ЛП-№(002191)-(РГ-RU) от 18.04.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Логимакс, 50 мг + 5 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метопролол + фелодипин.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит: метопролола сукцинат 47,5 мг в пересчете на метопролола тартрат 50 мг и фелодипин 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза безводная (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

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

FG

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат применяется для лечения взрослых пациентов.

Артериальная гипертензия (может применяться в случаях, когда лечение бета-адреноблокаторами или блокаторами «медленных» кальциевых каналов, производными дигидропиридинового ряда, применяемыми в монотерапии, не оказывает клинически значимого эффекта).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата Логимакс подбирается индивидуально. При выборе начальной дозы рекомендуется учитывать эффект ранее принимаемых доз бета-адреноблокаторов или блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК). Обычная начальная доза: по 1 таблетке препарата Логимакс 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 2-х таблеток в один прием 1 раз в день.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Указания по прекращению терапии

Необходимо избегать резкой отмены препарата. Отмену препарата Логимакс, по возможности, следует проводить путем снижения дозы и/или приема препарата каждый второй день в течение 10–14 дней. В этот период пациенты, особенно пациенты с ишемической болезнью сердца, должны находиться под пристальным наблюдением. При отмене препарата Логимакс или других лекарственных препаратов, содержащих бета-адреноблокатор, может повышаться риск инфаркта миокарда и внезапной смерти.

Указания при пропуске приема препарата

Ввиду свойств таблеток с пролонгированным высвобождением пропуск приема отдельных доз препарата Логимакс имеет меньшее значение.

Особые группы пациентов

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 (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.4).

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

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гиперчувствительность к 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 (частота сердечных сокращений (ЧСС) менее 45 уд./мин. и систолическое артериальное давление (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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью: тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), нарушение функции печени, артериальная гипотензия, метаболический ацидоз, хроническая сердечная недостаточность (I-II функциональный класс по классификации NYHA), бронхиальная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

астма, хроническая обструктивная болезнь легких (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.

Препарат 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 4.3).

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 препарат 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 с осторожностью применять селективные бета$_1$-адреноблокаторы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ необходимо осуществлять сопутствующую терапию бета$_2$-адреномиметиками. В случае, когда пациент начинает принимать препарат 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.

Следует избегать комбинации препарата Логимакс с мощными ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. При применении препарата с другими ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 требуется тщательный контроль ответа на проводимое лечение и частоты нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

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. Этой нежелательной реакции можно избежать или уменьшить степень ее проявления при помощи соблюдения тщательной гигиены полости рта.

Вспомогательные вещества

Препарат Логимакс содержит лактозу безводную. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Взаимодействия с метопрололом

Метопролол является субстратом для изофермента CYP2D6. Лекарственные средства, ингибирующие или индуцирующие изофермент CYP2D6, могут изменять концентрацию метопролола в плазме крови. Может потребоваться коррекция дозы препарата Логимакс при совместном применении с данными лекарственными средствами.

Ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как антиаритмические средства (например, хинидин, пропафенон), антигистаминные средства (например, дифенгидрамин), блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов, антидепрессанты (например, пароксетин, флуоксетин, сертралин), антипсихотические средства, ингибиторы циклооксигеназы-2 (например, целекоксиб), противогрибковые средства (например, тербинафин), могут вызывать повышение концентрации метопролола в плазме крови.

Пропафенон: при применении пропафенона у 4 пациентов, получавших лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2–5 раз, при этом у 2 пациентов отмечались нежелательные реакции, характерные для метопролола. Данное взаимодействие было подтверждено в ходе исследования у 8 здоровых 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 у пациентов с быстрым гидроксилированием посредством изофермента CYP2D6. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Алкоголь, гидралазин: концентрация метопролола в плазме крови может повышаться при приеме алкоголя и гидралазина.

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

Прочие взаимодействия с метопрололом

Комбинация препарата Логимакс со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы:

Ганглиоблокаторы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), другие бета-адреноблокаторы: пациенты, одновременно принимающие препарат Логимакс и ганглиоблокаторы, другие бета-адреноблокаторы (например, в форме глазных капель) или ингибиторы МАО, должны находиться под тщательным наблюдением.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

БМКК: при применении препарата Логимакс совместно с БМКК типа верапамила и дилтиазема может отмечаться усиление отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. Не следует вводить внутривенно БМКК типа верапамила совместно с препаратом Логимакс.

Антиаритмические средства: препарат Логимакс может усиливать отрицательные инотропный и дромотропный эффекты антиаритмических средств (типа хинидина и амиодарона), что может приводить к серьезным гемодинамическим нежелательным реакциям 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.

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 блокады бета-адренорецепторов. Считается, что подобное взаимодействие характерно и для других бета-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует цитохром P4502D6.

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.

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

Ингаляционные анестетики: на фоне приема препарата Логимакс ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие.

Эпинефрин (адреналин): 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Гипогликемические средства для приема внутрь: на фоне приема препарата Логимакс пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

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.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/ингибиторы простагландинсинтетазы: сопутствующая терапия лекарственными средствами, ингибирующими простагландинсинтетазу, или НПВП ослабляет антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие наиболее изучено для индометацина. Не отмечено указанного взаимодействия для сулиндака. В исследованиях с диклофенаком данной реакции не отмечалось.

Взаимодействия с фелодипином

Фелодипин метаболизируется в печени под действием изофермента CYP3A4. Фелодипин является субстратом для изофермента CYP3A4. Препараты, индуцирующие или ингибирующие изофермент CYP3A4, могут оказывать влияние на концентрацию фелодипина в плазме крови.

Взаимодействия, приводящие к повышению концентрации фелодипина в плазме крови

Было показано, что ингибиторы изофермента CYP3A4 вызывают повышение концентрации фелодипина в плазме крови, поэтому следует избегать совместного применения с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства азолового ряда (итраконазол, кетоконазол), ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир).

Другими ингибиторами изофермента CYP3A4 являются, например: циметидин, макролидные антибиотики (например, эритромицин, кларитромицин), некоторые флавоноиды, присутствующие в грейпфрутовом соке.

Итраконазол: при совместном применении итраконазола Cmax фелодипина увеличивается в 8 раз, AUC (площадь под кривой «концентрация – время») – в 6 раз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Эритромицин: при совместном применении эритромицина Cmax и AUC фелодипина увеличиваются приблизительно в 2,5 раза.

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

Грейпфрутовый сок: применение фелодипина с грейпфрутовым соком увеличивает Cmax и AUC фелодипина приблизительно в 2 раза.

Взаимодействия, приводящие к снижению концентрации фелодипина в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4 могут вызывать снижение концентрации фелодипина в плазме крови, поэтому следует избегать совместного применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4.

Индукторами изофермента CYP3A4 являются, например: фенитоин, карбамазепин, барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, эфавиренз, невирапин, а также препараты зверобоя продырявленного.

Совместное применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала и рифампицина приводит к снижению AUC фелодипина на 93% и Cmax – на 82%.

Другие взаимодействия с фелодипином

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 фелодипин не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат 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 ребенка. 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 последнем триместре беременности и непосредственно перед родами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В настоящее время нет достаточных данных о применении фелодипина у беременных. Основываясь на полученных у животных данных 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.

Лактация

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

Фертильность

Данные о влиянии препарата на фертильность пациентов мужского и женского пола отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее часто встречаемым нежелательным реакциям при приеме препарата Логимакс относятся головная боль (11%), отек лодыжек, покраснение кожи лица, головокружение, тошнота и повышенная утомляемость. Данные нежелательные реакции могут наблюдаться в начале лечения или при увеличении дозы, обычно проходят самостоятельно. Большинство данных реакций объясняется вазодилатирующими свойствами фелодипина.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже перечислены нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении метопролола и фелодипина по отдельности. Частота развития нежелательных 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 1. Нежелательные реакции метопролола

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная лекарственная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Нечасто	Увеличение массы тела
Психические нарушения	Нечасто	Депрессия, снижение способности к концентрации внимания, «кошмарные» сновидения, сонливость или бессонница
	Редко	Нервозность, чувство тревоги
	Очень редко	Амнезия/нарушение памяти, спутанность сознания, галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Парестезия
	Очень редко	Нарушение вкусовых ощущений
Нарушения со стороны органа зрения	Редко	Нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Очень редко	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Брадикардия, ощущение сердцебиения
	Нечасто	Усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени, боль в груди
	Редко	Нарушение проводимости, аритмии
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей
	Очень редко	Гангрена у пациентов с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Одышка при физической нагрузке
	Нечасто	Бронхоспазм
	Редко	Ринит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота, боль в животе, диарея, запор
	Нечасто	Рвота
	Редко	Сухость слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Отклонения в функциональных пробах печени
	Очень редко	Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы и дистрофические поражения кожи), повышенное потоотделение
	Редко	Алопеция
	Очень редко	Фотосенсибилизация, обострение течения псориаза
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Спазм мышц
	Очень редко	Артралгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость
	Нечасто	Отеки
	Редко	Реакции повышенной чувствительности

Таблица 2. Нежелательные реакции фелодипина

Класс систем органов	**Частота**	**Нежелательная лекарственная реакция**
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Тахикардия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Покраснение кожи лица, отек лодыжек
	Нечасто	Артериальная гипотензия
	Редко	Обморок
	Очень редко	Экстрасистолия
Эндокринные нарушения	Очень редко	Гипергликемия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Тошнота, боль в животе
	Редко	Рвота
	Очень редко	Гиперплазия слизистой оболочки языка и десен, гингивит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, кожный зуд
	Редко	Крапивница
	Очень редко	Фотосенсибилизация, лейкоцитокластический васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Редко	Артралгия, миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Очень редко	Частое мочеиспускание
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Периферические отеки
	Нечасто	Повышенная утомляемость
	Очень редко	Реакции повышенной чувствительности, например, ангионевротический отек, лихорадка

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 альфа$_1$-адреномиметиками в случае вазодилатации. Также возможно внутривенное введение препаратов, содержащих ионы кальция.

Для купирования бронхоспазма следует применять бронходилататоры.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: бета-адреноблокаторы; бета-адреноблокаторы, другие комбинации; бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов

Код АТХ: C07FB02

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0003)

Взаимодополняющий механизм действия селективного бета$_1$-адреноблокатора метопролола (снижение сердечного выброса) и вазоселективного 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, в терапевтических дозах не влияет 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 снижению ЧСС, сердечного выброса и 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 приема 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 гликированного 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 приеме фелодипина обусловлено уменьшением ОПСС.

Фелодипин эффективно снижает АД у пациентов с артериальной гипертензией как в положении лежа, 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 приема 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Метопролол

После приема внутрь метопролол полностью всасывается в кишечнике. Системная биодоступность метопролола в таблетках с пролонгированным высвобождением Беталок

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ЗОК составляет 30–40%. Подвергается метаболизму в печени главным образом под действием изофермента CYP2D6 с образованием 3 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 приема пищи. Прием 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 приема препарата внутрь. Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 99%. Объем распределения в равновесном состоянии составляет приблизительно 10 л/кг. Период полувыведения ($T_{1/2}$) фелодипина в конечной фазе составляет 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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Гипромеллоза

Натрия алюмосиликат

Лактоза безводная

Гипролоза

Макрогола глицерилгидроксистеарат

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Пропилгаллат

Кремния диоксид

Этилцеллюлоза

Пленочная оболочка таблетки

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Парафин

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Не применимо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.04.2023 № 7357
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швеция

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция / AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org