Felodipin</b>                   |                  |                                                       |
|----------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Organsystem</b>                           | <b>Frekvens</b>  | <b>Läkemedelsbiverkning</b>                           |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>    | Vanliga          | Huvudvärk                                             |
|                                              | Mindre vanliga   | Yrsel, parestesier                                    |
| <b>Hjärtat</b>                               | Mindre vanliga   | Takykardi, hjärtklappning                             |
| <b>Blodkärl</b>                              | Vanliga          | Rodnad                                                |
|                                              | Mindre vanliga   | Hypotoni                                              |
|                                              | Sällsynta        | Synkope                                               |
| <b>Magtarmkanalen</b>                        | Mindre vanliga   | Illamående, buksmärta                                 |
|                                              | Sällsynta        | Kräkningar                                            |
|                                              | Mycket sällsynta | Gingival hyperplasi, gingivit                         |
| <b>Lever och gallvägar</b>                   | Mycket sällsynta | Förhöjda leverenzymmer                                |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>               | Mindre vanliga   | Utslag, klåda                                         |
|                                              | Sällsynta        | Urticaria                                             |
|                                              | Mycket sällsynta | Ljuskänslighetsreaktioner, leukocytoklastisk vaskulit |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> | Sällsynta        | Artralgi, myalgi                                      |

|                                                                   |                  |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                       | Mycket sällsynta | Pollakisuri                                              |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                         | Sällsynta        | Impotens/sexuell dysfunktion                             |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället</b> | Mycket vanliga   | Perifert ödem                                            |
|                                                                   | Mindre vanliga   | Trötthet                                                 |
|                                                                   | Mycket sällsynta | Överkänslighetsreaktioner, till exempel angioödem, feber |

| <b>Tabell 2. Metoprolol</b>               |                  |                                                                                |
|-------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsystem</b>                        | <b>Frekvens</b>  | <b>Läkemedelsbiverkning</b>                                                    |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            | Mycket sällsynta | Trombocytopeni                                                                 |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           | Mindre vanliga   | Viktökning                                                                     |
| <b>Psykiska störningar</b>                | Mindre vanliga   | Depression, nedsatt koncentration förmåga, mardrömmar, somnolens eller insomni |
|                                           | Sällsynta        | Nervositet, ångest                                                             |
|                                           | Mycket sällsynta | Amnesi/försämrat minne, förvirring, hallucinationer                            |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> | Vanliga          | Yrsel, huvudvärk                                                               |
|                                           | Mindre vanliga   | Parestesier                                                                    |
|                                           | Mycket sällsynta | Smakförändringar                                                               |
| <b>Ögon</b>                               | Sällsynta        |                                                                                |

|                                                |                  |                                                                                   |
|------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                  | Synrubbningar, torra och/eller irriterade ögon, konjunktivit                      |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    | Mycket sällsynta | Tinnitus                                                                          |
| <b>Hjärtat</b>                                 | Vanliga          | Bradykardi, hjärtklappning                                                        |
|                                                | Mindre vanliga   | Försämring av symtomen på hjärtsvikt, första gradens hjärtblock, prekardialsmärta |
|                                                | Sällsynta        | Retledningsstörningar i hjärtat, hjärtarytmier                                    |
| <b>Blodkär</b>                                 | Vanliga          | Posturala störningar (mycket sällan med synkope), kalla händer och fötter         |
|                                                | Mycket sällsynta | Gangrän hos patienter med svåra perifera cirkulationsrubbningar                   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> | Vanliga          | Dyspné vid ansträngning                                                           |
|                                                | Mindre vanliga   | Bronkospasm                                                                       |
|                                                | Sällsynta        | Rinit                                                                             |
|                                                | Vanliga          | Illamående, buksmärta, diarré, förstoppning                                       |
|                                                | Mindre vanliga   | Kräkningar                                                                        |

|                                                                    |                  |                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              | Sällsynta        | Muntorrhet                                                                                 |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         | Sällsynta        | Onormala leverfunktionstester                                                              |
|                                                                    | Mycket sällsynta | Hepatit                                                                                    |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     | Mindre vanliga   | Utslag (i form av psoriasisliknande urtikaria och dystrofiska hudlesioner), ökad svettning |
|                                                                    | Sällsynta        | Håravfall                                                                                  |
|                                                                    | Mycket sällsynta | Ljuskänslighetsreaktioner, förvärrad psoriasis                                             |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       | Mindre vanliga   | Muskelkramper                                                                              |
|                                                                    | Mycket sällsynta | Artralgi                                                                                   |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          | Sällsynta        | Impotens/sexuell dysfunktion                                                               |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 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  $\alpha_1$ -receptoragonister vid vasodilatation. Intravenös användning av  $\text{Ca}^{2+}$  kan också övervägas.

Bronkospasm kan vanligtvis hävas med bronkdilaterare.

## Farmakodynamik

Logimax och Logimax forte är ett blodtryckssänkande medel, som består av en kombination av felodipin, som är en

kalciumentagonist med selektiv verkan på prekapillära resistenskärl och metoprolol, som är en  $\beta_1$ -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 kalciumentagonist 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  $\beta$ -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  $\beta_1$ -selektiv receptorblockerare, vilket innebär att metoprolol påverkar hjärtats  $\beta_1$ -receptorer i lägre doser än som behövs för att påverka  $\beta_2$ -receptorer i perifera kärl och bronker. Metoprolol saknar  $\beta$ -stimulerande effekt och har ringa membranstimulerande effekt.  $\beta$ -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  $\beta$ -blockerare. Denna egenskap möjliggör behandling av patienter med bronkialastma eller annan uttalad obstruktiv lungsjukdom med metoprolol i kombination med  $\beta_2$ -receptorstimulerare. Metoprolol påverkar insulinfrisättning och kolhydratmetabolism i mindre utsträckning än icke selektiva  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

## **Farmakokinetik**

### *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. Biotillgänglighet en för Seloken ZOC är 30-40%. Metoprolol metaboliseras i levern huvudsakligen av CYP2D6. Tre huvudmetaboliter har identifierats, dock ingen med  $\beta$ -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.

## **Prekliniska uppgifter**

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

## Innehåll

### 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.

### 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, natriumstearyl fumarat, makrogolglycerolhydroxistearat.

## Blandbarhet

Ej relevant

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för felodipin är framtagen av företaget AstraZeneca för Felodipin AstraZeneca, Plendil®, Unimax, Unimax mite*

Miljörisk: Användning av felodipin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Felodipin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Felodipin har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.029 \mu\text{g/L} / 0.050 \mu\text{g/L} = 0.580$$

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 422.42 \cdot (100 - 50)$$

$$\text{PEC} = 0.029 \mu\text{g/L}$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/Lif  
 = 422.420 kg/year  
 R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)  
 = 50%\*  
 P = number of inhabitants in Sweden  
 =  $10 \times 10^6$   
 V (L/day) = volume of wastewater per capita and day  
 = 200 L/day (Ref 1)  
 D = factor for dilution of waste water by surface water flow  
 = 10 (Ref 1)

Note: The factor  $10^9$  converts the quantity used from kg to  $\mu\text{g}$

\*The removal during sewage treatment (50%) is estimated using the EUSES model, Simple Treat, described in the ECHA Guidance Document (Ref. 2) where the following assumptions have been made based on results reported in the tables below: not readily biodegradable, water solubility 0.5 mg/L and  $K_{OC} = 7568 \text{ L/kg}$ . A measured vapor pressure (VP) is not available for Felodipine, therefore the Simple Treat model used a nominal value of  $1 \times 10^{-6} \text{ Pa}$  – which is the lowest value the model allows – which reflects that Felodipine is an involatile solid with negligible VP at ambient conditions and therefore assumes no losses to the atmosphere.

## Metabolism

Felodipine is extensively metabolised in humans. In healthy volunteers, about 62% of an orally given dose of felodipine was

excreted into the urine (Ref 3). No parent compound was found in the urine and the identified metabolites (accounting for about 23% of the dose) are known to be less pharmacologically active than the parent compound (Ref 4). Approximately 10% of the given oral dose was excreted in faeces, however the identity or pharmacological activity of these excreted products is not known.

## Ecotoxicity data

| Study Type                                                                         | Method      | Result                                                                                                                          | Reference |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Activated sludge, respiration inhibition test                                      | OECD209     | 3 h EC50 >10 mg/L                                                                                                               | 5         |
| Toxicity to freshwater rotifer, <i>Brachionus calyciflorus</i>                     | ISO 20666   | 48 h EC50 <sub>biomass</sub> > 0.32 mg/L<br>48 h EC50 <sub>growth rate</sub> > 0.32mg/L<br>NOEC > 0.32 mg/L<br>LOEC > 0.32 mg/L | 6         |
| Toxicity to green algae, <i>Selenastrum capricornutum</i> , growth inhibition test | OECD201     | 72 h EC50 <sub>growth rate</sub> > 0.322 mg/L<br>72 h EC50 <sub>biomass</sub> > 0.322 mg/L                                      | 7         |
| Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>                                             | US EPA 1985 | 48 h LC50 = 0.62 mg/L                                                                                                           | 5         |

|                                                              |                                           |                                            |   |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|---|
| Acute toxicity to fathead minnow, <i>Pimephales promelas</i> | US EPA 1985                               | 96 h LC50 = 0.39 mg/L                      | 5 |
| Acute Toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>  | US FDA Technical Assistance Document 4.11 | 96 h LC50 = 0.05 mg/L<br>NOEC < 0.016 mg/L | 8 |
| Acute Toxicity to Bluegill, <i>Lepomis macrochirus</i>       | US FDA Technical Assistance Document 4.11 | 96 h LC50 = 0.66 mg/L<br>NOEC = 0.22 mg/L  | 9 |

### PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The PNEC is based on the acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*), the most sensitive species, and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 1).

$$\text{PNEC} = 50 \mu\text{g/L} / 1000 = 0.050 \mu\text{g/L}$$

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.029 \mu\text{g/L} / 0.050 \mu\text{g/L} = 0.58$$

This justifies the phrase "Use of felodipine has been considered to result in low environmental risk".

In Swedish: "Användning av felodipin har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

## Environmental Fate Data

| Study Type                          | Method                   | Result                                                                                              | Reference |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Aerobic biodegradation              | OECD301B                 | <5% after 28 days.<br>Not readily biodegradable                                                     | 10        |
| Adsorption and desorption to sludge | OPPTS guideline 835.1110 | K <sub>d</sub> (ads) = 2800 L/Kg<br>K <sub>d</sub> (des) = 3300 L/kg<br>K <sub>OC</sub> = 7568 L/kg | 11        |

\* Calculated  $K_{oc} = K_{d(ads)} / 0.37$  (ref. 12)

## Physical Chemistry Data

| Study Type                             | Method   | Result                          | Reference |
|----------------------------------------|----------|---------------------------------|-----------|
| Octanol-water distribution coefficient | -        | 3.86                            | 13        |
| Water solubility                       | -        | 0.5 mg/L at 22-25 °C            | 14        |
| Hydrolysis                             | FDA 3.09 | Stable at pH 5, 7 and 9 at 50°C | 15        |
| Photolysis                             | FDA 3.10 | t <sub>1/2</sub> = 2.1 h at pH7 | 16        |

## Biodegradation

Felodipine is not readily biodegradable. There are no further studies available regarding degradation of felodipine. Therefore,

the substance has been assigned the risk phrase: “Felodipin is potentially persistent”.

In Swedish: “Felodipin är potentiellt persistent”.

### **Abiotic degradation**

Felodipine is photodegradable ( $T_{1/2} = 2.1$  h at pH 7).

### **Bioaccumulation**

Since  $\log P < 4$  the phrase “Felodipine has low potential for bioaccumulation” is assigned.

In Swedish: “Felodipin har låg potential att bioackumuleras”.

### **References**

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Table R10.4). May 2008
2. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3 February 2016.
3. Felodipine kinetics in healthy men. Edgar B, et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics 38: 205-211. 1985
4. Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ] felodipine, a new vasodilating drug, in healthy volunteers. Hoffman, K-J and Andersson L. Drugs 34: 43-52. 1987
5. Ecotoxicological characterisation of felodipine, MK0218. Environmental Engineering Laboratory (EEL), UK. March 1994. Soutron reference BD4166.
6. Rotifer Microplate Screening for Felodipine. Williams TD & Liu Q, 2008. Brixham Environmental Laboratory Report BLS3454/B

7. H154/82: Inhibition of growth to the alga *Selenastrumcapricornutum*. Covance, England. Report No. 265/55-D2145. June 1999. Soutron reference BD3977
8. Felodipine: Acute toxicity to Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, under static test conditions. Toxikon Environmental Sciences, USA. May 1994. J9312003b. Soutron reference BD4165
9. Felodipine: Acute Toxicity to Bluegill, *Lepomis macrochirus*, under Static Test Conditions. Toxikon Environmental Sciences, USA. Report No: J9312003a. May 1994. Soutron reference BD4190
10. H154/82: Assessment of ready biodegradability by measurement of carbon dioxide evolution. Covance, UK. Report No: 98095-1 265/57-1018 Sept 1997. Soutron reference BD3971
11. Felodipine: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7813/B, October 2004
12. EUSES - European Union System for the Evaluation of Substances 2.1 background report – Model Calculations. 2019.
13. Sangster, J., Log KOW Databank, Montreal, Quebec, Canada, Sangster Research Laboratories, 1994
14. General Properties for Felodipine. AstraZeneca, June 2006. Soutron reference BD4182
15. Felodipine (MK-218): Determination of the Rate of Hydrolysis as a Function of pH at 50C. Toxicon Environmental Sciences, USA. Report No: J9307008b. December 1993. Soutron reference BD4188
16. Felodipine (MK-218): Determination of Aqueous Photolysis. Toxicon Environmental Sciences, USA. Report No: J9307008a January 1994. Soutron reference BD4189

## *Metoprolol*

Miljörisk: Användning av metoprolol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Metoprolol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Metoprolol har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 1.61 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 11 786.21 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA).

R = Removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

(Note: Whilst metoprolol is extensively metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a

worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent metoprolol.)

## Excretion (metabolism)

Metoprolol is extensively metabolised in the body, with only a minor fraction (approximately 5%) excreted as the parent drug. The main route for excretion is via the urine (Ref. 2).

## Ecotoxicity data

| Endpoint                                                                  | Species                                      | Common Name   | Method                       | Time | Result                | Ref |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|------------------------------|------|-----------------------|-----|
| E <sub>r</sub> C50 -<br>Based on<br>Average<br>Specific<br>Growth<br>Rate | <i>Desmod<br/>esmus<br/>subspica<br/>tus</i> | Green<br>Alga | 92/69/EE<br>C Annex<br>V C.3 | 72 h | 7.3 mg/L<br>Note 2, 3 | 3   |
| NOEC -<br>Based on<br>Areas<br>Under<br>the<br>Growth<br>Curve            |                                              |               |                              |      | 7.5 mg/L<br>Note 1,2  |     |
| LOEC -<br>Based on<br>Areas<br>Under                                      |                                              |               |                              |      |                       |     |

| Endpoint                                                      | Species                                | Common Name | Method   | Time | Result                | Ref |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|----------|------|-----------------------|-----|
| the Growth Curve                                              | <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> | Green Alga  | OECD 201 | 72 h | 15 mg/L<br>Note 1,2   | 4   |
| E <sub>b</sub> C50 -<br>Based on Areas Under the Growth Curve |                                        |             |          |      | 22.8 mg/L<br>Note 1,2 |     |
| NOEC -<br>Based on Logarithmic Growth Rate                    |                                        |             |          |      | 7.5 mg/L<br>Note 1,2  |     |
| LOEC-<br>Based on Logarithmic Growth Rate                     |                                        |             |          |      | 15 mg/L<br>Note 1,2   |     |
| E <sub>r</sub> C50 -<br>Based on Logarithmic Growth Rate      |                                        |             |          |      | 58.3 mg/L<br>Note 1,2 |     |

| Endpoint                                      | Species                    | Common Name      | Method          | Time | Result                  | Ref |
|-----------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|------|-------------------------|-----|
| EC50 -<br>Based on<br>Immobilisation          | <i>Daphnia magna</i>       | Giant Water Flea | OECD 202        | 48 h | >120 mg/L<br>Note 1,2   | 5   |
| NOEC -<br>Based on<br>Immobilisation          |                            |                  |                 |      | 30 mg/L<br>Note 1,2     |     |
| EC50                                          | <i>Ceriodaphnia dubia</i>  | Cladoceran       | EPA 600/490/027 | 48 H | 45.3 mg/L               | 6   |
| LC50                                          | <i>Oncorhynchus mykiss</i> | Rainbow Trout    | OECD 203        | 96 h | 130 mg/L<br>Note 1,2    | 7   |
| NOEC -<br>Based on<br>Symptoms of<br>Toxicity |                            |                  |                 |      | 32 mg/L<br>Note 1,2     |     |
| LC50                                          | <i>Danio rerio</i>         | Zebra Fish       | OECD 203        | 96 h | 167 mg/L<br>Note 1,2    | 8   |
| LOEC -<br>Based on<br>Mortality               |                            |                  |                 |      | 157.5 mg/L<br>Note 1, 2 |     |
| EC50 -<br>Based on<br>Respirati               |                            |                  |                 |      |                         |     |

| Endpoint                               | Species | Common Name | Method   | Time | Result                | Ref |
|----------------------------------------|---------|-------------|----------|------|-----------------------|-----|
| on Inhibition                          | -       | -           | OECD 209 | 3 h  | >100 mg/L<br>Note 1,4 | 9   |
| NOEC - Based on Respiration Inhibition |         |             |          | 3 h  | 100 mg/L<br>Note 1, 4 |     |

Note1: Studies were conducted with metoprolol succinate, the difference in reported and actual concentrations of metoprolol is anticipated to have negligible impact on this assessment.

Note 2: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Note 3: Data for metoprolol taken from Cleuvers M. Initial Risk Assessment for Three Beta-Blockers Found in the Aquatic Environment. *Chemosphere*, 2005, **59**, 199-205. Concentrations of metoprolol were as free base in this study.

Note 4: Results are expressed as nominal concentrations.

### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines.

Therefore, the PNEC is based on the acute toxicity to green alga (*Desmodemus subspicatus*), the most sensitive species, and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 10).

$$\text{PNEC} = 7300 \mu\text{g/L} / 1000 = 7.3 \mu\text{g/L}$$

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC =  $1.6/7.3 = 0.22$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 1$  which justifies the phrase 'Use of metoprolol has been considered to result in low environmental risk.'

*In Swedish:* 'Användning av metoprolol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan' under the heading "Miljörisk".

### Environmental Fate Data

| Endpoint                            | Method            | Test Substance Concentration | Time | Result                                         | Ref |
|-------------------------------------|-------------------|------------------------------|------|------------------------------------------------|-----|
| Partition Coefficient Octanol Water | OECD 107          | 100 mg/L                     | -    | Log P = -0.06 @ p H 5<br>Log P = -0.90 @ p H 7 | 11  |
| Percentage DOC removal              | ISO 7827-1984 (E) | 34 mg DOC/L                  | 28 d | 14 %                                           | 8   |

### Degradation

#### Biotic degradation

The aerobic biodegradation was determined in accordance with ISO 7827-1984 (E) (Ref. 8), using the OECD guidelines' criteria for ready biodegradation. According to the results, metoprolol is not readily biodegradable (loss of Dissolved Organic Carbon (DOC))

<70% after 28 days). Based on the data above (considering that no other data is available), the statement 'Metoprolol is potentially persistent' is justified.

*In Swedish:* 'Metoprolol är potentiellt persistent' under the heading "Nedbrytning".

## Bioaccumulation

Log P = < 4 at pH 7.

Metoprolol has no significant bioaccumulation potential, as indicated by the Log P. Therefore, the statement 'Metoprolol has low potential for bioaccumulation' is used.

*In Swedish:* 'Metoprolol har låg potential att bioackumuleras' under the heading "Bioackumulering".

## Physical Chemistry Data

| Endpoint            | Method                           | Test Conditions | Result   | Reference |
|---------------------|----------------------------------|-----------------|----------|-----------|
| Solubility<br>Water | Not specified,<br>method unknown | -               | 200 mg/L | 9         |

## References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.  
[http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requi](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi)
2. Logimax Investigators Brochure, Edition 2 Section 5 Effects in Humans. November 2006.

3. Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. Cleuvers M. *Toxicology Letters* 2003 v142 n3 p185 – 194.
4. Metoprolol Succinate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7587. October 2003.
5. Metoprolol Succinate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7588. October 2003.
6. Prediction and Experimental Validation of Acute Toxicity of Beta Blockers in *Ceriodaphnia dubia*. Fraysse B et al. *Environ. Toxicol. Chem* 2005 v24 n10 p2470 – 2476.
7. Metoprolol Succinate: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7589. October 2003.
8. Environmental assessment of the pharmaceutical agent "A004" from AB Astra. Report No: 4/92, Toxicon. April 1992.
9. Metoprolol Succinate: Effect on the respiration rate of activated sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7772. December 2003.
10. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R10. May 2008.  
[https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requ](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requ)
11. Metoprolol Succinate: Determination of n-octanol-water partition coefficient. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7827. September 2004.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej relevant.

## **Egenskaper hos läkemedelsformen**

I Logimax och Logimax forte depottabletter ingår metoprololsuccinat i form av granulatkor, 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.

## **Förpackningsinformation**

LOGIMAX®

*Depottablett 5 mg/50 mg* (aprikosfärgad, rund, märkt A/FG, 10 mm)

98 styck kalenderförpackning, 291:53, (F)

28 styck kalenderförpackning, *tillhandahålls ej*

LOGIMAX® FORTE

*Depottablett 10 mg/100 mg* (rödbrun, rund, märkt A/FH, 11 mm)

98 styck kalenderförpackning, 621:29, (F)