ANSM - Mis à jour le : 13/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LOGIMAX 5 mg/47,5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Félodipine dans une matrice gélifiée..... 5,00 mg

Succinate de métoprolol en microgranule..... 47,50 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé à libération prolongée contient 42 mg de lactose et 5 mg d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Le comprimé à libération prolongée est composé de granules de succinate de métoprolol, individuellement revêtu d'une membrane permettant la libération prolongée, associés à la félodipine dans un comprimé à matrice gélifiée.

Les taux de libération de la félodipine et du métoprolol sont constants pendant l'intervalle posologique de 24 heures.

Comprimé rose, rond, biconvexe, pelliculé et gravé A/FG sur une face, diamètre de 10 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de deuxième intention de l'hypertension artérielle, lorsque la monothérapie n'est pas efficace.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Un comprimé par jour. Si besoin, la dose peut être augmentée à 2 comprimés/jour.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucun ajustement de posologie n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de posologie n'est normalement nécessaire chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique en raison de la faible liaison du métoprolol aux protéines plasmatiques (5-

10%). En cas de signes d'insuffisance hépatique sévère (par exemple chez les patients opérés pour pose d'un shunt), les doses de Logimax 5 mg/47,5 mg ne doivent pas être augmentées.

Sujets âgés

Un comprimé/jour est normalement suffisant. Si besoin, la dose peut être augmentée à 2 comprimés/jour.

Population pédiatrique

Logimax 5 mg/47,5 mg, en raison du manque d'expérience, ne doit pas être utilisés dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être pris le matin, avalés en entier avec de l'eau et ils ne doivent être ni cassés, ni écrasés, ni mâchés. Les comprimés peuvent être administrés sans nourriture ou après un léger repas non riche en graisses et en glucides.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédents de réaction anaphylactique,
- asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives dans leurs formes sévères,
- grossesse,
- infarctus du myocarde en phase aiguë,
- angor instable,
- angor de Prinzmetal (formes sévères),
- blocs auriculo ventriculaires du second ou du troisième degré,
- patients souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée instable (œdème pulmonaire, hypoperfusion ou hypotension), et patients sous traitement inotrope continu ou intermittent, par l'intermédiaire d'un agoniste des récepteurs bêta,
- bradycardie sinusale cliniquement pertinente (45 à 50 contractions par minute),
- maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire – sauf si un pacemaker est placé de façon permanente),
- phéochromocytome non traité,

- choc cardiogénique,

- phénomène de Raynaud et troubles circulatoires artériels périphériques dans leurs formes sévères,

- sténose valvulaire cardiaque hémodynamiquement significative,

- trouble dynamique obstructif des voies d'écoulement cardiaque,

- hypotension,

- en cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne jamais interrompre brutalement le traitement chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

L'association félodipine/métoprolol peut, comme les autres anti-hypertenseurs, provoquer une hypotension. Ceci peut conduire à une ischémie myocardique chez les patients sensibles.

- Ce médicament est généralement déconseillé en association avec le bépridil, le diltiazem, le vérapamil et le dantrolène (en perfusion), ainsi que pendant l'allaitement.

- Les patients traités par Logimax ne doivent pas recevoir par voie intraveineuse d'antagonistes calciques de type vérapamil.

- Insuffisance hépatique sévère et sujets âgés (voir rubrique 4.2).

- En raison de la présence d'huile de ricin, risque de sensibilisation.

- Logimax ne doit pas être associé à des inhibiteurs/inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Une légère hypertrophie gingivale a été signalée chez des patients atteints d'une gingivite/parodontite prononcée. L'hypertrophie peut être évitée ou disparaître par une hygiène dentaire soignée.

Arrêt du traitement

Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement, en particulier chez les patients présentant une cardiopathie ischémique. La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines, en commençant en même temps, si nécessaire, le traitement substitutif.

Asthme et broncho-pneumopathies chroniques obstructives

Généralement, chez les patients asthmatiques, un traitement concomitant par un agoniste des récepteurs ?2 doit être administré (comprimé et/ou aérosol).

Les bêta-bloquants ne peuvent être administrés qu'en cas de formes légères en choisissant un ?1 sélectif à posologie initiale faible. Il est recommandé de faire pratiquer des épreuves fonctionnelles respiratoires avant la mise en route du traitement. Une fois le traitement par Logimax initié, une adaptation de la dose de l'agoniste des récepteurs ?2 (augmentation) peut être nécessaire. Le risque d'interaction de Logimax avec les agonistes des récepteurs ?2 reste cependant moins important qu'avec les formes de comprimés classiques d'inhibiteurs sélectifs

des récepteurs ?1.

En cas de crise survenant sous traitement, on pourra utiliser des bronchodilatateurs bêta-mimétiques.

Insuffisance cardiaque

Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque doivent être traités pour leur décompensation cardiaque avant et pendant le traitement par Logimax.

Chez l'insuffisant cardiaque contrôlé par le traitement et en cas de nécessité, le métoprolol sera administré à de très faibles doses progressivement croissantes et sous surveillance médicale stricte.

Bradycardie

Chez les patients qui développent une bradycardie, Logimax doit être administré à de plus faibles doses ou progressivement arrêté.

Si la fréquence s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Un trouble de la conduction cardiaque auriculo-ventriculaire préexistant à un degré modéré peut s'aggraver (conduisant éventuellement à un bloc auriculo-ventriculaire).

Etant donné leur effet dromotrope négatif, les bêta-bloquants doivent être administrés avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Angor de Prinzmetal

La prudence s'impose dans le traitement des patients souffrant d'Angor de Prinzmetal.

Les bêta-bloquants peuvent augmenter le nombre et la durée des crises chez les patients souffrant d'un angor de Prinzmetal. L'utilisation d'un bêta-bloquant cardiosélectif est possible, dans les formes mineures, à condition d'administrer conjointement un vasodilatateur.

Troubles circulatoires périphériques

Chez les patients souffrant de troubles artériels périphériques (maladie ou syndrome de Raynaud, artérites ou artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs), Logimax peut entraîner une aggravation de ces troubles. Dans ces situations, il convient de privilégier un bêta-bloquant cardiosélectif et doté d'un pouvoir agoniste partiel, que l'on administrera avec prudence.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Un traitement concomitant par un alpha-bloquant devra être mis en place chez les patients présentant un phéochromocytome.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, le respect absolu des contre-indications est impératif. On veillera à initier le traitement par une posologie faible et à assurer une surveillance étroite.

Insuffisance hépatique

En pratique, on surveillera le rythme cardiaque, de façon à diminuer les doses s'il apparaît une bradycardie excessive (50-55 batt/min. au repos).

Cirrhose : la biodisponibilité du métoprolol peut augmenter par diminution de la clairance.

Sujet diabétique

Pendant le traitement par Logimax, le risque d'interférer avec le métabolisme des glucides ou de masquer les signes d'une hypoglycémie (tachycardie, palpitations et sueurs) semble être moins important que lors du traitement avec les formes de comprimés classiques d'inhibiteurs sélectifs des récepteurs ?1 et beaucoup moins important qu'avec les ?-bloquants non sélectifs.

Prévenir le malade et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquants, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation de la tachycardie réflexe et une augmentation du risque d'hypotension. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.

Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :

- chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants.

- en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins. L'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.

- le risque anaphylactique devra être pris en compte.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'en masquer les signes cardiovasculaires.

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Excipients :

Ce médicament 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.

Ce médicament contient de l'hydroxystéarate de macrogolglycérol (huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40)) qui peut causer des maux d'estomac et la diarrhée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement ? sans sodium ?.

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

L’administration concomitante de substances susceptibles d’interagir avec le cytochrome P450 peut affecter les concentrations plasmatiques de la félodipine et du métoprolol.

Il n’y a pas d’interaction entre la félodipine et le métoprolol, chacune de ces molécules interférant avec des isoenzymes différents du cytochrome P450.

Interactions possibles liées à la félodipine

Associations déconseillées (par mesure de prudence)

+ Dantrolène (perfusion)

Chez l’animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l’administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV.

L’association d’un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l’association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

La félodipine est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

Interactions entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de félodipine

Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de félodipine,

+ Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, télithromycine, voriconazole)

Majoration des effets indésirables de l’antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d’hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l’inhibiteur enzymatique et après son arrêt.

+ Itraconazole

Risque majoré d’effets indésirables notamment d’œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l’antifongique azolé et après son arrêt.

+ Cimétidine

+ Certains flavonoïdes présents dans le jus de pamplemousse

Interactions entraînant une diminution de la concentration plasmatique de félodipine

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de félodipine.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)

Diminution des concentrations plasmatiques de l’antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l’antagoniste du calcium pendant le traitement par l’anticonvulsivant et après son arrêt.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques de l’antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l’antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Barbituriques

+ Efavirenz

+ Névirapine

+ Millepertuis « Saint John’s wort »

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Bêta-bloquants dans l’insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

Autres interactions avec la félodipine

+ Tacrolimus

La félodipine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus. Utilisés conjointement, la concentration sérique du tacrolimus devra être surveillée et un ajustement posologique du tacrolimus peut s’avérer nécessaire.

+ Ciclosporine

La félodipine n’affecte pas les concentrations plasmatiques de la ciclosporine

Interactions possibles liées au métoprolol

Le métoprolol est un substrat métabolique de l’isoenzyme 2D6 du cytochrome P450. Les médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques peuvent influencer les concentrations plasmatiques du métoprolol.

Les inhibiteurs du CYP2D6 comme les antiarythmiques (ex : quinidine, propafénone), les antihistaminiques (ex : dihydramine), les antagonistes des récepteurs à l’histamine H2, les antidépresseurs (paroxétine, fluoxétine, sertraline), les antipsychotiques, les inhibiteurs de la COX2 (ex : célécoxib), et les antifongiques (ex : terbinafine), peuvent entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du métoprolol.

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

+ Médicaments bradycardisants

De nombreux médicaments peuvent entraîner une bradycardie. C'est le cas notamment des antiarythmiques de classe I, des bêtabloquants, de certains antiarythmiques de classe III, de certains antagonistes du calcium, des digitaliques et des anticholinestérasiques.

Les patients traités à la fois par Logimax et un agent ganglioplégique, un autre ?-bloquant (par exemple en gouttes oculaires) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) doivent être étroitement surveillés.

En association avec les ?-bloquants, les digitaliques peuvent augmenter le temps de conduction auriculo-ventriculaire et induire une bradycardie.

Associations déconseillées

+ Bépridil, diltiazem et vérapamil

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et risque majoré de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointes) ainsi que de défaillance cardiaque (synergie d'effets avec le vérapamil).

Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

Chez les patients traités par Logimax, l'administration intraveineuse d'antagonistes calciques de type vérapamil ne doit pas être réalisée.

+ Fingolimod

Potentialisation des effets bradycardisants pouvant avoir des conséquences fatales. Les bêtabloquants sont d'autant plus à risque qu'ils empêchent les mécanismes de compensation adrénergiques.

Surveillance clinique et ECG continu pendant les 24 heures suivant la première dose.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Abiratérone

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par l'abiratérone.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par l'abiratérone.

+ Amiodarone, propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Anesthésiques volatils halogénés

Chez les patients traités par Logimax, l'administration d'anesthésiques en inhalation peut renforcer la dépression cardiaque.

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants. L'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-mimétiques.

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Antiarythmiques de classe I (sauf lidocaïne)

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

+ Antihypertenseurs centraux (clonidine, guanfacine, méthyldopa, moxonidine, rilménidine)

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Eviter l'arrêt brutal du traitement par l'antihypertenseur central.

Surveillance clinique.

+ Cinacalcet, darifénacine, duloxétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de métoprolol avec risque de surdosage, par diminution de son métabolisme hépatique par le cinacalcet, la darifénacine, ou la duloxétine.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du métoprolol pendant le traitement par cinacalcet, darifénacine, ou duloxétine.

+ Glinides, gliptines, insuline, sulfamides hypoglycémiants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie.

Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

Un ajustement des doses d'antidiabétiques oraux est nécessaire chez les patients traités par Logimax.

+ Lidocaïne (voie IV)

Augmentation des concentrations plasmatiques de lidocaïne avec possibilité d'effets indésirables neurologiques et cardiaques (diminution de la clairance hépatique de la lidocaïne).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement contrôle des concentrations plasmatiques de lidocaïne pendant l'association et après l'arrêt du bêtabloquant. Adaptation si besoin de la posologie de la lidocaïne.

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (sauf sultopride) (antiarythmiques de classe Ia (quinidiniques, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride, véralipride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV).

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Paroxétine

Risque de majoration des effets indésirables du métoprolol, avec notamment bradycardie excessive, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine.

Surveillance clinique accrue ; si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant la durée du traitement par la paroxétine et après son arrêt.

+ Terbinafine

Chez l'insuffisant cardiaque, risque d'augmentation des effets indésirables du métoprolol, par diminution de son métabolisme hépatique par la terbinafine.

Surveillance clinique. Si besoin, adaptation de la posologie du métoprolol pendant le traitement par la terbinafine.

Associations à prendre en compte

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et rétention hydrosodée avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pyrazolés).

+ Autres bradycardisants

Risque de bradycardie excessive (addition des effets).

+ Dipyridamole

Avec le dipyridamole par voie injectable : majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Neuroleptiques

Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Pilocarpine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).

+ Phénobarbital (et par extrapolation, primidone)

Diminution des concentrations plasmatiques du métoprolol avec réduction de ses effets cliniques (augmentation de son métabolisme hépatique).

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du bêtabloquant (augmentation de son métabolisme hépatique).

Autres interactions avec le métoprolol

+ Clonidine

Lors d'un traitement concomitant par clonidine, il faut veiller, lors de l'arrêt du traitement, à interrompre l'administration de Logimax plusieurs jours avant celui de la clonidine.

+ Indométacine

L'administration concomitante d'indométacine ou de tout autre médicament inhibiteur de la prostaglandine-synthétase peut diminuer l'effet antihypertenseur de Logimax.

Adrénaline

Les ?-bloquants cardiosélectifs interfèrent beaucoup moins avec le contrôle de la pression artérielle que les ?-bloquants non sélectifs lors de l'administration conjointe des ?-bloquants et de l'adrénaline

Liées à l'association

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon

Diminution de l'absorption de certains autres médicaments ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine),

Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Dérivés nitrés et apparentés (dinitrate d'isosorbide, isosorbide, linsidomine, molsidomine, nicorandil, trinitrine)

Majoration du risque d’hypotension, notamment orthostatique

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Logimax 5 mg/47,5 mg ne doit pas être pris pendant la grossesse.

Données concernant la félodipine :

Les études réalisées chez l’animal ont mis en évidence des effets tératogènes et foetotoxiques de la félodipine.

En clinique, il n’existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la félodipine lorsqu’elle est administrée pendant la grossesse.

Données concernant le métoprolol :

Les études chez l’animal n’ont pas mis en évidence d’effet tératogène. En l’absence d’effet tératogène chez l’animal, un effet malformatif dans l’espèce humaine n’est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l’espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l’animal au cours d’études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, aucun effet tératogène n’a été rapporté à ce jour et les résultats d’études prospectives contrôlées avec quelques bêta-bloquants n’ont pas fait état de malformations à la naissance.

Chez le nouveau-né de mère traitée, l’action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance et peut se traduire par une bradycardie, une détresse respiratoire, une hypoglycémie ; mais le plus souvent, cette rémanence est sans conséquence clinique.

Il peut néanmoins survenir, par réduction des réactions cardio-vasculaires de compensation, une défaillance cardiaque nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, tout en évitant les solutés de remplissage (risque d’OAP).

Allaitement

La félodipine ainsi que les bêta-bloquants sont excrétés dans le lait.

La survenue d’hypoglycémie et de bradycardie a été décrite pour certains bêta-bloquants. En conséquence, l’allaitement est déconseillé en cas de nécessité de traitement.

Fertilité

Il n’y a pas de données disponibles sur la fertilité masculine et féminine chez les patients (voir rubrique 5.3).

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

Les patients doivent savoir comment ils réagissent au Logimax avant de conduire des véhicules ou d’utiliser des machines en raison du risque de vertiges ou de sensation de fatigue pouvant se produire occasionnellement.

4.8. Effets indésirables

Logimax est bien toléré et les effets indésirables rapportés sont généralement réversibles et d’intensité légère.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec Logimax comprennent céphalées, œdèmes des chevilles, bouffées congestives (flush), sensations vertigineuses,

nausées et fatigue.

La plupart de ces effets peuvent s'expliquer par les propriétés vasodilatatrices de la félodipine. Ces réactions sont généralement dose-dépendantes et s'observent au début du traitement ou suite à une augmentation des doses. Lorsque ces réactions se produisent, elles sont souvent transitoires et s'atténuent au cours du temps.

Les événements indésirables suivants ont été signalés lors des essais cliniques et depuis la commercialisation de Logimax.

En raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

Les groupes de fréquences sont définis selon la convention suivante : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 et 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 et 1/100), rares (? 1/10 000 et 1/1000) et très rares (1/10 000).

Effets liés à la félodipine

Chez les coronariens, comme avec d'autres substances vaso-actives, la félodipine peut entraîner des douleurs dans la région thoracique (éventuellement des douleurs angineuses). Elles surviennent 15 à 20 minutes après la prise médicamenteuse. Elles demeurent extrêmement rares et imposent l'arrêt du traitement.

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.

Tableau 1 Félodipine

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affection du système nerveux	Fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses, paresthésie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées congestives (flush)
	Peu fréquent	Hypotension
	Rare	Syncope
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales
	Rare	Vomissements
	Très rare	Hypertrophie gingivale, gingivite
Affections hépatobiliaires	Très rare	Elévation des enzymes hépatiques, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash, prurit
	Rare	Urticaire
	Très rare	Réactions de photosensibilité, vasculite leucocytoclastique
Affections musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Rare	Arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Pollakiurie

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème périphérique
	Peu fréquent	Fatigue
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité, Exemples : angio?œdème, fièvre, œdème de Quincke

Effets liés au métoprolol :

Au plan biologique, on a pu observer dans de rares cas, l'apparition d'anticorps antinucléaires ne s'accompagnant qu'exceptionnellement de manifestations cliniques, à type de syndrome lupique et cédant à l'arrêt du traitement.

Exceptionnellement : fibrose rétro-péritonéale.

Tableau 2 Métoprolol

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Prise de poids, hypoglycémie
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Dépression, trouble de la concentration, cauchemar, somnolence ou insomnie
	Rare	Nervosité, anxiété
	Très rare	Amnésie/ atteinte de la mémoire, confusion, hallucinations
Affection du système nerveux	Fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
	Peu fréquent	Paresthésie
	Très rare	Troubles du goût
Affections oculaires	Rare	Troubles visuels, sécheresse et/ou irritation oculaire, conjonctivite
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Acouphènes
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardies, sévères le cas échéant, hypotension orthostatique, palpitations

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Peu fréquent	Aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque, bloc cardiaque du premier degré, douleurs précordiales, chute tensionnelle	
Rare	Troubles de la conduction cardiaque, arythmie cardiaque	
Affections vasculaires	Fréquent	Troubles posturaux (très rarement avec syncope), syndrome des mains et pieds froids
	Rare	Aggravation d'une claudication intermittente existante, syndrome de Raynaud
	Très rare	Gangrène chez les patients souffrant déjà de troubles circulatoires périphériques sévères, accidents vasculaires cérébraux
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Dyspnée d'effort
	Peu fréquent	Bronchospasme
	Rare	Rhinite
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, douleurs abdominales, diarrhée, constipation
	Peu fréquent	Vomissements
	Rare	Sécheresse de la bouche
	Très rare	Fibrose rétro-péritonéale
Affections hépatobiliaires	Rare	Anomalies dans les tests de la fonction hépatique
	Très rare	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash (sous forme d'urticaire psoriasiforme et de lésions cutanées dystrophiques), hypersudation, prurit, eczéma, lichénoïdes
	Rare	Perte de cheveux
	Très rare	Réaction de photosensibilité, aggravation du psoriasis

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Crampes musculaires
	Très rare	Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Impuissance/dysfonctionnement sexuel
	Très rare	Maladie de La Peyronie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

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 altération de la résistance vasculaire et un bronchospasme.

Traitement

Des soins doivent être apportés dans un établissement pouvant fournir des mesures de soutien appropriées, un suivi et une surveillance.

Si cela se justifie, un lavage gastrique et / ou du charbon activé peut être administré.

De l'atropine, des médicaments stimulants adrénergiques ou stimulants cardiaques pour traiter la bradycardie et les troubles de conduction peuvent être administrés.

L'hypotension, l'insuffisance cardiaque aiguë et le choc doivent être traités avec une augmentation suffisante du volume plasmatique, une injection de glucagon en bolus lent (si nécessaire, suivie d'une perfusion intraveineuse de glucagon), une administration de médicaments sympathomimétiques par voie intraveineuse tels que la dobutamine, avec des médicaments agonistes des ?1-récepteurs ajoutés en présence de la vasodilatation. Une utilisation intraveineuse de Ca^{2+} peut également être envisagée.

Le bronchospasme peut généralement être traités par des bronchodilatateurs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BETABLOQUANTS ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS /METOPROLOL ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS, code ATC : C07FB02

Les effets de la félodipine, antagoniste calcique sélectif (réduction des résistances périphériques) s'additionnent avec ceux du métoprolol, antagoniste sélectif des récepteurs ?1 (réduction du débit cardiaque).

La félodipine est un inhibiteur calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle inhibe à très faibles concentrations par une action au niveau du canal calcique lent, la pénétration intracellulaire du calcium de la cellule musculaire lisse.

Par ce mécanisme, elle joue un rôle électrophysiologique et mécanique (inhibition du couplage excitation-contraction) aboutissant à une diminution du tonus artériel. Cette diminution des résistances artériolaires provoque une vasodilatation et entraîne la baisse de la pression artérielle.

Cette vasodilatation artériolaire s'accompagne :

- d'une augmentation de la compliance artérielle et du diamètre artériel,
- d'une préservation, voire une augmentation des débits loco-régionaux (coronaire, rénal, cérébral),
- d'une action légèrement diurétique et natriurétique à court terme,
- d'une absence de rétention hydrosodée à long terme.

Contrairement à ce qui est observé en administration aiguë, le traitement chronique n'entraîne pas d'accélération de la fréquence cardiaque.

Le métoprolol est un antagoniste cardiosélectif des récepteurs bêta-adrénergiques. Il agit sur les récepteurs ?1 cardiaques à des doses plus faibles que celles nécessaires pour affecter les récepteurs ?2 essentiellement situés dans les vaisseaux périphériques et les bronches.

Le métoprolol n'a pas d'effet stabilisateur de membrane et ne présente pas de fonction agoniste partiel.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Félodipine

La biodisponibilité de la félodipine LP est d'environ 15% chez l'homme et est indépendante de la dose.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99% ; elle est liée essentiellement à la fraction albumine.

Biotransformation et élimination

La demi-vie d'élimination de la félodipine est de 25 heures. Il n'y a pas d'accumulation significative pendant un traitement au long cours. La félodipine est fortement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et tous les métabolites identifiés sont inactifs. Environ 70 % de la dose sont éliminés sous forme de métabolites urinaires ; la fraction restante est éliminée dans les fèces. Moins de 0,5% de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine.

Métoprolol

La biodisponibilité du métoprolol est d'environ 50%. La demi-vie d'élimination est de 3 à 5 heures. Le métoprolol est métabolisé par le foie en trois métabolites dont aucun n'a d'effet

pharmacologique. Environ 5% de la dose sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale.

L'association félodipine + métoprolol ne modifie pas la pharmacocinétique de chacun des composants.

La prise de nourriture n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques ou hémodynamiques.

Avec la forme LP, la phase d'absorption est prolongée, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques stables de félodipine et de métoprolol pendant 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice hydratée, hypromellose 6 cps, macrogol 6000, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), paraffine spéciale.

Composition de la matrice gélifiée :

Hypromellose 50 cps, hypromellose 10000 cps, silice d'aluminium, lactose anhydre, cellulose microcristalline, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40), gallate de propyl, hydroxypropylcellulose LF, stéaryl fumarate de sodium.

Composition des microgranules :

Ethylcellulose 10 cps, hyroxypropylcellulose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pour les plaquettes thermoformées en PVC/PVDC et les plaquettes thermoformées en aluminium :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour le flacon en PEHD : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 28 comprimés en flacon de PEHD avec cape en polyéthylène.
- 28 comprimés sous plaquette thermoformée en aluminium.
- 28, 30, 84, 90 et 91 comprimés sous plaquette thermoformée en PVC/PVDC.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA SPA
VIA MATTEO CIVITALI 1
20148 MILAN
ITALIE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 3400933788452 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium)
- 3400933788681 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 3400933788513 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC)
- 3400937144094 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC)
- 3400937144155 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC)
- 3400937144216 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC)
- 3400937144384 : 91 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.