

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Логимакс®**

**Регистрационный номер:** ЛП-№(002191)-(РГ-RU)

**Торговое наименование:** Логимакс®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** метопролол + фелодипин

**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав**

1 таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной 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 пленочной оболочки таблетки:* гипромеллоза 9,3 мг, макрогол 6000 2,3 мг, парафин 0,2 мг, титана диоксид (E171) 1,4 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,13 мг, краситель железа оксид красный (E172) 0,03 мг.

### **Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-оранжевого

цвета; на одной стороне гравировка



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

**Код АТХ:** C07FB02

### **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

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

Взаимодополняющий механизм действия селективного бета<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-адренорецепторов, в терапевтических дозах не влияет на бета<sub>2</sub>-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 частоты сердечных сокращений (ЧСС), 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 неизменном 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.

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.

## **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 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 неизменном 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 ( $C_{max}$ ) в плазме крови приблизительно на 65%.  $C_{max}$  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 неизменном 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 отдельным одновременным приемом метопролола и фелодипина. Показатели абсорбции не зависят от приема пищи.

### **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).

### **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 легких (ХОБЛ), стенокардия Принцметала, одновременное применение с сердечными гликозидами, АВ 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*

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.

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.

#### *Грудное вскармливание*

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.

### **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 прием 1 раз в день.

### *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 (КК менее 30 мл/мин) (см. разделы «С осторожностью» 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

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

### **Побочное действие**

#### 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

**Таблица 1. Нежелательные реакции метопролола**

<b>Класс систем органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная лекарственная реакция</b>
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Тромбоцитопения
<i>Со стороны обмена веществ и питания</i>	Нечасто	Увеличение массы тела
<i>Со стороны психики</i>	Нечасто	Депрессия, снижение способности к концентрации внимания, «кошмарные» сновидения, сонливость или бессонница
	Редко	Нервозность, чувство тревоги



	Очень редко	Амнезия/нарушение памяти, спутанность сознания, галлюцинации
<i>Со стороны нервной системы</i>	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Парестезия
	Очень редко	Нарушение вкусовых ощущений
<i>Со стороны органа зрения</i>	Редко	Нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит
<i>Со стороны органа слуха</i>	Очень редко	Звон в ушах
<i>Со стороны сердца</i>	Часто	Брадикардия, ощущение сердцебиения
	Нечасто	Усиление симптомов сердечной недостаточности, АВ блокада I степени, боль в груди
	Редко	Нарушение проводимости, аритмии
<i>Со стороны сосудов</i>	Часто	Ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей
	Очень редко	Гангрена у пациентов с тяжелыми нарушениями периферического кровообращения
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	Часто	Одышка при физической нагрузке
	Нечасто	Бронхоспазм
	Редко	Ринит
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Тошнота, боль в животе, диарея, запор
	Нечасто	Рвота
	Редко	Сухость слизистой оболочки полости рта
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Редко	Отклонения в функциональных пробах печени
	Очень редко	Гепатит
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто	Кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы и дистрофические поражения кожи), повышенное потоотделение
	Редко	Алопеция
	Очень редко	Фотосенсибилизация, обострение течения псориаза

<i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Нечасто	Спазм мышц
	Очень редко	Артралгия
<i>Со стороны половых органов и молочной железы</i>	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
<i>Общие расстройства</i>	Очень часто	Повышенная утомляемость
	Нечасто	Отеки
	Редко	Реакции повышенной чувствительности

**Таблица 2. Нежелательные реакции фелодипина**

<b>Класс систем органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная лекарственная реакция</b>
<i>Со стороны нервной системы</i>	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение, парестезия
<i>Со стороны сердца</i>	Нечасто	Тахикардия, ощущение сердцебиения
<i>Со стороны сосудов</i>	Часто	Покраснение кожи лица, отек лодыжек
	Нечасто	Артериальная гипотензия
	Редко	Обморок
	Очень редко	Экстрасистолия
<i>Со стороны эндокринной системы</i>	Очень редко	Гипергликемия
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Нечасто	Тошнота, боль в животе
	Редко	Рвота
	Очень редко	Гиперплазия слизистой оболочки языка и десен, гингивит
<i>Со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Повышение активности «печеночных» трансаминаз
<i>Со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Нечасто	Сыпь, кожный зуд
	Редко	Крапивница
	Очень редко	Фотосенсибилизация, лейкоцитокластический васкулит

<i>Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	Редко	Артралгия, миалгия
<i>Со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень редко	Частое мочеиспускание
<i>Со стороны половых органов и молочной железы</i>	Редко	Импотенция/сексуальная дисфункция
<i>Общие расстройства</i>	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.

## **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<sub>1</sub>-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 P450, 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 P450.

### 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, пропafenон), антигистаминные средства (например, дифенгидрамин), блокаторы H<sub>2</sub>-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 P450 2D6. 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.

*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 АВ 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 АВ 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.

*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 C<sub>max</sub> фелодипина увеличивается в 8 раз, AUC (площадь под кривой «концентрация – время») – в 6 раз.

*Эритромицин:* при совместном применении эритромицина C<sub>max</sub> и AUC фелодипина увеличиваются приблизительно в 2,5 раза.

*Циметидин:* совместное применение циметидина и фелодипина приводит к увеличению C<sub>max</sub> и AUC фелодипина на 55%.

*Грейпфрутовый сок:* применение фелодипина с грейпфрутовым соком увеличивает C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> – 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 Стах фелодипина увеличивается на 150%, AUC увеличивается на 60%. Однако фелодипин не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

### **Особые указания**

Следует соблюдать осторожность при совместном применении с сердечными гликозидами. 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 «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 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<sub>1</sub>-адреноблокаторы.



У пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ необходимо осуществлять сопутствующую терапию бета<sub>2</sub>-адреномиметиками. В случае, когда пациент начинает принимать препарат Логимакс<sup>®</sup>, может потребоваться увеличение дозы бета<sub>2</sub>-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<sup>®</sup> назначать альфа-адреноблокаторы.

Следует избегать комбинации препарата Логимакс<sup>®</sup> с мощными ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4. При применении препарата с другими ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4 требуется тщательный контроль ответа на проводимое лечение и частоты нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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<sup>®</sup> 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.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В период терапии препаратом Логимакс<sup>®</sup> 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 пленочной 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, Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция

*AstraZeneca AB, Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden*

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

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

Логимакс – торговая марка, собственность компании АстраЗенека.

©AstraZeneca 2018-2023