МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 004188 - 150317
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

АРИФАМ®

Регистрационный номер:

Торговое название: Арифам®

Международное непатентованное или группировочное название: амлодипин + индапамид

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка 5 мг + 1,5 мг с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит: ***действующие вещества*** амлодипина безилат 6,935 мг, что соответствует 5,000 мг амлодипина, и индапамид 1,500 мг.

1 таблетка 10 мг + 1,5 мг с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит: ***действующие вещества:*** амлодипина безилат 13,870 мг, что соответствует 10,000 мг амлодипина, и индапамид 1,500 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро: гипромеллоза-4 тыс. 84,000/84,000 мг, лактозы моногидрат 104,500/104,500 мг, магния стеарат 2,050/2,050 мг, повидон К-30 8,600/8,600 мг, кремния диоксид коллоидный 0,820/0,820 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 56,700/56,700 мг, целлюлоза микрокристаллическая 128,095/121,160 мг, кроскармеллоза натрия 10,500/10,500 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 6,300/6,300 мг.

Оболочка пленочная: глицерол 0,61992/0,61992 мг, гипромеллоза-6 тыс. 10,30445/10,30445 мг, макрогол-6000 0,65797/0,65797 мг, магния стеарат 0,61992/0,61992 мг, титана диоксид (Е171) 1,98375/1,75162 мг. Оболочка таблетки 10 мг + 1,5 мг дополнительно содержит краситель железа оксид красный (Е172) 0,23213 мг.

Описание

5 мг + 1,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой логотипа компании ☞ на одной стороне;

10 мг + 1,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета с гравировкой логотипа компании ☞ на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство

(блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)) + диуретическое средство)

Код АТХ: C08GA02

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов.

Индапамид – это производное сульфонамида с индольным кольцом, относящееся к фармакологической группе тиазидоподобных диуретиков, которое действует путем уменьшения реабсорбции натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Индапамид повышает экскрецию натрия и хлоридов с мочой и, в меньшей степени, экскрецию калия и магния, тем самым повышая диурез и оказывая антигипертензивное действие.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления в положении лежа и стоя в течение 24 часов. В связи с медленным развитием эффекта амлодипин обычно не вызывает острую гипотензию.

Амлодипин не оказывает нежелательного влияния на липидный обмен и не вызывает изменения липидного профиля плазмы крови, поэтому он подходит для применения у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств артерий и снижением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой гипотензивный эффект.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка сердца.

Увеличение дозы тиазидных диуретиков выше определенных сопровождается достижением плато терапевтического эффекта, но сопровождается возникновением побочных реакций. Если терапия не приводит к желаемому терапевтическому эффекту, дозу препарата увеличивать не следует.

Было также показано, что при кратковременном, средней продолжительности и длительном применении у пациентов с артериальной гипертензией индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов сахарным диабетом.

Фармакокинетика

Одновременное применение амлодипина и индапамида не изменяет их фармакокинетические свойства по сравнению с раздельным применением этих средств.

Амлодипин:

Амлодипин представлен в препарате Арифам® в форме с немедленным высвобождением.

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы.

Амлодипин хорошо всасывается при приеме внутрь в терапевтических дозах, при этом максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80%. Объем распределения составляет около 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм и выведение.

Терминальный период полувыведения амлодипина из плазмы крови составляет приблизительно 35-50 часов, что согласуется с приемом препарата один раз в сутки. Амлодипин активно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10 % исходного соединения в неизменном виде и 60 % метаболитов выводятся с мочой.

Применение при тяжелом нарушении функции печени.

Имеются очень ограниченные клинические данные по применению амлодипина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина уменьшается, что приводит к увеличению периода полувыведения и увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно на 40-60 %.

Применение у пожилых людей.

Время достижения максимальных концентраций амлодипина в плазме крови не различается у пожилых и молодых людей. Клиренс амлодипина у пожилых пациентов имеет тенденцию к уменьшению, в результате чего увеличиваются AUC и период полувыведения. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым величинам для данных возрастных групп пациентов.

Индапамид:

Индапамид 1,5 мг в препарате Арифам® модифицированного высвобождения, распределен в специальном матриксе-носителе, что позволяет постепенно высвобождать индапамид.

Всасывание.

Высвободившаяся доля индапамида быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Прием пищи незначительно повышает скорость всасывания, но не влияет на полноту всасывания.

Максимальная концентрация препарата в плазме крови достигается приблизительно через 12 часов после перорального приема однократной дозы; при повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в промежуток между 2-мя приемами препарата сглаживаются. Наблюдается внутрииндивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение.

Связывание индапамида с белками плазмы крови составляет 79 %. Период полувыведения составляет ($T_{1/2}$) 14-24 часа (в среднем 18 часов). Равновесная концентрация достигается через 7 дней. Повторный прием не приводит к накоплению.

Выведение.

Выведение препарата происходит в основном с мочой (70 % дозы) и с калом (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Пациенты, относящиеся к группе высокого риска.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические показатели не изменяются.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия у пациентов, которым требуется терапия амлодипином и индапамидом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонамидам, производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия.
- Гипокалиемия.
- Период кормления грудью.
- Выраженная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени).
- Сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда с нестабильной гемодинамикой.
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу).
- Детский возраст до 18 лет

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), пожилой возраст, пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени, пациенты с периферическими отеками и асцитом, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, пациенты с удлиненным интервалом QT, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA, сахарный диабет, стеноз почечной артерии (в том числе,

двусторонний), единственная функционирующая почка, почечная недостаточность, подагра.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Учитывая эффект отдельных компонентов данной комбинации при беременности и кормлении грудью:

Препарат Арифам® не рекомендуется применять во время беременности. Препарат Арифам® противопоказан для применения во время кормления грудью.

Беременность

Амлодипин:

Безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена. В экспериментальных исследованиях на животных токсическое действие в отношении репродуктивной системы установлено при использовании препарата в высоких дозах.

Индапамид:

В настоящий момент нет достаточного количества данных по применению индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное воздействие тиазидов во время третьего триместра беременности может вызвать гиповолемию у матери, а также уменьшить маточно-плацентарный кровоток, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. Кроме того, были зарегистрированы редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных на фоне приема диуретиков незадолго до родов. Исследования на животных не выявили прямого или непрямого токсического воздействия на репродуктивную функцию.

Период грудного вскармливания

Амлодипин:

Способность амлодипина проникать в грудное молоко не изучена.

Индапамид:

Неизвестно, выделяется ли индапамид или его метаболиты с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия.

Риск для новорожденного/младенца не может быть исключен.

Фертильность

Амлодипин:

У некоторых пациентов, получавших блокаторы медленных кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов. Не имеется достаточно клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Индапамид:

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияние на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Можно предположить отсутствие влияния на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки предпочтительно утром. Таблетку необходимо проглатывать, не разжевывая и запивая водой.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)

При тяжелом поражении почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) прием препарата противопоказан.

Коррекция дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени не требуется.

Применение у пожилых пациентов (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»)

Препарат Арифам® может назначаться пожилым пациентам с учетом функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)

При тяжелом поражении печени терапия препаратом Арифам® противопоказана. Рекомендации по дозированию амлодипина не установлены для пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени, поэтому дозу следует подбирать с осторожностью, и лечение следует начинать с наименьшей дозы *(см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).*

Дети и подростки

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Арифам® у детей и подростков.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции во время лечения амлодипином и индапамидом включают сонливость, головокружение, головную боль, сердцебиение, покраснение лица, боль в животе, тошноту, отеки голени, отеки и утомляемость.

Во время лечения амлодипином и индапамидом наблюдались нижеследующие нежелательные реакции. Частота классифицируется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1 000, <1/100); редко (≥1/10 000, < 1/1 000); очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основе имеющихся данных).

MedDRA Классы и системы органов	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Индапамид	**Амлодипин**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкоцитопения	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз	Очень редко	-
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	-	Очень редко

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия	Часто В ходе клинических исследований гипокалиемия (уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л) отмечалась у 10 % пациентов, а уровни < 3,2 ммоль/л - у 4 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение уровня калия в плазме составляло 0,23 ммоль/л *(см. раздел «Особые указания»)*	-
	Гипергликемия	-	Очень редко
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипонатриемия с гиповолемией[1]	Частота неизвестна	-
Нарушения психики	Бессонница	-	Нечасто
	Изменения настроения (включая тревогу)	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Редко
Нарушения со стороны нервной	Сонливость	-	Часто (особенно в начале лечения)

системы	Головокружение	-	Часто (особенно в начале лечения)
	Головная боль	Редко	Часто (особенно в начале лечения)
	Тремор	-	Нечасто
	Изменения вкуса	-	Нечасто
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто
	Снижение чувствительности	-	Нечасто
	Парестезии	Редко	Нечасто
	Вертиго	Редко	-
	Гипертонус	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (включая диплопию)	-	Нечасто
	Миопия	Частота неизвестна	-
	Нечеткое зрение	Частота неизвестна	-
	Снижение остроты зрения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	-	Нечасто

Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	-	Часто
	Инфаркт миокарда	-	Очень редко
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко
	Тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом).	Частота неизвестна *(см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия» и «Особые указания»)*	-
Нарушения со стороны сосудов	Приливы крови к коже лица	-	Часто
	Артериальная гипотензия	Очень редко	Нечасто
	Васкулит	-	Очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	-	Нечасто
	Ринит	-	Нечасто
	Кашель	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	-	Нечасто

	Изменение функции кишечника (в том числе диарея и запор)	-	Нечасто
	Сухость во рту	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	-	Очень редко
	Запор	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Частота неизвестна	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Очень редко[2]
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	Частота неизвестна *(см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)*	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто
	Алопеция	-	Нечасто
	Изменение цвета кожи	-	Нечасто
	Гипергидроз	-	Нечасто
	Зуд	-	Нечасто
	Кожная сыпь	-	Нечасто
	Экзантема	-	Нечасто

	Ангионевротический отёк	Очень редко	Очень редко
	Крапивница	Очень редко	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-
	Синдром Стивена-Джонсона	Очень редко	Очень редко
	Мультиморформная эритема	-	Очень редко
	Эксфолиативный дерматит	-	Очень редко
	Отек Квинке	-	Очень редко
	Фоточувствитель-ность	Описаны случаи реакций фоточувствительности *(см. раздел и «Особые указания»)*	Очень редко
	Возможно обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Отек голеней	-	Часто
	Артралгия	-	Нечасто
	Миалгия	-	Нечасто
	Спазмы мышц	-	Нечасто
	Боль в спине	-	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто
	Никтурия	-	Нечасто

путей	Учащение мочеиспускания	-	Нечасто
	Почечная недостаточность	Очень редко	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	-	Нечасто
	Гинекомастия	-	Нечасто
Общие расстройства и симптомы	Отек	-	Часто
	Повышенная утомляемость	Редко	Часто
	Боль в грудной клетке	-	Нечасто
	Астения	-	Нечасто
	Боль	-	Нечасто
	Недомогание	-	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела	-	Нечасто
	Снижение массы тела	-	Нечасто
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ)	Частота неизвестна *(см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия» и «Особые указания»)*	-

	Повышение уровня мочевой кислоты и уровня глюкозы в крови во время лечения	Частота неизвестна Целесообразность назначения этих диуретиков пациентам с подагрой или сахарным диабетом следует тщательно оценивать	-

[1-] приводит к дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

[2-] наиболее часто в сочетании с холестазом.

При применении амлодипина наблюдались исключительно редкие случаи экстрапирамидного синдрома.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препарата Арифам® отсутствует.

Амлодипин:

Информация о преднамеренной передозировке у человека ограничена.

Имеющиеся данные демонстрируют, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Наблюдались случаи выраженной и вероятно длительной системной гипотензии вплоть до развития шока со смертельным исходом.

При клинически значимой гипотензии вследствие передозировки амлодипина необходима активная поддержка функционирования сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функций, подъем конечностей и контроль объема циркулирующей крови и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления может быть эффективным применение сосудосуживающих средств при отсутствии противопоказаний к их применению. Внутривенное введение глюконата кальция может способствовать ликвидации блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть целесообразным промывание желудка. У здоровых добровольцев применение активированного угля в течение периода до 2 часов после приема 10 мг амлодипина приводило к снижению скорости абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин в высокой степени связывается с белками, диализ вряд ли будет эффективен.

Индапамид:

Индапамид не проявлял токсичности при применении в дозах до 40 мг, т.е. в 27 раз выше терапевтической дозы.

Признаками острого отравления являются, главным образом, водно-электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия). В клинической картине могут отмечаться тошнота, рвота, гипотензия, спазмы мышц, вертиго, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, возможно, вплоть до анурии (вследствие гиповолемии).

Начальные меры неотложной помощи включают быстрое выведение принятых веществ(а) посредством промывания желудка и/или назначения активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса до нормы в специализированном отделении.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Амлодипин:

Дантролен (в/в введение): у животных наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом на фоне гиперкалиемии после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность амлодипина, что приводит к усилению эффектов снижения АД.

Ингибиторы цитохрома CYP3A4: Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты из группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению концентрации

амлодипина. Клинические проявления данных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пожилых пациентов. Может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Индукторы CYP3A4: Информация о влиянии индукторов цитохрома CYP3A4 на амлодипин отсутствует. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный) может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Амлодипин следует с осторожностью применять совместно с индукторами CYP3A4.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Амлодипин оказывает дополнительно гипотензивное действие при одноврменном приеме с другими препаратами, обладающими антигипертензивным действием.

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Симвастатин: Одновременное применение многократных доз амлодипина 10 мг и симвастатина 80 мг приводило к 77 %-ному увеличению концентрации симвастатина по сравнению с монотерапией симвастатином. У пациентов, получающих амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Индапамид:

Комбинации лекарственных препаратов, применение которых не рекомендуется.

Препараты лития:

При одновременном применении индапамида и препаратов лития может наблюдаться повышение уровня лития в плазме крови с признаками передозировки, как при бессолевой диете (пониженная экскреция лития с мочой). Однако если применение диуретиков является необходимым, требуется тщательный мониторинг лития в плазме и коррекция дозировки.

Комбинации, при применении которых требуется соблюдение мер предосторожности.

Препараты, вызывающие тахикардию типа «пируэт»:

- антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмические средства III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические препараты:

фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин,

трифторперазин);

бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд);

бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);

- другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для в/в введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамицин для в/в введения.

Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно *тахикардии типа «пируэт»* (гипокалиемия как фактор риска).

Перед назначением препаратов, вызывающих тахикардию типа «пируэт», на фоне приема препарата Арифам® следует провести исследование с целью выявления гипокалиемии и провести коррекцию при необходимости. Требуется мониторинг клинического состояния, электролитов плазмы и ЭКГ.

При наличии гипокалиемии следует применять препараты, не вызывающие тахикардию типа «пируэт».

Нестероидные противовоспалительные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, высокие дозы салициловой кислоты (≥ 3 г/сутки):

Возможное снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

Риск развития острой почечной недостаточности у пациентов с дегидратацией (сниженной клубочковой фильтрацией). В начале лечения следует проводить гидратацию и мониторинг функции почек.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ):

Риск внезапной гипотензии и/или острой почечной недостаточности в начале лечения ингибитором АПФ на фоне уже имеющегося снижения уровня натрия (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии).

При артериальной гипертензии, если предшествующее лечение диуретиками могло вызвать уменьшение уровня натрия, необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков можно возобновить;

- или назначить ингибитор АПФ в низкой начальной дозе и постепенно повышать дозу.

При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков.

Во всех случаях следует проводить мониторинг функции почек (уровня креатинина в плазме крови) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Другие препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное назначение), тетракозактид, слабительные, стимулирующие моторику кишечника:

Повышенный риск развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Следует проводить мониторинг концентрации калия в плазме крови и, при необходимости, ее коррекцию. Это особенно актуально при сопутствующем лечении сердечными гликозидами. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды:

Гипокалиемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов.

Следует проводить мониторинг концентрации калия в плазме крови и показателей ЭКГ, а также коррекцию лечения при необходимости.

Баклофен:

Усиление антигипертензивного эффекта.

В начале лечения следует проводить гидратацию и мониторинг функции почек.

Аллопуринол:

Одновременное применение с индапамидом может увеличивать риск возникновения реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Комбинации препаратов, требующие внимания.

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Хотя у некоторых пациентов применение комбинаций является целесообразным, может возникать гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом). Следует наблюдать за концентрацией калия в плазме крови и показателями ЭКГ, и, если необходимо, пересматривать лечение.

Метформин:

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если уровень

креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества:

При дегидратации, вызванной диуретиками, имеется повышенный риск развития острой почечной недостаточности, в особенности при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед введением йодсодержащего препарата следует компенсировать потерю жидкости.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики:

Наблюдается повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления антигипертензивного эффекта (аддитивный эффект).

Соли кальция:

Вследствие снижения выведения кальция с мочой имеется риск гиперкальциемии.

Циклоспорин, такролимус:

Наблюдается риск повышения уровня креатинина в плазме крови без каких-либо изменений концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при отсутствии потери воды/натрия.

Кортикостероиды, тетракозактид (системное применение):

Снижение антигипертензивного эффекта (задержка воды/натрия вследствие приема кортикостероидов).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Печеночная энцефалопатия:

При нарушении функции печени тиазидоподобные диуретики могут вызвать печеночную энцефалопатию, особенно в случае электролитного дисбаланса. В связи с наличием индапамида, при развитии этого явления применение препарата Арифам® следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность:

Описаны случаи реакций фоточувствительности при приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел «Побочное действие»). Если реакция фоточувствительности возникла во время лечения, рекомендуется прекратить лечение.

Если повторное назначение диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые части тела от воздействия солнца или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Водно-электролитный баланс:

- Содержание ионов натрия в плазме крови:

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови.

На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические средства способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к

серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

- Содержание ионов калия в плазме крови:

Истощение запасов калия с развитием гипокалиемии представляет собой основной риск, связанный с приемом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Необходимо предотвращать развитие гипокалиемии (< 3,4 ммоль/л), у пациентов с высоким риском, а именно, пожилого возраста, ослабленных и/или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, пациентов ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. У таких пациентов гипокалиемия усиливает кардиотоксичность сердечных гликлазидов и риск развития аритмии.

Лица с удлиненным интервалом QT также относятся к группе риска, независимо от происхождения этого нарушения - врожденного или ятрогенного. Гипокалиемия, а также брадикардия, являются факторами, способствующими возникновению тяжелой аритмии, в частности, потенциально фатальной тахикардии типа «пируэт».

Во всех указанных выше ситуациях необходимо чаще измерять концентрацию калия в плазме крови. Первое измерение уровня ионов калия в плазме крови следует провести в течение первой недели от начала лечения.

При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

- Содержание кальция в плазме крови:

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать незначительное и временное повышение уровня кальция в плазме крови. Истинная гиперкальциемия может быть связана с ранее не диагностированным гиперпаратиреозом.

До исследования функции паращитовидной железы лечение следует прекратить.

Содержание глюкозы в плазме крови:

В связи с наличием индапамида, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Сердечная недостаточность:

У пациентов с сердечной недостаточностью лечение следует проводить с осторожностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класса III и IV по классификации NYHA) частота развития отека легких была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью применять у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий и смертельного исхода.

Функция почек:

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в полной мере эффективны только при нормальной или незначительно нарушенной функции почек (уровень креатинина в плазме крови ниже 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л у взрослых пациентов). У пожилых пациентов нормальный уровень креатинина в плазме следует рассчитывать в зависимости от возраста, массы тела и пола.

В начале лечения у пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей воды и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Это может привести к повышению концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Такая транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет клинического значения при нормальной функции почек, однако может усилить уже существующую почечную недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью амлодипин можно применять в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Эффекты комбинированного препарата Арифам® при нарушении функции почек не изучались. При нарушении функции почек дозу препарата следует подбирать с учетом содержания отдельных компонентов.

Мочевая кислота:

В связи с наличием индапамида, у пациентов с гиперурикемией может увеличиться риск развития приступов подагры.

Функция печени:

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличиваются. Рекомендации по дозированию для таких пациентов не установлены. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, так и при увеличении дозы.

Эффекты комбинированного приема амлодипина + индапамида при нарушении функции печени не изучались. Принимая во внимание эффекты раздельного применения индапамида и амлодипина, препарат Арифам® противопоказан для применения у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, и следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут принимать препарат Арифам® с учетом функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»).

Вспомогательные вещества:

Арифам® не следует применять для лечения пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Арифам® оказывает небольшое, либо умеренное влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

- Амлодипин оказывает незначительное либо умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Если у пациентов, получающих амлодипин, наблюдается головокружение, головная боль, утомляемость или тошнота, способность к реагированию может быть нарушена. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

- Индапамид не влияет на внимательность, но в отдельных случаях могут возникать различные реакции, связанные со снижением артериального давления, особенно в начале лечения или при добавлении другого антигипертензивного препарата.

В результате может нарушаться способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

Упаковка для стационаров:

По 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступных для детей местах.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

Регистрационное удостоверение выдано компании «Лаборатории Сервье», Франция.

Произведено: «Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция

905, route de Saran, 45520 Gidy, France

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье».

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:

115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

На инструкциях, вложенных в пачку, дополнительно может указываться логотип компании «Лаборатории Сервье».

Специалист по регистрации
лекарственных средств — Лавренчук Р.А.

