

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Logimax* δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης (5+47,5) mg.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Logimax (5+47,5) mg περιέχει 5 mg φελοδιπίνης και 47,5 mg ηλεκτρικής μετοπρολόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση, η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με μονοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δόση

Αρχικώς 1 δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως. Αν απαιτείται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Logimax* θα πρέπει να λαμβάνονται το πρωί και θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με τη βοήθεια υγρού, δεν πρέπει να κόβονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται. Τα δισκία μπορεί να ληφθούν χωρίς τροφή ή μετά από ένα ελαφρύ γεύμα, φτωχό σε λίπη ή υδατάνθρακες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Κανονικά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που πάσχουν από κίρρωση του ήπατος λόγω της χαμηλής δέσμευσης της μετοπρολόλης με τις πρωτεΐνες (5-10%). Όταν υπάρχουν σημεία σοβαρής βλάβης της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. ασθενείς που έχουν

υποβληθεί σε εγχείρηση διαφυγής) δεν πρέπει να δίνονται δόσεις Logimax* υψηλότερες από 1 δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως.

Ηλικιωμένοι

Ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης άπαξ ημερησίως είναι συνήθως επαρκές. Εάν απαιτείται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε δύο δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει εμπειρία από θεραπεία με Logimax σε παιδιά.

Συμβουλές για τη διακοπή

Η απότομη διακοπή του φαρμάκου πρέπει να αποφεύγεται. Όταν είναι δυνατό, πρέπει να γίνεται μείωση της δόσης και/ή πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης κάθε δεύτερη ημέρα για διάστημα 10-14 ημερών. Κατά το διάστημα αυτό, ειδικά ασθενείς με γνωστή ισχαιμική καρδιοπάθεια πρέπει να τίθενται υπό στενή παρακολούθηση. Ο κίνδυνος στεφανιαίων επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου θανάτου, μπορεί να αυξηθεί κατά την περίοδο διακοπής της θεραπείας με Logimax* ή άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποιο β-αποκλειστή.

Ειδικές συμβουλές για μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση που παραληφθούν δόσεις
Λόγω των ιδιοτήτων του Logimax®, η παράλειψη μεμονωμένων δόσεων δεν έχει επιπτώσεις.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε κάποια από τις δραστικές ουσίες ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό των δισκίων Logimax®.

- ³⁵/₁₇ Κύηση
- ³⁵/₁₇ Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου
- ³⁵/₁₇ Ασταθής στηθάγχη
- ³⁵/₁₇ Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου ή 3ου βαθμού.
- ³⁵/₁₇ Ασθενείς με ασταθή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (πνευμονικό οίδημα, μειωμένη αιματική άρδευση ή υπόταση) και ασθενείς με συνεχή ή διακοπτόμενη ινότροπη θεραπεία που δρα μέσω του αγωνισμού των β-υποδοχέων.
- ³⁵/₁₇ Κλινικά σημαντική φλεβοκομβική βραδυκαρδία.
- ³⁵/₁₇ Σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου.
- ³⁵/₁₇ Καρδιογενές shock.
- ³⁵/₁₇ Σοβαρή περιφερική αρτηριοπάθεια.
- ³⁵/₁₇ Αιμοδυναμικώς σημαντική αποφρακτική διαταραχή καρδιακής βαλβίδας
- ³⁵/₁₇ Διαταραχή δυναμικού καρδιακής αποφρακτικής εκροής

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η φελοδιπίνη μπορεί να προκαλέσει σημαντική υπόταση με επακόλουθη ταχυκαρδία. Αυτό μπορεί σε ευαίσθητα άτομα να οδηγήσει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Κατά την αντιυπερτασική θεραπεία ασθματικών ασθενών, πρέπει συνήθως να χορηγείται ταυτόχρονα και ένας β₂-αγωνιστής (σε μορφή δισκίου ή αεροζόλ). Η δόση του β₂-αγωνιστή μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή (αύξηση) όταν αρχίζει η θεραπεία με Logimax*. Ωστόσο ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης του Logimax* με τους β₂-αγωνιστές είναι μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται με τους εκλεκτικούς β₁-αποκλειστές που χορηγούνται με τις συνήθεις μορφές δισκίων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Logimax* ο κίνδυνος επίδρασης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων ή συγκάλυψης τυχόν υπογλυκαιμίας είναι πιθανό να είναι μικρότερος σε σύγκριση με αυτόν που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με τις συνήθεις μορφές δισκίων εκλεκτικών β₁- αποκλειστών και πολύ μικρότερος σε σχέση με τον κίνδυνο από τη θεραπεία με μη εκλεκτικούς αποκλειστές.

Σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζεται η ανεπάρκεια αντιστάθμισης τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Logimax* .

Μια μετρίου βαθμού, προϋπάρχουσα διαταραχή της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας μπορεί να επιδεινωθεί (πιθανώς και να οδηγήσει σε κολποκοιλιακό αποκλεισμό).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Logimax* , δεν πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης.

Αν ο ασθενής αναπτύξει αυξανόμενη βραδυκαρδία, η δόση του Logimax πρέπει να μειωθεί ή η θεραπεία να διακοπεί σταδιακά.

Το Logimax* μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα περιφερικής αρτηριοπάθειας.

Το Logimax* δεν πρέπει να δίνεται σε συνδυασμό με αναστολείς/επαγωγείς του CYP 3A4, βλέπε παράγραφο 4.5.

Όταν το Logimax* συνταγογραφείται σε ασθενή, που είναι γνωστό ότι πάσχει από φαιοχρωμοκύττωμα, πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα και ένας α-αποκλειστής. Η αγωγή με αδρεναλίνη σε φυσιολογικές δόσεις δεν επιφέρει πάντα το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Πριν από τη χειρουργική επέμβαση ο αναισθησιολόγος πρέπει να πληροφορηθεί ότι ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με Logimax* . Δε συνίσταται η διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστές σε ασθενείς που υπόκεινται σε χειρουργική επέμβαση.

Το αναφυλακτικό shock λαμβάνει βαρύτερη μορφή σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με στηθάγχη τύπου Prinzmetal.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χορήγηση ουσιών που αντιδρούν με το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις τόσο της φελοδιπίνης όσο και της μετοπρολόλης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ φελοδιπίνης και μετοπρολόλης καθώς χρησιμοποιούν διαφορετικά ισoenζυμα του κυτοχρώματος P450.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις εξαιτίας της φελοδιπίνης

Ένζυμα τα οποία αναστέλλουν και ένζυμα τα οποία επάγουν ουσίες του ισoenζυμου 3A4 του κυτοχρώματος P450 μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα της φελοδιπίνης στο πλάσμα.

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα

Οι αναστολείς του CYP3A4 έχει δειχθεί ότι προκαλούν αύξηση στις συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα, και συνεπώς, ισχυροί CYP3A4 αναστολείς πρέπει να αποφεύγονται.

Παραδείγματα:

³⁵₁₇ Σιμετιδίνη

- ³⁵₁₇ Ερυθρομυκίνη
- ³⁵₁₇ Ιτρακοναζόλη
- ³⁵₁₇ Κετοκοναζόλη
- ³⁵₁₇ Αναστολείς της αντι-HIV πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη)
- ³⁵₁₇ Ορισμένα φλαβονοειδή που υπάρχουν στο χυμός grapefruit

Αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε μειωμένες συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα
 Οι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να προκαλέσουν μείωση στις συγκεντρώσεις της φελοδιπίνης στο πλάσμα, και συνεπώς ισχυροί CYP3A4 αναστολείς πρέπει να αποφεύγονται.

Παραδείγματα:

- ³⁵₁₇ Φαινυτοΐνη
- ³⁵₁₇ Καρβαμαζεπίνη
- ³⁵₁₇ Ριφαμπικίνη
- ³⁵₁₇ Βαρβιτουρικά
- ³⁵₁₇ Εφαβιρένζη
- ³⁵₁₇ Νεβιραπίνη
- ³⁵₁₇ Υπερικό το Διάτρητο / Βαλσαμόχορτο (*Hypericum Perforatum* - Saint John's wort)

Επιπρόσθετες αλληλεπιδράσεις με τη φελοδιπίνη

Τακρόλιμους: Η φελοδιπίνη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του τακρόλιμους. Όταν συγχρησιμοποιούνται πρέπει να παρακολουθούνται οι συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στον ορό και πιθανόν να απαιτείται προσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους.

Κυκλοσπορίνη: Η φελοδιπίνη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα.

Άλλα εκτενώς δεσμευόμενα φάρμακα : Ο υψηλός βαθμός δέσμευσης της φελοδιπίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν φαίνεται να επηρεάζει το αδέσμευτο κλάσμα άλλων, εκτενώς δεσμευόμενων φαρμάκων όπως η βαρφαρίνη.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις εξαιτίας της μετοπρολόλης

Η μετοπρολόλη είναι μεταβολικό υπόστρωμα του ισοενζύμου 2D6 του κυτοχρώματος P450 . Φάρμακα που δρουν ως ουσίες που επάγουν και αναστέλλουν τα ένζυμα μπορεί να ασκούν επιρροή στα επίπεδα της μετοπρολόλης στο πλάσμα.

Οι αναστολείς του CYP2D6 μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της συγκέντρωσης της μετοπρολόλης στο πλάσμα.

Παραδείγματα:

- ³⁵₁₇ Αντιαρρυθμικοί παράγοντες (π.χ. κινιδίνη, προπαφαινόνη)
- ³⁵₁₇ Αντιισταμινικά (π.χ. διυδρική αμίνη)
- ³⁵₁₇ Ανταγωνιστές του 2-υποδοχέα της ισταμίνης
- ³⁵₁₇ Αντικαταθλιπτικά (π.χ. παροξετίνη, φλουοξετίνη, σερτραλίνη)
- ³⁵₁₇ Αντιψυχωτικά
- ³⁵₁₇ Αναστολείς του COX-2 (π.χ. σελεκοξίμη)
- ³⁵₁₇ Αντιμυκητιασικοί παράγοντες (π.χ. τερβιναφίνη)

Η συγκέντρωση της μετοπρολόλης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί από το αλκοόλ και την υδραλαζίνη.

Η συγκέντρωση της μετοπρολόλης στο πλάσμα μειώνεται από την ριφαμπικίνη.

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με Logimax* και παράγοντες που αποκλείουν τα γάγγλια του συμπαθητικού, άλλους β-αναστολείς (π.χ. σε οφθαλμικές σταγόνες) ή αναστολείς της ΜΑΟ πρέπει να βρίσκονται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Σε περίπτωση που η ταυτοχρόνως χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή με κλονιδίνη πρόκειται να διακοπεί, η χορήγηση του φαρμάκου Logimax* πρέπει να διακόπτεται αρκετές ημέρες πριν τη διακοπή της κλονιδίνης.

Αυξημένη αρνητική- ινότροπη και χρονότροπη δράση μπορεί να παρατηρηθεί όταν το Logimax* χορηγείται μαζί με ανταγωνιστές ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης και τύπου διλτιαζέμης.

Δεν πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου τύπου βεραπαμίλης.

Το Logimax* ενδέχεται να ενισχύσει την αρνητική- ινότροπη και την αρνητική δρομότροπη επίδραση αντιαρρυθμικών παραγόντων (τύπου κινιδίνης και αμιοδαρόνης).

Οι γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας, σε συνδυασμό με β-αποκλειστές, μπορεί να αυξήσουν το χρόνο κολλοκυλιακής αγωγιμότητας και μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές του ρυθμού.

Σε ασθενείς, που λαμβάνουν Logimax*, τα εισπνεόμενα αναισθητικά, ενισχύουν την καρδιοκατασταλτική δράση.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ινδομεθακίνη ή άλλους αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του Logimax* .

Υπό συγκεκριμένες συνθήκες, όταν η αδρεναλίνη χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με β-αποκλειστές, οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές παρεμβαίνουν πολύ λιγότερο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης απ' ότι οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές.

Η δοσολογία των από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών μπορεί να χρειασθεί αναπροσαρμογή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Logimax* .

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Τα δισκία Logimax* δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Η φελοδιπίνη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Ωστόσο, όταν λαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις από τη μητέρα που θηλάζει δεν είναι πιθανό να επηρεάσει το βρέφος.

Οι β-αποκλειστές μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως βραδυκαρδία στο έμβryo και στο νεογνό και στο θηλάζον βρέφος. Ωστόσο, η ποσότητα της μετοπρολόλης που καταναλώνεται μέσω του μητρικού γάλατος φαίνεται να είναι αμελητέα όσον αφορά την επίδραση β-αποκλειστών στο βρέφος, σε περίπτωση που η μητέρα λαμβάνει θεραπεία με μετοπρολόλη σε δόσεις εντός του φυσιολογικού θεραπευτικού εύρους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν πώς αντιδρούν στο Logimax* πριν την οδήγηση ή χρήση μηχανών, διότι μπορεί να παρουσιαστεί περιστασιακά ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Logimax* είναι καλώς ανεκτό και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι γενικά ήπιες και αναστρέψιμες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με τα δισκία Logimax περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, οίδημα σφυρών, έξαψη, ζάλη, ναυτία και κόπωση. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες εξηγούνται από τις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες της φελοδιπίνης, είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες και εμφανίζονται στην έναρξη της θεραπείας ή μετά από αύξηση της δόσης. Αν εμφανισθούν τέτοιου είδους αντιδράσεις, είναι επί το πλείστον παροδικές και μειώνονται σε ένταση με την πάροδο του χρόνου.

Από την κλινική εμπειρία καθώς και από την εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά κάθε μεμονωμένου δραστικού συστατικού έχουν αναφερθεί οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω.

Όπως και με άλλους ανταγωνιστές του ασβεστίου, έχει αναφερθεί ήπια διόγκωση ούλων σε ασθενείς με έντονη ουλίτιδα/περιοδοντίτιδα. Η διόγκωση μπορεί να αποφευχθεί ή να αναστραφεί μέσω προσεκτικής στοματικής υγιεινής.

Πίνακας 1 Φελοδιπίνη		
Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου
<i>Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα</i>	Συχνές:	Κεφαλαλγία.
	Όχι συχνές:	Ζάλη, παραισθησία.
<i>Καρδιαγγειακό σύστημα</i>	Συχνές:	Περιφερικό οίδημα.
	Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών.
	Σπάνιες:	Συγκοπή.
<i>Γαστρεντερικό σύστημα</i>	Όχι συχνές:	Ναυτία, κοιλιακό άλγος.
	Σπάνιες:	Έμετος.
	Πολύ σπάνιες:	Υπερπλασία των ούλων, ουλίτιδα.
<i>Ήπαρ</i>	Πολύ σπάνιες:	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων.
<i>Μυοσκελετικό σύστημα</i>	Σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία.
<i>Ψυχιατρική</i>	Σπάνιες:	Ανικανότητα/Σεξουαλική δυσλειτουργία.
<i>Δέρμα</i>	Συχνές:	Έξαψη.
	Όχι συχνές:	Εξάνθημα, κνησμός.
	Σπάνιες:	Κνίδωση.
	Πολύ σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα.
<i>Ουροποιητικό σύστημα</i>	Πολύ σπάνιες:	Πολλακιουρία.
<i>Γενικά</i>	Όχι συχνές:	Κόπωση.
	Πολύ σπάνιες:	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, π.χ. αγγειοοίδημα, πυρετός.

Πίνακας 2 Μετοπρολόλη		
Κατηγορία/Όργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου
<i>Καρδιαγγειακό σύστημα</i>	Συχνές:	Βραδυκαρδία, ορθοστατικές διαταραχές (πολύ σπάνια με συγκοπή), ψυχρά άνω και κάτω άκρα, αίσθημα παλμών.
	Όχι συχνές:	Επιδείνωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, οίδημα, περικάρδιο άλγος.
	Σπάνιες:	Διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, καρδιακές αρρυθμίες.
	Πολύ σπάνιες:	Γάγγραινα σε ασθενείς με προϋπάρχουσες σοβαρές διαταραχές της περιφερικής κυκλοφορίας.
<i>Κεντρικό νευρικό σύστημα</i>	Πολύ συχνές:	Κόπωση.
	Συχνές:	Ζάλη, κεφαλαλγία.
	Όχι συχνές:	Παραισθησίες, μυϊκές κράμπες.
<i>Γαστρεντερικό σύστημα</i>	Συχνές:	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα.
	Όχι συχνές:	Έμετος.
	Σπάνιες:	Ξηροστομία.
<i>Αίμα</i>	Πολύ σπάνιες:	Θρομβοπενία.
<i>Ήπαρ</i>	Σπάνιες:	Διαταραχές στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας.
	Πολύ σπάνιες:	Ηπατίτιδα.
<i>Μεταβολισμός</i>	Όχι συχνές:	Αύξηση σωματικού βάρους.
<i>Μυοσκελετικό</i>	Πολύ σπάνιες:	Αρθραλγία.
<i>Ψυχιατρικές</i>	Όχι συχνές:	Κατάθλιψη, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, υπνηλία ή αϋπνία, εφιάλτες.
	Σπάνιες:	Νευρικότητα, ανησυχία, ανικανότητα/σεξουαλική δυσλειτουργία.
	Πολύ σπάνιες:	Αμνησία / διαταραχές μνήμης, σύγχυση, παραισθησίες.
<i>Αναπνευστικό</i>	Συχνές:	Δύσπνοια μετά από προσπάθεια.
	Όχι συχνές:	Βρογχόσπασμος.
	Σπάνιες:	Ρινίτιδα.
<i>Αισθητήρια όργανα</i>	Σπάνιες:	Διαταραχές της όρασης, ξηροί και/ή ερεθισμένοι οφθαλμοί, επιπεφυκίτιδα.
	Πολύ σπάνιες:	Εμβοές, διαταραχές γεύσης.
<i>Δέρμα</i>	Όχι συχνές:	Εξάνθημα (με την μορφή κνίδωσης, ψωριασικών και δυστροφικών δερματικών βλαβών), αυξημένη εφίδρωση.
	Σπάνιες:	Τριχόπτωση.
	Πολύ σπάνιες:	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, ψωρίαση επιδεινωθείσα.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Φελοδιπίνη

Η υπερδοσολογία φελοδιπίνης μπορεί να προκαλέσει υπέρμετρη περιφερική αγγειοδιαστολή με σημαντική υπόταση και ορισμένες φορές βραδυκαρδία.

Μετοπρολόλη

Η υπερδοσολογία μετοπρολόλης μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπόταση, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενές shock, καρδιακή ανακοπή, βρογχόσπασμο, διαταραχές συνειδήσεως/κόμα, ναυτία, έμετο και κύνωση.

Ταυτόχρονη λήψη οινόπνευματος, αντιυπερτασικών, κινιδίνης ή βαρβιτουρικών μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση του ασθενούς.

Οι πρώτες εκδηλώσεις υπερδοσολογίας μπορεί να παρατηρηθούν από 20 λεπτά μέχρι 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου.

Αντιμετώπιση**Φελοδιπίνη**

Ενεργός άνθρακας, εάν είναι αναγκαίο, πλύση στομάχου.

Εάν παρουσιαστεί σοβαρή υπόταση, πρέπει να ξεκινήσει συστηματική θεραπεία. Ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση με τα πόδια ανασηκωμένα. Σε περίπτωση που συνοδεύεται από βραδυκαρδία, πρέπει να χορηγείται 0,5-1 mg ατροπίνης ενδοφλεβίως. Εάν αυτό δεν επαρκεί, πρέπει να αυξάνεται ο όγκος του πλάσματος μέσω έγχυσης π.χ. γλυκόζης, φυσιολογικού ορού ή δεξτράνης.

Μπορούν να δοθούν συμπαθομιμητικοί παράγοντες με κυρίαρχη επίδραση στον 1- αδρενεργικό υποδοχέα, σε περίπτωση που τα παραπάνω αναφερόμενα μέτρα είναι ανεπαρκή.

Μετοπρολόλη

Ενεργός άνθρακας, εάν είναι αναγκαίο, πλύση στομάχου.

Παρουσία σοβαρής υπότασης, βραδυκαρδίας και επαπειλούμενης καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να χορηγείται ένας β₁-αγωνιστής ενδοφλεβίως σε διαστήματα των 2-5 λεπτών ή σε συνεχή έγχυση μέχρι επίτευξης των επιθυμητών αποτελεσμάτων. Όπου εκλεκτικός β₁-αγωνιστής δεν είναι διαθέσιμος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ντοπαμίνη ή θεική ατροπίνη ενδοφλεβίως για την αναστολή του πνευμονογαστρικού νεύρου. Αν δεν επέλθουν ικανοποιητικά αποτελέσματα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν άλλοι συμπαθομιμητικοί παράγοντες, όπως δοβουταμίνη, ή να χορηγηθεί νοραδρεναλίνη.

Γλυκαγόνη σε δόση 1-10 mg μπορεί επίσης να χορηγηθεί. Βηματοδότηση μπορεί να καταστεί αναγκαία.

Για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως ένας β-αγωνιστής.

Σημειώνεται πως οι απαιτούμενες δοσολογίες των φαρμάκων (αντιδότην) οι οποίες απαιτούνται για την θεραπεία υπερδοσολογίας με β-αποκλειστές είναι πολύ υψηλότερες από τις θεραπευτικώς συνιστώμενες δοσολογίες γιατί οι β-υποδοχείς είναι κατειλημμένοι από τους β-αποκλειστές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Κωδικός ATC : C07FB02

Ο συμπληρωματικός τρόπος δράσης του αγγειοεκλεκτικού ανταγωνιστή του ασβεστίου, της φελοδιπίνης (ελάττωση περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων) και του β₁- εκλεκτικού αδρενεργικού ανταγωνιστή, της μετοπρολόλης (ελάττωση καρδιακού έργου) οδηγεί σε εντονότερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και βελτιωμένη ή παρόμοια ανεκτικότητα συγκριτικά

με τις αντίστοιχες μονοθεραπείες. Έτσι επιτυγχάνεται καλύτερη ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας/ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι ομαλή, ενώ το αποτέλεσμα διαρκεί για όλο το 24ωρο διάστημα που μεσολαβεί ανάμεσα σε δύο διαδοχικές δόσεις.

Συνδυασμός φελοδιπίνης και μετοπρολόλης μπορεί επίσης να χορηγηθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με συνυπάρχουσα στηθάγχη, λόγω της αντισπασμικής δράσης των μεμονωμένων συστατικών.

Φελοδιπίνη: Η φελοδιπίνη είναι ένας ανταγωνιστής του ασβεστίου με υψηλού βαθμού αγγειοεκλεκτικότητα, που πρωταρχικά απευθύνεται στη θεραπεία της υπέρτασης. Η φελοδιπίνη μειώνει την αρτηριακή πίεση, μέσω ελάττωσης των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων. Λόγω του υψηλού βαθμού εκλεκτικότητας της ουσίας για τις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων, η φελοδιπίνη σε θεραπευτικές δόσεις δεν εμφανίζει άμεση δράση στη καρδιακή συσπαστικότητα ή αγωγιμότητα. Το φάρμακο εξάλλου δεν προκαλεί ορθοστατική υπόταση, εξαιτίας της απουσίας δράσης του στις λείες μυϊκές ίνες των φλεβών και τον αδρενεργικό αγγειοκινητικό έλεγχο.

Η φελοδιπίνη διαθέτει ήπια νατριουρητική/διουρητική δράση με αποτέλεσμα να μην προκαλεί κατακράτηση υγρών.

Η φελοδιπίνη είναι αποτελεσματική σε υπέρταση κάθε βαρύτητας. Η ουσία γίνεται καλά ανεκτή από ασθενείς με συνυπάρχουσα στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η φελοδιπίνη έχει αντι-στηθαγχική και αντι-ισχαιμική δράση λόγω της βελτίωσης στο κλάσμα προσφοράς / ζήτησης οξυγόνου στο μυοκάρδιο.

Μετοπρολόλη: Η μετοπρολόλη είναι ένας καρδιοεκλεκτικός αδρενεργικός ανταγωνιστής (β₁-αποκλειστής), δρα δηλαδή στους καρδιακούς β₁- υποδοχείς σε δόσεις πολύ μικρότερες από εκείνες που απαιτούνται για τον ερεθισμό των β₂-υποδοχέων που ανευρίσκονται κυρίως στα περιφερικά αγγεία και τους βρόγχους.

Η μετοπρολόλη δεν έχει σταθεροποιητική επί της μεμβράνης δράση ούτε παρουσιάζει μερική αγωνιστική δραστηριότητα.

Η μετοπρολόλη μειώνει, ή αναστέλλει την διεγερτική επί της καρδιάς δράση που ασκείται από τις κατεχολαμίνες (που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια φυσικού ή ψυχολογικού στρες).

Αυτό σημαίνει ότι η συνηθισμένη αύξηση στον καρδιακό ρυθμό, την καρδιακή παροχή, τη συσπαστικότητα και την αρτηριακή πίεση, που προκαλούνται από τη δράση των κατεχολαμινών, μειώνονται από τη δράση της μετοπρολόλης.

Τα αποτελέσματα αυτά προκαλούν μια συνολική μείωση της ζήτησης του μυοκαρδίου σε οξυγόνο που συνιστά ένα σημαντικό μέρος της αντι-ισχαιμικής δράσης του φαρμάκου.

Η μετοπρολόλη μειώνει την αυξημένη αρτηριακή πίεση τόσο σε όρθια όσο και ύπτια θέση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φελοδιπίνη

Απορρόφηση και κατανομή

Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της ουσίας ανέρχεται περίπου στο 15% και είναι ανεξάρτητη της δόσης στα συνήθη δοσολογικά σχήματα.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου της τάξης του 99%, και αφορά κυρίως τις λευκωματίνες.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης προκαλούν μια παρατεταμένη φάση απορρόφησης της φελοδιπίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ομαλή επίτευξη των συγκεντρώσεων στο πλάσμα που κυμαίνονται μέσα στα θεραπευτικά επίπεδα για 24 ώρες.

Μεταβολισμός και απέκκριση

Η φελοδιπίνη μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και όλοι οι απομονωθέντες μεταβολίτες είναι αδρανείς. Η φελοδιπίνη είναι μια ουσία υψηλής κάθαρσης με μέσο ρυθμό κάθαρσης απ' το αίμα 1200 ml/min. Η μέση ημιπερίοδος ζωής της στην τελική φάση είναι 24 ώρες. Κατά την μακροχρόνια θεραπεία δεν παρατηρείται άθροιση της ουσίας σε σημαντικό βαθμό. Ηλικιωμένοι

ασθενείς και ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία έχουν κατά μέσο όρο υψηλότερες συγκεντρώσεις φελοδιπίνης στο πλάσμα από τους νεώτερους ασθενείς. Η κινητική της φελοδιπίνης δεν αλλάζει σε ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία συμπεριλαμβανομένων και αυτών που υπόκεινται σε αιμοδιήθηση. Περίπου το 70 % της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται με την μορφή μεταβολιτών στα ούρα και η υπόλοιπη στα κόπρανα. Λιγότερο από 0, 5% της δόσης ανιχνεύεται αναλλοίωτο στα ούρα.

Μετοπρολόλη

Απορρόφηση και κατανομή

Η βιοδιαθεσιμότητα είναι μειωμένη κατά 20-30% για τη μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε σύγκριση με τα συνήθη δισκία. Το γεγονός στερείται κλινικής σημασίας από τη στιγμή που το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη αποτελέσματος (AUEC) για τον καρδιακό ρυθμό είναι το ίδιο όπως και στα δισκία συνήθους μορφής. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος για τη μετοπρολόλη είναι χαμηλή και ίση περίπου με 5-10%.

Η μέση ημιπερίοδος απομάκρυνσης της μετοπρολόλης είναι 3,5 ώρες. Έτσι επιτυγχάνονται ομαλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα με χορήγηση σε 24ωρα διαστήματα. Ο ρυθμός αποδέσμευσης είναι ανεξάρτητος από παράγοντες όπως το pH και την περισταλτικότητα.

Μεταβολισμός και απέκκριση

Η μετοπρολόλη υφίσταται οξειδωτικό μεταβολισμό στο ήπαρ κυρίως μέσω του συνένζυμου CYP2D6 προς τρεις κύριους μεταβολίτες οι οποίοι στερούνται κλινικώς σημαντικής δράσης αποκλεισμού των β-υποδοχέων.

Ως κανόνας, πάνω από 95% μιας από του στόματος δόσης μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα. Περίπου 5% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, ένα ποσοστό που σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανέρχεται σε 30%. Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης της μετοπρολόλης από το πλάσμα ανέρχεται σε 3,5 ώρες (όρια: 1 και 9 ώρες). Ο συνολικός ρυθμός κάθαρσης ανέρχεται σε 1000ml/min.

Σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της μετοπρολόλης μεταξύ ηλικιωμένων και νεαρών ατόμων δεν παρατηρούνται. Η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα και απομάκρυνση της μετοπρολόλης παραμένει αμετάβλητη σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αποβολή ωστόσο των μεταβολιτών είναι μειωμένη. Σημαντική συσσώρευση μεταβολιτών παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) κατώτερο από 5ml/min. Η συσσώρευση αυτή ωστόσο δεν αυξάνει την δράση ως προς τον αποκλεισμό των β-υποδοχέων. Εξαιτίας της χαμηλής δέσμευσης με τις πρωτεΐνες, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μετοπρολόλης δεν επηρεάζονται από μειωμένη ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή κίρρωση του ήπατος και πυλαία διαφυγή η βιοδιαθεσιμότητα της μετοπρολόλης αυξάνεται και ο ανώτερος ρυθμός κάθαρσης μειώνεται. Ασθενείς με πυλαία αναστόμωση έχουν ανώτερο ρυθμό κάθαρσης περίπου 0,3 l/min ενώ, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως-χρόνου (AUC), είναι μέχρι και 6 φορές μεγαλύτερο από υγιή άτομα.

Χαρακτηριστικά του συνδυασμού των δραστικών

Ο συνδυασμός φελοδιπίνης και μετοπρολόλης δεν μεταβάλλει την φαρμακοκινητική των δύο συστατικών. Κατά την από του στόματος χορήγηση δισκίων Logimax παρατεταμένης αποδέσμευσης, τόσο η φελοδιπίνη, όσο και η μετοπρολόλη απορροφώνται πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η απορρόφηση δεν εξαρτάται από την λήψη τροφής με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπη.

Η φάση της απορρόφησης με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης παρατείνεται, με αποτέλεσμα την επίτευξη ομαλών και αποτελεσματικών συγκεντρώσεων τόσο της φελοδιπίνης, όσο και της μετοπρολόλης για διάστημα 24 ωρών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μια μελέτη της γονιμότητας και της αναπαραγωγικής γενικά ικανότητας σε αρουραίους που ελάμβαναν φελοδιπίνη, παρατηρήθηκε σε ομάδες μεσαίων και υψηλών δόσεων παράταση του τοκετού με αποτέλεσμα δύσκολο τοκετό και αύξηση των εμβρυϊκών θανάτων και θανάτους

στην πρόωμη μεταγεννητική περίοδο. Μελέτες αναπαραγωγής σε κουνέλια έδειξαν μια δόσοεξαρτώμενη αναστρέψιμη διόγκωση των μαστικών αδένων των γονέων και δόσοεξαρτώμενες ανωμαλίες των δακτύλων στα έμβρυα. Οι ανωμαλίες στα έμβρυα προκλήθηκαν όταν η φελοδιπίνη χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της πρόωμης εμβρυϊκής ανάπτυξης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Silicon dioxide, ethylcellulose, hypromellose, sodium aluminium silicate, lactose anhydrous, cellulose microcrystalline, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, propyl gallate, hyprolose, sodium stearyl fumarate, macrogol 6000, titanium dioxide E171, iron oxides E172, paraffin powder, q.s..

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν εφαρμογή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 30²³/₉₂°C). Να μην χρησιμοποιείται μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτιά με 28 δισκία.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Καμία

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

AstraZeneca A.E.,
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 Μαρούσι

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6833 / 02-02-2006

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

02-03-1995

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ