МИНЗДРАВ РОССИИ
П N016261/01-251013
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Логимакс®

Регистрационный номер: П N016261/01

Торговое наименование: Логимакс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: метопролол + фелодипин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой

Состав

1 таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

действующие вещества: метопролола сукцинат 47,5 мг в пересчете на метопролола тартрат 50 мг; фелодипин 5 мг

вспомогательные вещества: гипромеллоза 150 мг, натрия алюмосиликат 70,5 мг, лактоза безводная 42 мг, гипролоза 17,2 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат 5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 4,5 мг, натрия стеарилфумарат 3,7 мг, пропилгаллат 0,06 мг, кремния диоксид 12 мг, этилцеллюлоза 13 мг; *в составе плёночной оболочки таблетки:* гипромеллоза 9,3 мг, макрогол 6000 2,3 мг, парафин 0,2 мг, титана диоксид (Е171) 1,4 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,13 мг, краситель железа оксид красный (Е172) 0,03 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, светло-оранжевого цвета; на одной стороне гравировка A

FG

Фармакотерапевтическая группа

гипотензивное комбинированное средство (бета-адреноблокатор + блокатор «медленных» кальциевых каналов)

Код АТХ: C07FB02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Логимакс® – комбинированное средство, которое оказывает гипотензивное и антиангинальное действие.

Взаимодополняющий механизм действия селективного бета$_1$-адреноблокатора метопролола (снижение сердечного выброса) и вазоселективного блокатора «медленных» кальциевых каналов (БМКК) фелодипина (снижение общего периферического сосудистого сопротивления) приводит к более выраженному антигипертензивному эффекту и лучшей переносимости в сравнении с показателями, которые могут быть получены при монотерапии метопрололом и фелодипином. Гипотензивное действие препарата Логимакс® сохраняется в течение суток.

Метопролол

Метопролол – кардиоселективный антагонист бета$_1$-адренорецепторов, не влияет в терапевтических дозах на бета$_2$-адренорецепторы, локализованные, главным образом, в периферических сосудах и бронхах. Оказывает незначительное мембраностабилизирующее действие и не обладает внутренней симпатомиметической активностью.

Бета-адреноблокаторы обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектом. Метопролол уменьшает стимулирующий эффект катехоламинов на миокард и способствует урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению сердечного выброса и артериального давления (АД). В состоянии стресса при повышенной секреции адреналина не препятствует нормальной физиологической вазодилатации. В терапевтических дозах метопролол в меньшей степени оказывает влияние на мускулатуру бронхов, чем неселективные бета-адреноблокаторы. В меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы влияет на секрецию инсулина и метаболизм углеводов, в связи с чем, может назначаться пациентам с сахарным диабетом. Метопролол оказывает меньший эффект на такие сердечно-сосудистые реакции при гипогликемии, как например, тахикардия. При терапии метопрололом концентрация глюкозы в плазме крови восстанавливается до нормального значения быстрее, чем при терапии неселективными бета-адреноблокаторами.

Метопролол снижает повышенное АД как в положении «стоя», так и «лежа», а также при физической нагрузке. В начале терапии вызывает увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Однако при длительном лечении отмечается снижение АД вследствие снижения ОПСС при неизмененном сердечном выбросе. У пациентов с

артериальной гипертензией метопролол снижает смертность от сердечно-сосудистых причин. На фоне приёма не отмечено изменений показателей водно-электролитного баланса крови.

Фелодипин

Фелодипин – производное дигидропиридина, является селективным БМКК и предназначен для лечения артериальной гипертензии и стабильной стенокардии.

Фелодипин представляет собой рацемическую смесь.

Проводимость и сократительная способность гладкой мускулатуры сосудов подавляется путем воздействия на кальциевые каналы клеточных мембран.

Благодаря высокой селективности в отношении гладкой мускулатуры артериол, фелодипин в терапевтических дозах не оказывает негативного инотропного эффекта на сократимость или проводимость миокарда. Фелодипин расслабляет гладкую мускулатуру дыхательных путей и оказывает незначительное воздействие на моторику желудочно-кишечного тракта. При длительном применении не оказывает клинически значимого эффекта на концентрацию липидов в крови. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении фелодипина в течение 6 месяцев не отмечено клинически значимого влияния на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Фелодипин можно также назначать пациентам с дисфункцией левого желудочка, получающим стандартную терапию, и пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, подагрой или дислипидемией.

Антигипертензивный эффект: снижение АД при приёме фелодипина обусловлено уменьшением ОПСС.

Фелодипин эффективно снижает АД у пациентов с артериальной гипертензией как в положении «лёжа», так и «сидя», «стоя», в покое и при физической нагрузке. Поскольку фелодипин не оказывает влияния на гладкую мускулатуру вен или адренергического действия, то развития ортостатической гипотензии не происходит. В начале лечения, в результате снижения АД на фоне приёма фелодипина, может наблюдаться временное рефлекторное увеличение ЧСС и сердечного выброса, которое нивелируется при комбинировании с бета-адреноблокаторами. Действие фелодипина на АД и ОПСС коррелирует с плазменной концентрацией фелодипина. После достижения стабильной равновесной концентрации фелодипина в плазме крови антигипертензивный эффект сохраняется на всем протяжении междозового интервала не менее 24 часов.

Лечение фелодипином приводит к регрессии гипертрофии левого желудочка.

Фелодипин снижает сосудистое сопротивление в почках, обладает натрийуретическим и диуретическим эффектом и не обладает калийуретическим эффектом (за счет снижения скорости канальцевой реабсорбции ионов натрия и воды). Фелодипин не оказывает влияния на скорость клубочковой фильтрации и экскрецию альбумина.

Фармакокинетика

Метопролол

После приема внутрь метопролол полностью всасывается в кишечнике. Системная биодоступность метопролола в таблетках с пролонгированным высвобождением Беталок® ЗОК составляет 30-40%. Подвергается метаболизму в печени главным образом под действием изофермента CYP2D6 с образованием 3-х основных метаболитов, не обладающих фармакологической активностью и не имеющих клинического значения. Метопролол выводится через почки. Период полувыведения составляет в среднем 3,5 часа. Около 5% от принятой дозы выводится в неизмененном виде, остальная часть принятой дозы – в виде метаболитов. Связь с белками плазмы крови низкая, примерно 5-10%.

Фелодипин

Показатель системной биодоступности фелодипина составляет около 15% и не зависит от приёма пищи. Приём пищи влияет на скорость абсорбции фелодипина, приводя к увеличению скорости достижения максимальной концентрации (Cmax) в плазме крови приблизительно на 65%. Cmax в плазме крови достигается через 3-5 часов после приёма препарата внутрь. Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 99%. Объем распределения в равновесном состоянии приблизительно 10 л/кг. Период полувыведения (T1/2) фелодипина в конечной фазе около 25 часов, равновесная концентрация достигается через 5 дней. Не кумулирует. Общий плазменный клиренс составляет в среднем 1200 мл/мин. У пациентов с нарушением функции печени и пациентов пожилого возраста концентрация фелодипина в плазме крови увеличивается. Вместе с тем, возраст лишь частично объясняет индивидуальные изменения плазменной концентрации фелодипина. Метаболизируется в печени под действием изофермента CYP3A4, все метаболиты фармакологически неактивны. Около 70% от принятой дозы выводится в виде метаболитов почками, остальная часть – через кишечник. Менее 0,5% выводится почками в неизмененном виде. При нарушении функции почек плазменная концентрация фелодипина не изменяется, но наблюдается кумуляция неактивных метаболитов. Фелодипин не выводится при гемодиализе.

Метопролол + Фелодипин

Приём препарата Логимакс® не приводит к изменению биодоступности активных компонентов по сравнению с раздельным одновременным приёмом метопролола и фелодипина. Показатели абсорбции не зависят от приема пищи.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (может применяться в случаях, когда лечение бета-адреноблокаторами или БМКК производными дигидропиридинового ряда, применяемыми в монотерапии, не оказывают клинически значимого эффекта).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к метопрололу, фелодипину или другим компонентам препарата, а также другим производным дигидропиридина или другим бета-адреноблокаторам

Нестабильная стенокардия

Атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени (за исключением пациентов с постоянным электрокардиостимулятором)

Гемодинамически значимый стеноз клапанов сердца (аортальный стеноз, митральный стеноз)

Динамический стеноз выносящего тракта сердца (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)

Острый инфаркт миокарда и подозрение на развитие инфаркта миокарда

Беременность

Острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая внутривенного введения инотропных препаратов

Брадикардия или выраженная артериальная гипотензия с наличием клинических симптомов (ЧСС менее 45 уд./мин. и систолическое АД менее 100 мм рт. ст.)

Синдром слабости синусового узла (за исключением пациентов с постоянным электрокардиостимулятором)

Кардиогенный шок

Выраженные нарушения периферического кровообращения (при угрозе развития гангрены)

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов)

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу)

Период грудного вскармливания

С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.), нарушение функции печени, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, хроническая сердечная недостаточность (I-II функциональный класс по классификации NYHA), бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), стенокардия Принцметала, одновременное применение с сердечными гликозидами, AV блокада I степени, феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), тиреотоксикоз, псориаз, пожилой возраст, депрессия (в т.ч. в анамнезе), облитерирующие заболевания периферических артерий (перемежающаяся хромота), синдром Рейно, сахарный диабет, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Логимакс® не должен назначаться при беременности.

Метопролол может применяться при беременности и в период лактации только в случае крайней необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребёнка. Бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию у плода, новорожденных и у детей, находящихся на грудном вскармливании. Это следует учитывать при решении вопроса о назначении препарата в течение последнего триместра беременности и непосредственно перед родами.

В настоящее время нет достаточных данных о применении фелодипина у беременных. Основываясь на данных, полученных на животных, о нарушении развития плода, фелодипин не должен назначаться при беременности. БМКК могут ослаблять сокращения матки при преждевременных родах, вместе с тем недостаточно данных, подтверждающих увеличение длительности физиологических родов. Возможен риск развития гипоксии плода при наличии у матери артериальной гипотензии и уменьшении перфузии в матке за счет перераспределения кровотока и периферической вазодилатации.

Грудное вскармливание

Метопролол и фелодипин выделяются в грудное молоко. При необходимости применения препарата Логимакс® в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, принимать утром, запивая водой. Таблетку не делить, не дробить и не разжевывать. Таблетки можно применять натощак или с небольшим количеством пищи с низким содержанием жиров и углеводов.

Доза препарата Логимакс® подбирается индивидуально. При выборе начальной дозы рекомендуется учитывать эффект ранее принимаемых доз бета-адреноблокаторов или БМКК. Обычная начальная доза: по 1 таблетке препарата Логимакс® 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в один приём 1 раз в день.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию препарата в плазме крови. Нет необходимости корректировать дозу препарата для пациентов с нарушением функции почек, однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Обычно нет необходимости корректировать дозу препарата для пациентов с циррозом печени, так как метопролол связывается с белками крови лишь в незначительной степени (5–10%). При наличии симптомов выраженного нарушения функции печени (например, пациенты, перенесшие операции по портокавальному шунтированию) не следует принимать более 1 таблетки препарата Логимакс® в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Обычно достаточно 1 таблетки препарата Логимакс® 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток 1 раз в день.

Дети

Опыт применения препарата у детей до 18 лет отсутствует.

Побочное действие

К наиболее часто встречаемым побочным реакциям при приёме препарата Логимакс® относятся головная боль (11%), отек лодыжек, покраснение кожи лица, головокружение,

тошнота и повышенная утомляемость. Данные побочные явления могут наблюдаться в начале лечения или при увеличении дозы, обычно проходят самостоятельно. Большинство данных эффектов объясняется вазодилатирующими свойствами фелодипина.

Ниже перечислены побочные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении метопролола и фелодипина по отдельности. Частота развития побочных реакций приведена с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000).

Таблица 1. Побочные реакции метопролола

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная лекарственная реакция**
Со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Тромбоцитопения
Со стороны обмена веществ и питания	Нечасто	Увеличение массы тела
Со стороны психики	Нечасто	Депрессия, снижение способности к концентрации внимания, «кошмарные» сновидения, нарушение сна
	Редко	Возбудимость, чувство тревоги
	Очень редко	Амнезия/нарушение памяти, спутанность сознания, галлюцинации
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Парестезия
	Очень редко	Нарушение вкусовых ощущений
Со стороны органа зрения	Редко	Нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит
Со стороны органа слуха	Очень редко	Звон в ушах
Со стороны сердца	Часто	Брадикардия, ощущение сердцебиения
	Нечасто	Обратимое усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени, боль в груди
	Редко	Нарушение проводимости, аритмии

Со стороны сосудов	Часто	Ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей
	Очень редко	Гангрена у пациентов с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения
Со стороны дыхательной системы	Часто	Одышка
	Нечасто	Бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или бронхообструктивным синдромом
	Редко	Ринит
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, боль в животе, диарея, запор
	Нечасто	Рвота
	Редко	Сухость слизистой оболочки полости рта
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
	Очень редко	Гепатит
Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение
	Редко	Выпадение волос
	Очень редко	Фотосенсибилизация, обострение течения псориаза
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Спазм мышц
	Очень редко	Артралгия
Со стороны половых органов и молочной железы	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
Общие расстройства	Очень часто	Повышенная утомляемость
	Нечасто	Периферические отеки
	Редко	Реакции повышенной чувствительности

Таблица 2. Побочные реакции фелодипина

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная лекарственная реакция**
Со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия

Со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия, ощущение сердцебиения
Со стороны сосудов	Часто	Покраснение кожи лица, сопровождающееся ощущением жара, отек лодыжек
	Нечасто	Выраженное снижение АД, сопровождающееся тахикардией, которая у предрасположенных пациентов может вызывать обострение течения стенокардии
	Редко	Обморок
	Очень редко	Экстрасистолия
Со стороны эндокринной системы	Очень редко	Гипергликемия
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Тошнота, боль в животе
	Редко	Рвота
	Очень редко	Гиперплазия слизистой оболочки языка и десен, гингивит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови
Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Экзантема, кожный зуд
	Редко	Крапивница
	Очень редко	Фотосенсибилизация, лейкоцитокластический васкулит
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Редко	Артралгия, миалгия
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Частое мочеиспускание
Со стороны половых органов и молочной железы	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
Общие расстройства	Очень часто	Периферические отеки
	Нечасто	Повышенная утомляемость
	Очень редко	Реакции повышенной чувствительности, например, ангионевротический отек в виде

		отека губ или языка, лихорадка

Имеются отдельные сообщения о нарушении сна, однако связь с приемом фелодипина не установлена.

Передозировка

Симптомы

При передозировке могут отмечаться выраженное снижение АД, острая сердечная недостаточность, брадикардия, брадиаритмия, нарушение внутрисердечной проводимости, нарушение сосудистого тонуса и бронхоспазм.

Лечение

Лечение должно проводиться в медицинском учреждении, располагающем оборудованием и условиями для поддержания жизнедеятельности и мониторинга состояния пациента.

С учетом клинической ситуации может быть выполнено промывание желудка и/или назначен активированный уголь. При брадикардии и нарушении проводимости применяют атропин и адреномиметики, при необходимости – устанавливают электрокардиостимулятор.

При выраженном снижении АД, острой сердечной недостаточности и шоке следует проводить терапию, направленную на увеличение объема циркулирующей плазмы крови; применять глюкагон в виде инъекции (затем, при необходимости, вводить глюкагон в виде внутривенной инфузии); внутривенно вводить адреномиметики (такие как добутамин) совместно с α_1-адреномиметиками в случае вазодилатации. Также возможно внутривенное введение препаратов, содержащих ионы кальция.

Для купирования бронхоспазма следует применять бронходилататоры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместный прием со средствами, взаимодействующими с системой ферментов цитохрома Р450, может повлиять на концентрацию метопролола и фелодипина в плазме крови. Не отмечается взаимодействия между метопрололом и фелодипином, поскольку они метаболизируются с помощью различных изоферментов системы цитохрома Р450.

Взаимодействия с метопрололом

Метопролол является субстратом для изофермента CYP2D6. Лекарственные средства, ингибирующие изофермент CYP2D6, такие как хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин, могут изменять

концентрацию метопролола в плазме крови. Может потребоваться снижение дозы препарата Логимакс® при сочетанном применении с данными лекарственными средствами.

Хинидин: хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с «быстрым» гидроксилированием (в Швеции примерно 90% населения), вызывая, главным образом, значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление бета-адреноблокады. Считается, что подобное взаимодействие характерно и для других бета-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует цитохром P4502D6.

Пропафенон: при применении пропафенона у 4-х пациентов, получавших лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2-5 раз, при этом у 2-х пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Данное взаимодействие было подтверждено в ходе исследования у 8-ми добровольцев. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством системы цитохрома P4502D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами бета-адреноблокатора, совместное применение препарата Логимакс® и пропафенона не представляется целесообразным.

Дифенгидрамин: дифенгидрамин уменьшает клиренс метопролола до альфа-гидроксиметопролола в 2,5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Антиаритмические средства I класса: антиаритмические средства I класса и бета-адреноблокаторы при одновременном применении могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, что ведет к серьёзным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с дисфункцией левого желудочка. Также следует избегать применения подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением AV проводимости. Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

Производные барбитуровой кислоты: барбитураты (исследование проводилось с фенобарбиталом) незначительно усиливают метаболизм метопролола, вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): НПВП ослабляют антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие наиболее изучено для индометацина. Не отмечено указанного взаимодействия для сулиндака. В исследованиях с диклофенаком данной реакции не отмечалось.

Фенилпропаноламин: фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение диастолического АД до патологических значений у здоровых

добровольцев. Пропранолол в основном препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако бета-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Эпинефрин: сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные бета-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин. Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных бета-адреноблокаторов.

Амиодарон: совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный период полувыведения амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Рифампицин: рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола.

Клонидин: повышение АД при резкой отмене клонидина может быть более выраженным при совместном приёме с бета-адреноблокаторами. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приёма бета-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Верапамил и дилтиазем: при применении бета-адреноблокаторов совместно с БМКК типа верапамила и дилтиазема может отмечаться усиление отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. Не следует вводить внутривенно БМКК типа верапамила.

Сердечные гликозиды: в сочетании с бета-адреноблокаторами могут нарушать AV проводимость и вызывать брадикардию.

Концентрация метопролола в плазме крови может повышаться при сочетанном применении с циметидином, гидралазином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, такими как пароксетин, флуоксетин и сертралин. Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие бета-адреноблокаторы (в форме глазных капель) или ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема бета-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное

действие. На фоне приёма бета-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Взаимодействия с фелодипином

Фелодипин является субстратом для изофермента CYP3A4. Препараты, индуцирующие или ингибирующие изофермент CYP3A4, оказывают значительное влияние на концентрацию фелодипина в плазме крови.

Препараты, индуцирующие систему цитохрома P450: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и рифампицин, а также препараты зверобоя продырявленного усиливают метаболизм фелодипина за счёт индукции системы цитохрома P450. Совместное применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и рифампицина приводит к снижению значений площади под кривой «концентрация – время» (AUC) на 93% и Cmax фелодипина на 82%. Следует избегать совместного применения с индукторами изофермента CYP3A4.

Препараты, ингибирующие систему цитохрома P450: противогрибковые средства азолового ряда (итраконазол, кетоконазол), макролидные антибиотики (например, эритромицин, кларитромицин) и ингибиторы ВИЧ-протеазы являются ингибиторами изофермента CYP3A4. При совместном применении итраконазола Cmax фелодипина увеличивается в 8 раз, AUC - в 6 раз. При совместном применении эритромицина Cmax и AUC фелодипина увеличиваются приблизительно в 2,5 раза. Следует избегать совместного применения фелодипина и ингибиторов изофермента CYP3A4.

Сок грейпфрута ингибирует ферментную систему изофермента CYP3A4. Применение фелодипина с грейпфрутовым соком увеличивает Cmax и AUC фелодипина приблизительно в 2 раза. Следует избегать совместного применения.

Такролимус: фелодипин может вызывать увеличение концентрации такролимуса в плазме крови. При совместном применении рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в сыворотке крови, может потребоваться коррекция дозы такролимуса.

Циклоспорин: при совместном применении циклоспорина и фелодипина Cmax фелодипина увеличивается на 150%, AUC увеличивается на 60%. Однако, воздействие фелодипина на фармакокинетические показатели циклоспорина минимально.

Циметидин: совместное применение циметидина и фелодипина приводит к увеличению Cmax и AUC фелодипина на 55%.

Особые указания

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с сердечными гликозидами. Логимакс® может усиливать симптомы нарушения периферического кровообращения, например, «перемежающуюся» хромоту. Требуется особая осторожность при следующих состояниях: тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), нарушение функции печени, артериальная гипотензия, которая у предрасположенных пациентов может вызывать ишемию миокарда, метаболический ацидоз.

Не рекомендуется начинать лечение препаратом Логимакс® у пациентов, ранее не получавших антигипертензивную терапию.

Не рекомендуется назначать препарат пациентам со скрытой или выявленной сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями без соответствующей терапии.

Препарат Логимакс® не следует применять для купирования гипертонических кризов.

Препарат Логимакс® не следует применять у пациентов с гемодинамически значимым стенозом клапанов сердца (аортальный стеноз, митральный стеноз) и динамическим стенозом выносящего тракта сердца (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение препарата Логимакс® может оказывать влияние на углеводный обмен или маскировать гипогликемию, вместе с тем, при применении препарата Логимакс® риск воздействия на углеводный обмен меньше, чем при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

В отдельных случаях, имеющиеся нарушения AV проводимости могут усиливаться, приводя к AV блокаде.

Пациентам, принимающим Логимакс®, не следует вводить внутривенно БМКК типа верапамила.

У пациентов со стенокардией Принцметала частота и тяжесть приступов стенокардии может увеличиваться вследствие спазма коронарных сосудов, вызванного стимуляцией альфа-адренорецепторов. В связи с этим, не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы данной группе пациентов. Следует применять с осторожностью селективные бета$_1$-адреноблокаторы.

У пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ необходимо осуществлять сопутствующую терапию бета$_2$-адреномиметиками. В случае, когда пациент начинает принимать Логимакс®, может потребоваться увеличение дозы бета$_2$-адреномиметиков.

На фоне приема бета-адреноблокаторов анафилактический шок может принимать более тяжелую форму. Применение эпинефрина (адреналина) в обычно применяемой дозе не всегда приводит к ожидаемому терапевтическому эффекту.

Пациентам с феохромоцитомой рекомендуется параллельно с препаратом Логимакс® назначать альфа-адреноблокаторы.

Совместное применение препаратов, индуцирующих изофермент CYP3A4, приводит к значительному уменьшению концентрации фелодипина в плазме крови и недостаточному терапевтическому эффекту от приёма препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует избегать совместного применения таких препаратов.

Совместное применение препаратов, ингибирующих изофермент CYP3A4, приводит к значительному увеличению концентрации фелодипина в плазме крови.

Следует избегать приёма препарата Логимакс® с грейпфрутовым соком из-за значительного увеличения концентрации фелодипина в плазме крови.

Необходимо избегать резкой отмены приема бета-адреноблокаторов, особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, из-за возможного усиления симптомов хронической сердечной недостаточности и увеличения риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти. При необходимости отмену препарата Логимакс® следует проводить постепенно путем снижения дозы в течение 1-2 недель. В случае хирургического вмешательства следует предупредить врача-анестезиолога, что пациент принимает Логимакс®.

Не рекомендуется прекращать лечение бета-адреноблокаторами пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство. В случае хирургического вмешательства следует предупредить анестезиолога о получаемой терапии препаратом Логимакс®.

Сообщалось о случаях гиперплазии слизистой оболочки языка и десен после приема фелодипина у пациентов с выраженным гингивитом/пародонтитом. Этого побочного эффекта можно избежать или уменьшить степень его проявления при помощи соблюдения тщательной гигиены полости рта.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период терапии препаратом Логимакс® необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость).

Форма выпуска

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой, 50 мг + 5 мг.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полипропилена, снабженной защитным кольцом, обеспечивающим контроль первого вскрытия.

По одному флакону с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С, в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:

Представительство компании АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
тел. +7495 7995699
факс +7495 7995698

Логимакс – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.
©AstraZeneca 2018

Руководитель группы по регистрации



подпись Снегирева П.Б.
ФИО