

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Logimat 5 mg/47,5 mg, comprimés à libération prolongée
Logimat 10 mg/95 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé Logimat 5 mg/47,5 mg contient 5 mg de fêlodipine et 47,5 mg de succinate de mêtoprolool.

Chaque comprimé Logimat 10 mg/95 mg contient 10 mg de fêlodipine et 95 mg de succinate de mêtoprolool.

Excipients à effet notoire:

Logimat 5 mg/47,5 mg: Chaque comprimé à libération prolongée contient 42 mg de lactose et 5 mg d'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée.

Logimat 10 mg/95 mg: Chaque comprimé à libération prolongée contient 56 mg de lactose et 10 mg d'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension (lorsqu'une telle association semble être nécessaire).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Un comprimé de Logimat 5 mg/47,5 mg en une prise par jour. Si nécessaire, la dose journalière sera augmentée à 2 comprimés de Logimat 5 mg/47,5 mg en une prise par jour (ou 1 comprimé Logimat 10 mg/95 mg en une prise par jour).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il n'y a pas lieu d'ajuster la dose.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Une adaptation de la dose n'est normalement pas nécessaire chez les patients souffrant de cirrhose hépatique car le mêtoprolool a une faible liaison aux protéines (5-10%). Quand il y a des signes d'insuffisance sévère de la fonction hépatique (ex. : patients opérés pour pose d'un shunt), des doses plus importantes qu'un comprimé de Logimat 5 mg/47,5 mg ne doivent pas être administrées.

Population âgée

Un comprimé de Logimat 5 mg/47,5 mg en une prise par jour est habituellement suffisant. Si nécessaire, la dose journalière sera augmentée à 2 comprimés de Logimat 5 mg/47,5 mg en une prise par jour (ou 1 comprimé de Logimat 10 mg/95 mg en une prise par jour).

Population pédiatrique

Logimat ne doit pas être utilisé chez les enfants, étant donné le manque d'expérience clinique.

Arrêt du traitement

Le traitement chronique ne peut pas être brutalement interrompu. Lorsque cela est possible, une réduction de dose doit être réalisée et/ou l'administration tous les deux jours sur une période de 10 - 14 jours doit être considérée. Durant cette période, les patients souffrant plus particulièrement d'une ischémie cardiaque diagnostiquée doivent être étroitement surveillés. Le risque d'accidents coronaires, y compris un décès soudain, peut augmenter pendant l'arrêt du traitement avec Logimat ou avec d'autres médicaments qui contiennent un β -bloquant.

Oubli de doses

En raison des propriétés de Logimat, l'oubli d'une dose isolée est sans conséquence.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être pris le matin. Ils doivent être avalés avec un peu d'eau et ils ne peuvent être ni cassés, ni écrasés, ni mâchés. Les comprimés peuvent être administrés sans nourriture ou après un léger repas pauvre en graisse et en hydrates de carbone.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives (y compris d'autres dihydropyridines ou bêtabloquants) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse.
- Infarctus du myocarde en phase aiguë.
- Angine de poitrine instable.
- Bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré.
- Patients avec une insuffisance cardiaque décompensée instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension) et patients sous traitement inotropique continu ou intermittent agissant via l'agonisme du récepteur bêta.
- Bradycardie sinusale cliniquement significative.
- Maladie du nœud sinusal (sauf si un stimulateur cardiaque permanent a été implanté).
- Choc cardiogénique.
- Bien que le métoprolol soit un bêtabloquant cardiosélectif, la prudence s'impose chez les patients souffrant d'une affection pulmonaire obstructive chronique. Une augmentation des résistances respiratoires peut survenir chez les asthmatiques. Par opposition aux bêtabloquants non sélectifs, ces bronchospasmes sont réversibles par des bronchodilatateurs.
- Troubles circulatoires artériels périphériques sévères.
- Troubles valvulaires cardiaques obstructifs hémodynamiquement significatifs.
- Trouble du drainage obstructif dynamique cardiaque.
- Logimat ne doit pas être administré en cas de suspicion d'infarctus du myocarde en phase aiguë aussi longtemps que le rythme cardiaque est < 45 battements/minutes, l'intervalle PQ est $> 0,24$ secondes ou la pression artérielle systolique est < 100 mm Hg.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Comme d'autres antihypertenseurs, la combinaison fixe de félodipine et métoprolol peut provoquer une hypotension. Chez des patients prédisposés, ceci peut entraîner une ischémie du myocarde.
- En général, chez les patients asthmatiques, on doit commencer par une administration concomitante avec un bêta-2 agoniste (comprimé et/ou aérosol). Lorsqu'un traitement avec Logimat est commencé, une adaptation du dosage des bêta-2 agonistes (augmentation) est éventuellement nécessaire. Le risque d'interférence de Logimat avec les récepteurs β_2 est cependant plus faible qu'avec les formulations conventionnelles des comprimés de β_1 -bloquants sélectifs.
- Il faut éviter de prescrire des β -bloquants sélectifs en cas d'antécédents bronchospastiques.
- Durant le traitement avec Logimat, le risque d'interférer avec le métabolisme glucidique ou de masquer les symptômes d'une hypoglycémie (tachycardie, tremblements) semble être moindre

- que durant un traitement avec des formulations conventionnelles des comprimés de β 1-bloquants sélectifs et beaucoup moindres qu'avec des bloquants non sélectifs.
- Chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque, il faut traiter la décompensation cardiaque avant et pendant le traitement par Logimat.
 - Une maladie de la conduction auriculo-ventriculaire modérée déjà existante peut s'aggraver (conduisant éventuellement à un bloc aurico-ventriculaire).
 - Chez les patients traités par Logimat, l'administration intraveineuse d'antagonistes calciques de type vérapamil ne doit pas être réalisée.
 - Logimat doit être administré à de plus faibles doses ou être progressivement arrêté chez des patients qui développent une bradycardie croissante.
 - Logimat peut aggraver les symptômes de maladies circulatoires artérielles périphériques.
 - Logimat ne doit pas être combiné à des inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).
 - Lorsque Logimat est prescrit à un patient présentant un phéochromocytome, on doit administrer simultanément un bêta -bloquant.
 - L'anesthésiste doit être au courant du traitement avec Logimat avant toute intervention chirurgicale. Il n'est pas conseillé d'arrêter le traitement avec les bêtabloquants chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale.
 - Les chocs anaphylactiques sont aggravés chez les patients traités par des bêtabloquants. Le traitement avec de l'adrénaline à doses normales ne produit pas toujours l'effet thérapeutique attendu.
 - Un léger gonflement gingival a été rapporté chez des patients qui souffrent de gingivite ou de parodontites prononcées. Une hygiène dentaire soigneuse permet d'éviter ou de faire régresser ce gonflement gingival.
 - La prudence s'impose dans le traitement des patients souffrant d'angor de Prinzmetal.

Logimat contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Logimat contient de l'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée

Ce médicament contient de l'huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée qui peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

Logimat contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à libération prolongée, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de substances qui interfèrent avec le système enzymatique cytochrome P450 peut affecter les concentrations plasmatiques de fêlodipine et de métoprolol. Il n'y a pas d'interaction entre la fêlodipine et le métoprolol, car ces substances n'utilisent pas les mêmes iso-enzymes du système cytochrome P450.

Interactions possibles attribuées à la fêlodipine

Les inhibiteurs et inducteurs de l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 peuvent influencer les concentrations plasmatiques de fêlodipine.

Interactions conduisant à une augmentation de la concentration plasmatique de fêlodipine

Les inhibiteurs enzymatiques du système cytochrome P450 3A4 ont montré qu'ils pouvaient provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de fêlodipine. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit donc être évité.

Exemples:

- la cimétidine
- l'érythromycine
- l'itraconazole

- le kétoconazole
- les anti-VIH / inhibiteurs de protéase (ex. : ritonavir)
- certains flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse

Interactions conduisant à une diminution de la concentration plasmatique de fêlodipine

Les inducteurs d'enzyme du système P450 3A44 peuvent entraîner une diminution des concentrations de fêlodipine. Un inducteur puissant du CYP3A4 doit donc être évité.

Exemples:

- la phénytoïne
- la carbamazépine
- la rifampicine
- les barbituriques
- l'éfavirenz
- la névirapine
- le millepertuis perforé (Herbe de Saint-Jean)

Interactions additionnelles avec la fêlodipine

Tacrolimus : La fêlodipine peut augmenter la concentration de tacrolimus. Lors d'une utilisation simultanée, la concentration sérique du tacrolimus doit être surveillée et un ajustement de la dose de tacrolimus peut s'avérer nécessaire.

Cyclosporine : La fêlodipine n'affecte pas les concentrations plasmatiques de cyclosporine.

Interactions possibles attribuées au métoprolol

Le métoprolol est un substrat métabolique de l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450.

Les médicaments inducteurs et inhibiteurs enzymatiques peuvent influencer le taux plasmatique du métoprolol.

Les inhibiteurs du CYP2D6 peuvent provoquer une augmentation de la concentration plasmatique du métoprolol.

Exemples:

- les antiarythmiques (ex : quinidine, propafénone)
- les antihistaminiques (ex : dihydramine)
- les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2
- les antidépresseurs (ex : paroxétine, fluoxétine, sertraline)
- les antipsychotiques
- les inhibiteurs de la COX 2 (ex : célécoxib)
- les antifongiques (ex : terbinafine)

La concentration plasmatique du métoprolol est abaissée par la rifampicine et peut être augmentée par l'alcool et l'hydralazine.

Les patients qui reçoivent un traitement concomitant avec des agents bloquants des ganglions sympathiques, des inhibiteurs de la MAO et d'autres bêtabloquants (p. ex. en gouttes oculaires), doivent être surveillés de près (augmentation de la réponse pharmacodynamique).

Lors d'un traitement concomitant avec de la clonidine, il faut veiller, lors de l'arrêt du traitement, à interrompre l'administration de Logimat quelques jours avant d'arrêter la prise de clonidine.

Une augmentation des effets inotrope et chronotrope négatifs peut se produire lorsque Logimat est administré en même temps que des antagonistes du calcium de type vérapamil et diltiazem. Une injection intraveineuse d'antagonistes du calcium de type verapamil ne doit pas être administrée.

Logimat peut renforcer les effets inotropes et dromotropes négatifs des antiarythmiques (de type quinidine et amiodarone).

Chez les patients qui prennent Logimat, les anesthésiques administrés par inhalation renforcent la dépression de la fonction cardiaque.

Un traitement concomitant avec de l'indométhacine ou d'autres médicaments qui inhibent la prostaglandine synthétase, peut diminuer l'effet antihypertenseur de Logimat.

Sous certaines conditions, lorsqu'il faut administrer en même temps de l'adrénaline et des bêtabloquants, les bêtabloquants cardiosélectifs interfèrent beaucoup moins avec le contrôle de la pression sanguine que les bêtabloquants non cardiosélectifs.

Un ajustement des doses sera sans doute nécessaire en cas d'administration concomitante de métoprolol et d'insuline ou d'antidiabétiques oraux (augmentation de l'effet hypoglycémiant).

Le métoprolol peut réduire la clairance d'autres médicaments (p.ex. la lidocaïne).

L'administration concomitante de glycosides de la digitale et de bêtabloquants, peut prolonger le temps de conduction auriculo-ventriculaire et induire de la bradycardie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En raison de la présence de féلودipine, Logimat est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Dans les études non-cliniques de toxicité sur la reproduction avec la féلودipine, il y a eu des effets sur le développement fœtal, qui sont attribués à l'activité pharmacologique de la féلودipine.

Allaitement

La féلودipine est détectée dans le lait maternel. En raison d'un manque de données relatives aux effets potentiels sur le nourrisson, l'utilisation de Logimat pendant l'allaitement n'est pas recommandée. En outre, des bêtabloquants peuvent provoquer des effets indésirables, par exemple de la bradycardie chez le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la féلودipine ou du succinate de métoprolol sur la fertilité des patients. Dans une étude non-clinique de reproduction avec la féلودipine chez le rat (voir rubrique 5.3), il y a eu des effets sur le développement fœtal mais aucun effet sur la fertilité aux doses proches des doses thérapeutiques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent savoir comment ils réagissent au Logimat avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, car des vertiges ou de la fatigue peuvent apparaître occasionnellement.

4.8 Effets indésirables

Logimat est bien toléré et les effets indésirables sont généralement légers et réversibles.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés: maux de tête, gonflement des chevilles, bouffées congestives, vertiges, nausées et fatigue. La plupart de ces symptômes sont probablement imputables aux propriétés vasodilatatrices de la féلودipine. Ces effets sont habituellement fonction de la dose administrée. Ils apparaissent en début de traitement ou suite à une augmentation de la posologie. Ils sont souvent transitoires et diminuent d'intensité au cours du traitement.

Dans les études cliniques et dans l'expérience post-commercialisation disponible pour les composants individuels, on a signalé les effets indésirables suivants.

Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

La féلودipine peut provoquer un léger gonflement gingival chez des patients qui souffrent de gingivite ou de parodontites prononcées. Une hygiène dentaire soigneuse permet d'éviter ou de faire régresser ce gonflement gingival.

FELODIPINE

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effet indésirable</i>
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent	Maux de tête Vertiges, paresthésies
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquent Peu fréquent Rare	Bouffées congestives Hypotension Syncope
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent Rare Très rare	Nausées, douleurs abdominales Vomissements Hyperplasie gingivale, gingivite
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent Rare Très rare	Rash, prurit Urticaire Réactions de photosensibilité, vasculite leucocytoclastique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pollakisurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Peu fréquent Très rare	Œdème périphérique Fatigue Réactions d'hypersensibilité telles qu'angioedème, fièvre

METOPROLOL

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	<i>Fréquence</i>	<i>Effet indésirable</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Gain de poids
Affections psychiatriques	Peu fréquent Rare Très rare	Dépression, troubles de la concentration, somnolence ou insomnies, cauchemars Nervosité, anxiété Amnésie/diminution de la mémoire, confusion, hallucinations
Affections du système nerveux	Fréquent Peu fréquent Très rare	Vertiges, maux de tête Paresthésies Troubles gustatifs
Affections oculaires	Rare	Troubles visuels, sécheresse et/ou irritation des yeux, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent Peu fréquent Rare	Bradycardie, palpitations Détérioration des symptômes d'insuffisance cardiaque, bloc cardiaque du premier degré, douleurs précordiales Troubles de la conduction cardiaque, arythmies cardiaques
Affections vasculaires	Fréquent Très rare	Troubles orthostatiques (très rarement avec syncope), mains et pieds froids Gangrène chez des patients souffrant déjà de

		troubles vasculaires périphériques graves
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent Peu fréquent Rare	Dyspnée d'effort Bronchospasmes Rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent Peu fréquent Rare	Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation Vomissements Bouche sèche
Affections hépatobiliaires	Rare Très rare	Anomalies dans les tests de la fonction hépatique Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent Rare Très rare	Rash (urticaire psoriasiforme et lésions cutanées dystrophiques), transpiration accrue Perte de cheveux Réactions de photosensibilité, aggravation du psoriasis
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent Très rare	Crampes musculaires Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Peu fréquent	Fatigue Œdème

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure une hypotension, une insuffisance cardiaque, une bradycardie et une bradyarythmie, des troubles de la conduction cardiaque, une résistance vasculaire altérée et des bronchospasmes.

Traitement

Les soins devront être dispensés dans un service à même d'assurer les mesures d'accompagnement, la surveillance et la supervision appropriées.

Si cela se justifie, on procédera à un lavage gastrique et/ou on administrera du charbon actif.

De l'atropine, un stimulant adrénergique ou un stimulateur cardiaque seront utilisés pour traiter la bradycardie et les troubles de la conduction.

Une hypotension, une insuffisance cardiaque aiguë et un état de choc seront traités par une expansion volémique appropriée, l'injection de glucagon (suivie, si nécessaire, d'une perfusion intraveineuse de glucagon), l'administration par voie intraveineuse de stimulants adrénergiques tels que la dobutamine, auxquels on ajoutera des agonistes des récepteurs α_1 en présence d'une vasodilatation. L'administration intraveineuse de Ca^{2+} peut également être envisagée. Un bronchospasme peut généralement être corrigé au moyen de bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: bêtabloquants sélectifs et autres antihypertenseurs, code ATC: C07F B02.

Logimat associe un antagoniste du calcium - la fêlodipine - à un bêta-1 bloquant sélectif : le succinate de métoprolol.

Grâce à un procédé galénique spécial - micrograins de succinate de métoprolol enrobés d'un film régulateur et insérés dans un gel matriciel renfermant la fêlodipine - on obtient des comprimés à libération prolongée qui assurent pour les deux principes actifs une libération constante au cours de 24h, soit l'intervalle entre deux prises.

La phase d'absorption est ainsi prolongée, des concentrations plasmatiques régulières et efficaces sont assurées, tant pour la fêlodipine que pour le métoprolol.

Fêlodipine

La fêlodipine est un antagoniste du calcium à activité vasculaire prédominante, utilisé dans le traitement de l'hypertension: la pression artérielle s'abaisse suite à une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Grâce à sa haute sélectivité vis-à-vis du tissu musculaire lisse des artérioles, la fêlodipine n'exerce pas d'action directe sur la contractilité ni sur la conduction cardiaques.

Vu l'absence d'effets sur le muscle lisse veineux ou sur le contrôle vasomoteur adrénergique, la fêlodipine n'a pas été associée à de l'hypotension orthostatique. Elle possède en outre une faible activité diurétique (de type natriurétique), ce qui évite la rétention de fluide au cours du traitement. La fêlodipine est efficace quel que soit le degré d'hypertension.

Métoprolol

Le métoprolol est un bêtabloquant cardiosélectif. Il agit, au niveau du cœur, sur les récepteurs bêta1 à des doses inférieures à celles qui sont requises pour influencer les récepteurs bêta2 des vaisseaux périphériques et des bronches. Il n'a pas d'effet stabilisateur de membrane ni d'activité sympathicomimétique intrinsèque. Le métoprolol réduit ou inhibe l'effet cardiostimulant de l'adrénaline, il abaisse une tension artérielle trop élevée aussi bien en position debout qu'en position couchée.

Dans une étude, la thérapie antihypertensive par le métoprolol a été associée à une diminution de l'incidence de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires et coronariennes, à une réduction de la mortalité en cas d'infarctus du myocarde et une réduction de l'incidence des rechutes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'association fêlodipine-métoprolol ne modifie pas la cinétique des deux substances. Après la prise d'un comprimé à libération prolongée, la fêlodipine et le métoprolol sont complètement absorbés à partir du tractus gastro-intestinal. Cette absorption est indépendante de la prise de nourriture.

Grâce à la formulation à libération prolongée, la phase d'absorption est allongée, ce qui assure des concentrations plasmatiques régulières et efficaces pendant 24h.

Féلودipine

La disponibilité systémique de la féلودipine est voisine de 15% chez l'homme, elle est indépendante de la dose aux posologies thérapeutiques.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est de 99% environ. La demi-vie moyenne en phase terminale est de 25h. Il n'y a pas d'accumulation significative pendant un traitement à long terme.

La féلودipine est très largement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Tous les métabolites identifiés sont inactifs. A peu près 70% de la dose administrée sont excrétés sous forme métabolisée dans les urines. La fraction restante est excrétée dans les fèces. On retrouve dans l'urine moins de 0,5% de la dose sous forme inchangée.

Métoprolol

La disponibilité systémique du métoprolol est de 50% environ. Sa demi-vie d'élimination est de 3-5 heures. Le métoprolol subit un métabolisme oxydatif au niveau du foie, principalement par l'iso-enzyme CYP2D6: aucun des trois principaux métabolites ne possède d'effet pharmacologique cliniquement significatif. 5% de la dose administrée sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction (féلودipine)

Dans une étude sur la fertilité et sur la capacité générale de reproduction chez des rats traités par la féلودipine, un allongement de l'accouchement se traduisant par un travail difficile/une augmentation des décès fœtaux et des décès postnataux précoces a été observé dans les groupes traités à des doses intermédiaires et fortes. Ces effets ont été attribués à l'effet inhibiteur de la féلودipine à forte dose sur la contractilité utérine. Aucune perturbation de la fertilité n'a été observée lors de l'administration à des rats de doses situées dans l'intervalle thérapeutique.

Les études de reproduction chez les lapins ont montré une hypertrophie dose-dépendante et réversible des glandes mammaires chez les animaux parents et des anomalies digitales dose-dépendantes chez les fœtus. Les anomalies chez les fœtus ont été provoquées lors de l'administration de féلودipine au début du développement fœtal (avant le 15^{ème} jour de la gestation). Dans une étude de reproduction chez les singes, une position anormale de la (des) phalange(s) distale(s) a été notée.

Il n'y a eu aucune autre observation préclinique considérée comme préoccupante et les effets observés sur la reproduction sont considérés comme liés à l'action pharmacologique de la féلودipine, en cas d'administration à des animaux normotendus. La pertinence de ces observations pour les patients traités par la féلودipine n'est pas connue. Toutefois, aucun cas clinique de modifications des phalanges chez le fœtus/nouveau-né exposé à la féلودipine in utero n'a été rapporté, d'après les informations extraites des bases de données internes de sécurité d'emploi.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dioxyde de silicium, hypromellose, silicate d'aluminium et de sodium, lactose, cellulose microcristalline, huile de ricin polyoxyl 40 hydrogénée, gallate de propyle, hydroxypropylcellulose et stéaryl fumarate sodique.

Enrobage : hydroxypropylcellulose, hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), paraffine et éthylcellulose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°C-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Logimat 5 mg/47,5 mg: comprimés à libération prolongée à 5 mg de fêlodipine et 47,5 mg de succinate de métoprolol - plaquette thermoformée en PVC/PVDC de 28 comprimés.

Logimat 10 mg/95 mg : comprimés à libération prolongée à 10 mg de fêlodipine et 95 mg de succinate de métoprolol - plaquette thermoformée en PVC/PVDC de 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Logimat 5 mg/47,5 mg : BE259217

Logimat 10 mg/95 mg: BE270593

LU:

Logimat-5: 1995040186

- 0208996: 1*28 cpr.

Logimat-10: 2001026351

- 0209007: 1*28 cpr.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 22 août 1994

Date de dernier renouvellement: 18 septembre 2009.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2024