

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Logimax 5mg / 50 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de felodipino y 47,5 mg (equivalente a 50 mg de metoprolol tartrato) de metoprolol succinato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 42 mg de lactosa anhidra y 5 mg de aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

El comprimido de liberación prolongada está formado por perlas de metoprolol succinato, cada una recubierta con una membrana, que determina la velocidad de liberación, contenidas junto al felodipino en la matriz de gel del comprimido. Las velocidades de liberación del felodipino y metoprolol son constantes durante el intervalo de administración de 24 horas.

El comprimido de Logimax es de color albaricoque, redondo, con un diámetro de 10 mm, biconvexo, con cubierta pelicular y con el grabado A/FG en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Se recomienda iniciar el tratamiento con un comprimido de Logimax al día. En caso necesario, la dosis puede doblarse a dos comprimidos de Logimax una vez al día.

Deberá evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Siempre que sea posible, deberá llevarse a cabo una reducción de la dosis y/u optar por una administración del medicamento cada dos días durante un periodo de 10-14 días. Durante este periodo de retirada, pacientes con insuficiencia cardiaca conocida deberán estar bajo estrecha vigilancia. El riesgo de eventos coronarios, muerte súbita incluida, se ve aumentado durante la retirada del tratamiento con Logimax u otros medicamentos que contienen betabloqueantes.

Debido a las propiedades de Logimax, el olvido de dosis aisladas no tiene consecuencias.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal alterada (ver Sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

Normalmente no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con cirrosis hepática debido a que metoprolol presenta una baja unión a proteínas (5-10%). En caso de signos de alteración grave de la función hepática (por ej. pacientes sometidos a una derivación portocava) no deben administrarse dosis superiores a Logimax (ver Sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Normalmente, un comprimido de Logimax, una vez al día es suficiente. Si fuese necesario la dosis puede incrementarse a dos comprimidos de Logimax una vez al día.

Población pediátrica

No se debe utilizar Logimax en pacientes pediátricos debido a la falta de experiencia clínica.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se administrarán por la mañana, debiendo ser tragados enteros, sin romperlos, triturarlos o masticarlos, con un poco de líquido. Los comprimidos pueden ser administrados sin comida o después de una comida ligera pobre en grasas e hidratos de carbono.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Embarazo (ver sección 4.6).
- Infarto agudo de miocardio.
- Angina de pecho inestable.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Síndrome del nodo sinusal enfermo (a menos que tenga implantado un marcapasos permanente).
- Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, inestable (edema pulmonar, hipoperfusión o hipotensión), y pacientes con terapia inotrópica continua o intermitente a través de agonistas de los receptores beta.
- Bradicardia sinusal clínicamente relevante.
- Shock cardiogénico.
- Trastorno arterial periférico grave.
- Trastorno obstructivo de la válvula cardiaca hemodinámicamente significativo.
- Trastorno cardíaco obstructivo dinámico del flujo de salida.

Logimax no debe ser administrado a pacientes con sospecha de infarto agudo de miocardio mientras la frecuencia cardiaca sea <45 latidos/minuto, el intervalo P-Q sea $>0,24$ o la presión arterial sistólica sea <100 mm Hg.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La combinación fija de felodipino y metoprolol, al igual que otros antihipertensivos, puede causar hipotensión, lo que puede dar lugar a isquemia miocárdica en pacientes susceptibles.

En general, cuando se trata a pacientes con asma, debe administrarse una terapia concomitante con beta2 agonistas (comprimidos y/o aerosol). Puede ser necesario aumentar la dosis del beta2 agonista al iniciar el tratamiento con Logimax. Sin embargo, el riesgo de interacción de Logimax con los receptores beta2 es menor que con las formulaciones en forma de comprimidos convencionales de beta1 antagonistas selectivos.

Durante el tratamiento con Logimax, el riesgo de interferencia con el metabolismo de hidratos de carbono o el enmascaramiento de una hipoglucemia es menor que durante el tratamiento con comprimidos convencionales de beta1 antagonistas selectivos y mucho menor que con antagonistas no selectivos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deberán recibir tratamiento para su descompensación antes y durante el tratamiento con Logimax.

Pueden agravarse trastornos moderados, pre-existentes de la conducción A-V (que podría conducir a un bloqueo A-V).

En pacientes que estén siendo tratados con Logimax, debe evitarse la administración de antagonistas del calcio del tipo de verapamilo por vía intravenosa.

Si el paciente desarrolla bradicardia, deberá administrarse dosis menores de Logimax o interrumpirse gradualmente el tratamiento.

Logimax puede empeorar los síntomas de trastornos arteriales periféricos.

Logimax no debe administrarse junto con inhibidores/inductores del CYP3A4, ver sección 4.5.

En caso de prescribir Logimax a un paciente con feocromocitoma, deberá administrarse un alfabloqueante de forma concomitante.

Antes de una intervención quirúrgica debe informarse al anestesista que el paciente está tomando Logimax. No se recomienda interrumpir el tratamiento con el betabloqueante en pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía.

En pacientes que estén siendo tratados con betabloqueantes, el shock anafiláctico puede adoptar una forma más grave. El tratamiento con adrenalina a dosis normales no siempre produce el efecto terapéutico esperado.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con angina por Prinzmetal.

Se ha notificado un aumento gingival leve en pacientes con pronunciada gingivitis/periodontitis. El aumento puede evitarse o revertirse con una cuidadosa higiene dental.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado polioxietileno.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Advertencia a los deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de sustancias que interfieren con el sistema del citocromo P-450 puede afectar a las concentraciones plasmáticas de felodipino y de metoprolol. No existe interacción entre felodipino y metoprolol, debido a que utilizan distintas isoenzimas del citocromo P450.

Posibles interacciones debidas a felodipino

El felodipino se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Interacciones que aumentan la concentración plasmática de felodipino

Se ha observado que los inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4 pueden producir un aumento de los niveles plasmáticos de felodipino por lo que debe evitarse la administración de inhibidores potentes de CYP3A4.

Ejemplos:

- Cimetidina
- Eritromicina
- Itraconazol
- Ketoconazol
- Anti VIH/inhibidores de la proteasa (p. ej. ritonavir)
- Flavonoides presentes en el zumo de pomelo

Interacciones que disminuyen la concentración plasmática de felodipino

Se ha observado que los inductores del sistema del citocromo P450 3A4 pueden reducir los niveles plasmáticos de felodipino por lo que debe evitarse la administración de inductores potentes del CYP3A4.

Ejemplos:

- Fenitoína
- Carbamazepina
- Rifampicina
- Barbitúricos
- Efavirenz
- Nevirapina
- Hypericum perforatum (hierba de San Juan)

Interacciones adicionales con felodipino

Tacrólimus: Felodipino puede aumentar la concentración plasmática de tacrólimus. Cuando se empleen de forma concomitante, debe realizarse un control de la concentración plasmática de tacrólimus y, si fuese necesario, deberá realizarse un ajuste de la dosis de tacrólimus.

Ciclosporina: Felodipino no afecta la concentración plasmática de ciclosporina.

Posibles interacciones debidas a metoprolol

Metoprolol es un sustrato metabólico de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. Los fármacos que actúan como inductores e inhibidores de enzimas pueden influir sobre el nivel plasmático de metoprolol. La administración concomitante de inhibidores de la CYP2D6, pueden aumentar los niveles plasmáticos de metoprolol, como por ejemplo: antiarrítmicos (quinidina, propafenona), antihistamínicos (dihidramina), antagonistas del receptor-H2 de la histamina, antidepresivos (paroxetina, fluoxetina, sertralina), antipsicóticos, inhibidores de la COX-2 (celecoxib) y antifúngicos (terbinafina). El alcohol y la hidralazina también pueden aumentar la concentración plasmática de metoprolol.

La rifampicina produce una disminución de la concentración plasmática de metoprolol.

Los pacientes bajo tratamiento concomitante con Logimax y agentes bloqueantes ganglionares simpáticos, otros betabloqueantes (p.ej. colirios), o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) deben estar bajo estrecha vigilancia.

En caso de tener que interrumpir el tratamiento concomitante con clonidina, deberá discontinuarse el tratamiento con Logimax unos días antes que la clonidina.

Deben controlarse los posibles efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos aumentados cuando se administra Logimax junto con antagonistas del calcio del tipo de verapamilo y diltiazem. Debe evitarse la administración intravenosa de los antagonistas del calcio del tipo de verapamilo.

Logimax puede potenciar el efecto inotrópico negativo y el efecto dromotrópico negativo de los agentes antiarrítmicos (del tipo de quinidina y amiodarona).

Los glucósidos digitálicos, en asociación con los betabloqueantes, pueden aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular e inducir bradicardia.

En pacientes que se encuentren bajo tratamiento con Logimax, los anestésicos por inhalación incrementan el efecto cardiodepresor.

El tratamiento concomitante con indometacina u otros inhibidores de la prostaglandin sintasa puede reducir el efecto antihipertensivo de Logimax.

En determinadas condiciones, cuando se administra adrenalina a pacientes tratados con betabloqueantes, los betabloqueantes cardioselectivos ejercen un efecto mucho menor sobre el control de la presión sanguínea que los betabloqueantes no selectivos.

Puede ser necesario ajustar la dosis de hipoglucemiante oral en pacientes tratados con Logimax.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Logimax no debe administrarse durante el embarazo.

Lactancia

Felodipino pasa a la leche materna. Sin embargo, cuando se administra a dosis terapéuticas a la madre lactante, no es probable que afecte al lactante.

Los betabloqueantes pueden causar efectos secundarios, como bradicardia, en el feto y en el recién nacido y lactante. Sin embargo, la cantidad de metoprolol ingerida a través de la leche materna resulta insignificante en relación con un posible efecto betabloqueante en el lactante, si la madre es tratada con metoprolol a las dosis terapéuticas habituales.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en pacientes (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben comprobar su reacción a Logimax antes de conducir vehículos o utilizar máquinas, debido a que ocasionalmente puede producir mareos o fatiga.

4.8 Reacciones adversas

Logimax es bien tolerado y las reacciones adversas han sido generalmente leves y reversibles.

Las reacciones adversas que se han observado durante los ensayos clínicos con Logimax incluyen cefaleas, hinchazón de tobillos, rubefacción, mareos, náuseas, y fatiga. La mayoría de estos efectos derivan de las propiedades vasodilatadoras del felodipino, son habitualmente dosis dependientes y aparecen al inicio del tratamiento o tras un aumento de la dosis. En caso de producirse dichas reacciones, son habitualmente transitorias y su intensidad disminuye con el tiempo.

Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han descrito las reacciones adversas a este medicamento que se detallan más abajo para cada uno de los principios activos.

Se han empleado las siguientes definiciones de frecuencia:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $>1/100, <1/10$

Poco frecuentes >1/1.000, <1/100
 Raras >1/10.000 y <1/1.000
 Muy raras <1/10.000

Felodipino		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea
	Poco frecuente	Mareos y parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuente	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Hipotensión
	Rara	Síncope
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Náuseas, dolor abdominal
	Rara	Vómitos
	Muy rara	Hiperplasia gingival, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Erupción cutánea y prurito
	Rara	Urticaria
	Muy rara	Reacciones de fotosensibilidad, vasculitis leucoclastica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara	Mialgia, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy rara	Polaquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Rara	Impotencia/disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema periférico
	Poco frecuente	Fatiga
	Muy rara	Reacciones hipersensibilidad por ej. angioedema, fiebre

Metoprolol		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas al medicamento
Trastornos de la sangre y del tejido linfático	Muy rara	Trombocitopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Depresión, disminución de la capacidad de concentración, somnolencia o insomnio, pesadillas
	Rara	Nerviosismo, ansiedad,
	Muy rara	Amnesia/alteración de la memoria, confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos, cefalea
	Poco frecuente	Parestesia

	Muy raro	Alteración del gusto
Trastornos oculares	Rara	Trastornos de la visión, sequedad y/o irritación ocular, conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Frecuente	Bradycardia, palpitaciones
	Poco frecuente	Deterioro de los síntomas de insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco de primer grado, dolor precordial
	Rara	Alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias cardíacas
Trastornos vasculares	Frecuente	Trastornos ortostáticos (ocasionalmente con síncope), manos y pies fríos
	Muy rara	Gangrena en pacientes con trastornos circulatorios periféricos graves preexistentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea de esfuerzo
	Poco frecuente	Broncoespasmo
	Rara	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento
	Poco frecuente	Vómitos
	Rara	Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares	Rara	Anomalías en las pruebas de función hepática
	Muy rara	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Erupción cutánea (en forma de urticaria psoriasiforme y lesiones cutáneas distróficas), aumento de la sudoración
	Rara	Alopecia
	Muy rara	Reacciones de fotosensibilidad, empeoramiento de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Calambres musculares
	Muy rara	Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Rara	Impotencia/disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga
	Poco frecuente	Edema

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas provocados por una sobredosis pueden incluir hipotensión, insuficiencia cardiaca, bradicardia sinusal y bradiarritmias, alteraciones en la conducción cardiaca, resistencia vascular alterada y broncoespasmos.

Tratamiento

Para el tratamiento se debe tener siempre acceso una instalación que pueda proporcionar las medidas de apoyo, monitorización y supervisión apropiadas.

Si fuese necesario, puede realizarse un lavado gástrico y/o administrar carbón activado.

Atropina, estimulantes adrenérgicos o marcapasos para tratar la bradicardia y trastornos de la conducción.

La hipotensión, insuficiencia cardiaca aguda, y shock deben ser tratados una reposición de la volemia adecuada, inyección de glucagón (seguido de una infusión intravenosa de glucagón, si fuese necesario), una administración intravenosa de fármacos adrenoestimulantes tales como dobutamina, con agonistas del receptor- α_1 añadidos en presencia de vasodilatación . Se puede considerar también el uso intravenoso de Ca^{2+} .

Generalmente, el broncoespasmo puede ser revertido con broncodilatadores.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes beta-bloqueantes, otras combinaciones. Agentes bet-bloqueantes y bloqueantes de los canales de sodio .Código ATC: C07F B02.

Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de cada uno de los componentes activos de Logimax 5/50 mg son complementarios. De este modo, la combinación entre felodipino (antagonista selectivo del calcio que reduce la resistencia vascular periférica) y metoprolol (betabloqueante adrenérgico beta1 selectivo que reduce el gasto cardíaco) da lugar a un mayor efecto antihipertensivo y a una tolerancia similar o mejor en comparación con las monoterapias respectivas, consiguiéndose, por lo tanto, un mejor balance entre eficacia y tolerabilidad.

La reducción de la presión sanguínea se mantiene constante y efectiva a lo largo del intervalo de administración de 24 horas.

La combinación de felodipino y metoprolol puede ser empleado también en pacientes hipertensos con angina de pecho concomitante, debido a la acción anti-isquémica de los componentes individuales.

Efectos farmacodinámicos

Propiedades del felodipino

Felodipino es un antagonista del calcio con una selectividad vascular que se ha desarrollado fundamentalmente para el tratamiento de la hipertensión. Felodipino disminuye la tensión arterial mediante reducción de las resistencias periféricas. Debido a su elevado grado de selectividad para la musculatura lisa arteriolar no tiene, a dosis terapéuticas, efectos directos sobre la contractilidad o la conducción cardíacas.

Felodipino no ocasiona hipotensión ortostática debido a que carece de efectos sobre la musculatura lisa venosa y sobre el control vasomotor adrenérgico.

Felodipino posee un ligero efecto natriurético/diurético y no produce retención de líquidos.

Felodipino es efectivo en todos los grados de hipertensión. Es bien tolerado en pacientes con patología cardíaca concomitante, como angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva.

Felodipino posee efectos antianginosos y anti-isquémicos debido a su favorable balance suministro/demanda de oxígeno.

Propiedades del metoprolol

Metoprolol es un beta1 bloqueante adrenérgico cardioselectivo, es decir, actúa sobre los receptores beta1 localizados en el corazón a dosis mucho menores que las necesarias para ser activo sobre los receptores beta2 situados principalmente en los vasos periféricos y en los bronquios.

Metoprolol tiene un insignificante efecto estabilizador de membrana y no muestra actividad agonista parcial. Inhibe o reduce el efecto cardioestimulante de las catecolaminas (que se liberan durante el esfuerzo físico o mental). Esto significa que metoprolol reduce el incremento habitual de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco, la contractibilidad cardíaca y la presión arterial producido por las catecolaminas.

Estos efectos tienen como resultado una reducción de la demanda total de oxígeno del miocardio, lo que constituye una parte importante de la acción anti-isquémica del fármaco.

Metoprolol reduce la presión sanguínea elevada tanto en bipedestación como en posición supina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

a) Características generales de los principios activos

Propiedades del felodipino

Absorción y distribución

La biodisponibilidad sistémica del felodipino es de aproximadamente un 15% y es independiente de la dosis dentro del rango de dosis terapéuticas. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 99% aproximadamente, uniéndose predominantemente a la fracción de albúmina.

Los comprimidos de liberación prolongada alargan la fase de absorción de felodipino, dando lugar a concentraciones plasmáticas constantes a lo largo de un intervalo terapéutico de 24 horas.

Metabolismo y eliminación

Felodipino se metaboliza intensamente en el hígado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y todos los metabolitos identificados son inactivos. Felodipino es un fármaco con un índice de aclaramiento alto con un aclaramiento de la sangre de 1200 ml/min. No existe acumulación significativa durante el tratamiento a largo plazo. Aproximadamente el 70% de una dosis administrada es excretada como metabolitos en la orina; la fracción restante se excreta en las heces. Menos del 0,5% de la dosis aparece inalterada en la orina.

Poblaciones especiales

Los ancianos y pacientes con insuficiencia hepática tienen concentraciones plasmáticas medias de felodipino más altas que pacientes más jóvenes. En pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos sometidos a hemodiálisis, la cinética de felodipino no varía.

Propiedades del metoprolol

Absorción y distribución

La biodisponibilidad de la formulación en forma de comprimidos de liberación prolongada se reduce aproximadamente un 20-30% en comparación con los comprimidos convencionales. Se ha demostrado que esto no es significativo en cuanto a la eficacia clínica, debido a que el área bajo la curva de efecto (AUEC) para la frecuencia cardíaca es igual que para los comprimidos convencionales. La unión del metoprolol a proteínas plasmáticas es baja, aproximadamente 5-10%.

La semivida de eliminación media de metoprolol es de 3,5 horas. Por lo tanto, se consigue una concentración plasmática estable durante un intervalo de administración de 24 horas. La velocidad de liberación es independiente de los factores fisiológicos tales como pH, comida y peristaltismo.

Metabolismo y eliminación

Metoprolol sufre un metabolismo oxidativo en el hígado llevado a cabo principalmente por la isoenzima CYP2D6. Se han identificado tres metabolitos principales, aunque ninguno de ellos posee un efecto betabloqueante clínicamente importante.

En general, más del 95% de una dosis oral puede aparecer en orina. Aproximadamente el 5% de la dosis administrada se excreta en forma inalterada por la orina, llegando este valor hasta el 30% en casos aislados. La vida media de eliminación de metoprolol en plasma es, por término medio, de unas 3,5 horas (valores extremos: 1 y 9 horas). La velocidad de aclaramiento total es aproximadamente 1000 ml/minuto.

Poblaciones especiales

Los ancianos no muestran cambios significativos en la farmacocinética de metoprolol en comparación con los jóvenes. El deterioro de la función renal no afecta a la biodisponibilidad sistémica de metoprolol o a su tasa de eliminación. No obstante, la excreción de los metabolitos se ve reducida. Se ha observado una acumulación significativa de metabolitos en pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 5 ml/minuto. Sin embargo, esta acumulación de metabolitos no aumenta el betabloqueo.

La farmacocinética de metoprolol está mínimamente afectada por la disminución de la función hepática. No obstante, en pacientes con cirrosis hepática grave o con derivación portocava puede aumentar la biodisponibilidad de metoprolol y reducirse su aclaramiento total. Los pacientes con derivación portocava tienen un aclaramiento total de aproximadamente 0,3 litros/minuto y valores del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) hasta 6 veces superiores a los sujetos sanos (ver también Sección 4.2).

b) Características de la asociación

La asociación de felodipino y metoprolol no modifica la farmacocinética de ninguno de los dos componentes. Tanto el felodipino como el metoprolol se absorben completamente en el tracto gastrointestinal tras la administración de los comprimidos de Logimax 5/50 mg. La absorción es, además, independiente de la ingesta de alimentos de bajo contenido en grasas.

Con los comprimidos de liberación prolongada se alarga la fase de absorción, dando lugar a unas concentraciones plasmáticas constantes y efectivas de felodipino y de metoprolol a lo largo de 24 horas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de fertilidad y reproducción general realizado con felodipino en ratas, se observó un aumento de la duración del parto resultando en partos difíciles/aumento de muertes fetales y postnatales tempranas, especialmente en los grupos de dosis medias y altas.

Estudios de reproducción en conejos pusieron de manifiesto la aparición de un aumento reversible, dosis-dependiente del tamaño de las glándulas mamarias de los animales adultos y anomalías en los dedos en los fetos.

Las anomalías detectadas en los fetos fueron inducidas cuando se administró felodipino en estadios tempranos del desarrollo fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etilcelulosa
Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa
Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina (E460)
Aceite de ricino hidrogenado polioxietileno
Parafina
Polietilenglicol
Galato de propilo
Dióxido de silicio
Silicato de aluminio y sodio
Estearil fumarato de sodio
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo-marrón (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC de 30 comprimidos de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milan
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 60.612

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/1996

Fecha de la última renovación: 31/Mayo/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2021