

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРИФАМ® 1,5 мг/5 мг (ARIFAM® 1,5 mg/5 mg)

АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг (ARIFAM® 1,5 mg/10 mg)

Склад:

діючі речовини: indapamide, amlodipine;

1 таблетка містить 1,5 мг індапаміду та 6,935 мг амлодипіну бесилату, що відповідає 5 мг амлодипіну, або 13,87 мг амлодипіну бесилату, що відповідає 10 мг амлодипіну;

допоміжні речовини: гіпромелоза 4000 (Е 464), лактози моногідрат, магнію стеарат (Е 572), повідон (Е 1201), кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна (Е 460), натрію кроскармелоза (Е 468), крохмаль кукурудзяний прежелатинізований; *плівкова оболонка:* гліцерин (Е 422), гіпромелоза (Е 464), макрогол 6000, магнію стеарат (Е 572), титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172) (Арифам® 1,5 мг/10 мг).

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості:

Арифам® 1,5 мг/5 мг: таблетка, вкрита плівковою оболонкою білого кольору, круглої форми, з тисненням «» з одного боку.

Арифам® 1,5 мг/10 мг: таблетка, вкрита плівковою оболонкою рожевого кольору, круглої форми, з тисненням «» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Блокатори кальцієвих каналів та діуретики. Амлодипін та діуретики. Код АТХ С08G А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Індапамід – це похідна сульфонамідів з індоловим кільцем, фармакологічно споріднена з тiazидними діуретиками, що діє шляхом інгібування реабсорбції натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів із сечею та меншою мірою - калію

та магнію, підвищуючи таким чином сечовиділення та забезпечуючи антигіпертензивну дію.

Амлодипін - інгібітор надходження іонів кальцію групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), що перешкоджає трансмембранному надходженню іонів кальцію до гладких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну полягає у його здатності розслабляти гладкі м'язи судин.

Фармакодинамічні ефекти

Клінічні дослідження II та III фази продемонстрували, що при застосуванні індапаміду у монотерапії антигіпертензивний ефект триває 24 години. Цей ефект проявляється в дозах, у яких діуретичні властивості є мінімальними. Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій, зниженням резистентності артеріол та загального периферичного опору судин. Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість побічних явищ зростає. У разі відсутності ефекту від лікування збільшувати дозу не слід.

Також у ході коротко-, середньо- та довготривалих досліджень за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією було продемонстровано, що індапамід:

- не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності);
- не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на цукровий діабет з артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну 1 раз на добу забезпечує клінічно достовірне зниження артеріального тиску впродовж 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Через повільний початок дії амлодипіну його застосування не призводить до гострої гіпотензії. Прийом амлодипіну не був пов'язаний із виникненням будь-яких метаболічних побічних реакцій або змін рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, подагрою та хворим на цукровий діабет.

Фармакокінетика.

Одночасний прийом індапаміду та амлодипіну не змінює їхніх фармакокінетичних властивостей порівняно з їх окремим застосуванням.

Індапамід

Індапамід 1,5 мг представлений у дозованій формі з пролонгованим вивільненням, що забезпечується завдяки матриксній системі, в якій розподілена діюча речовина та яка уможливорює рівномірне пролонговане вивільнення індапаміду.

Абсорбція. Індапамід, що вивільняється з таблетки, швидко та повністю всмоктується у гастроінтестинальному тракту. Прийом їжі дещо підвищує швидкість всмоктування, але не впливає на кількість абсорбованої діючої речовини. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається приблизно через 12 годин після перорального прийому одноразової дози, повторне застосування зменшує коливання рівня індапаміду в плазмі крові між двома прийомами препарату. Існує інтраіндивідуальна варіабельність.

Розподіл. Зв'язування індапаміду з протеїнами плазми крові – 79%. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому – 18 годин). Рівень стабільної концентрації досягається через 7 днів. Повторний прийом не призводить до кумуляції.

Виведення. Виведення головним чином відбувається із сечею (70% дози) та фекаліями (22%) у вигляді неактивних метаболітів.

Пацієнти високого ризику. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

Амлодипін

Амлодипін представлений у дозованій формі з негайним вивільненням.

Абсорбція, розподіл, зв'язування з протеїнами плазми крові. Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре абсорбується, максимальна концентрація в крові досягається через 6-12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить 64-80%. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що приблизно 97,5% циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми крові. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Біотрансформація/виведення. Період напіввиведення амлодипіну з плазми крові становить приблизно 35-50 годин, що відповідає одноразовій добовій дозі. Амлодипін екстенсивно метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, виводиться із сечею у незміненому вигляді (10%) та у формі метаболітів (60%).

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки. Кількість клінічних даних щодо застосування амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки обмежена. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижується, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та показника AUC приблизно на 40-60%.

Застосування пацієнтам літнього віку. Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну в плазмі крові в осіб літнього віку та у молодших пацієнтів є однаковим. У хворих літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення. В осіб із застійною серцевою недостатністю збільшення AUC та періоду напіввиведення було очікуваним для досліджуваної вікової групи пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідне лікування індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованих комбінаціях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або будь-яких допоміжних речовин препарату;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний);
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з індапамідом

Нерекомендовані комбінації

Літій. Можливе підвищення концентрації літію в плазмі крові з виникненням симптомів передозування, подібних до симптомів при безсольовій дієті (зменшується виведення літію з сечею). Однак якщо застосування діуретиків дійсно необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в плазмі крові та відкоригувати дозу діуретика.

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Препарати, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», такі як, але не обмежуючись:

- антиаритмічні препарати класу IA (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретилій);
- деякі антипсихотики:
 - фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифлуоперазин);
 - бензаміди (наприклад амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);
 - бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол);
 - інші антипсихотики (наприклад пімозид);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, метадон, астемізол, терфенадин).

Підвищується ризик виникнення шлуночкових аритмій, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (гіпокаліємія є фактором ризику). Перед призначенням такої комбінації перевіряють наявність гіпокаліємії та за необхідності коригують рівень калію. Слід контролювати клінічний стан пацієнта, рівень електролітів у плазмі крові та робити ЕКГ-моніторинг. За наявності гіпокаліємії слід застосовувати препарати, що не спричиняють виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ) (системного застосування), в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 та ацетилсаліцилова кислота у великих дозах

(≥ 3 г/добу). При одночасному застосуванні можливе послаблення антигіпертензивного ефекту індапаміду. У зневоднених пацієнтів підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (зниження гломерулярної фільтрації). Перед початком лікування слід відновити водний баланс та перевірити функцію нирок.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). За наявності дефіциту натрію лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту може спричинити виникнення раптової артеріальної гіпотензії та/або гострої ниркової недостатності (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії).

Для пацієнтів з *артеріальною гіпертензією*, в яких попередня терапія діуретиком призвела до дефіциту натрію, необхідно:

- за 3 доби до початку лікування інгібіторами АПФ припинити застосування діуретиків та потім, якщо необхідно, відновити прийом діуретика
- або розпочинати застосування інгібітора АПФ з низької початкової дози з поступовим її підвищенням.

Для пацієнтів із *застійною серцевою недостатністю* слід розпочинати застосування інгібітора АПФ з мінімальної дози, можливо, після зниження дози супутнього діуретика, що виводить калій.

У всіх випадках необхідно проводити моніторинг функції нирок (рівень креатиніну в плазмі крові) протягом перших тижнів лікування інгібіторами АПФ.

Інші сполуки, що можуть спричинити виникнення гіпокаліємії: амфотерицин В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїди (системного застосування), тетракозактид, проносні засоби, що стимулюють перистальтику. Підвищується ризик виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати рівень калію в плазмі крові та корегувати його за потреби. Це особливо потрібно пам'ятати при одночасному лікуванні серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні засоби, що не стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки. Гіпокаліємія та/або гіпомagneмія сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, magнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль, а у разі необхідності – коригування лікування.

Баклофен. Підвищується антигіпертензивний ефект. На початку лікування слід відновити водний баланс пацієнта та контролювати функцію нирок.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Комбінації, що потребують уваги

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Незважаючи на раціональність призначення цієї комбінації деяким пацієнтам, можливе виникнення гіпокаліємії чи гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або хворих на цукровий діабет). Слід контролювати рівень калію в плазмі крові, проводити ЕКГ-моніторинг і у разі необхідності переглянути терапію.

Метформін. Підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу, спричиненого метформіном, через можливий розвиток функціональної ниркової недостатності, пов'язаної із

застосуванням діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну в плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби. За наявності дегідратації, спричиненої застосуванням діуретиків, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при прийомі великих доз йодоконтрастних засобів. Слід відновити водний баланс до застосування йодоконтрастних засобів.

Іміпраміноподібні антидепресанти, нейролептичні засоби. Підвищується антигіпертензивний ефект та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Кальцій (солі). Можливе виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію з сечею.

Циклоспорин, такролімус. Можливе підвищення рівня креатиніну в плазмі крові без зміни рівня циркулюючого циклоспорину, навіть за відсутності дефіциту води та натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). Ймовірне зменшення антигіпертензивного ефекту (затримка води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Дантролен (інфузія). У дослідженнях на тваринах після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальним наслідком та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією. У разі схильності пацієнта до виникнення злоякісної гіпертермії та при її лікуванні рекомендовано уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, через ризик виникнення гіперкаліємії.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може збільшуватися, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту.

Інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного підвищення концентрації амлодипіну. Ці фармакокінетичні зміни клінічно більш виражені у пацієнтів літнього віку. Тому може бути необхідним проведення клінічного моніторингу та коригування дози. Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які приймають кларитроміцин у комбінації з амлодипіном. Таким пацієнтам рекомендоване ретельне спостереження.

Індуктори CYP3A4.

При одночасному застосуванні з відомими індукторами CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск та проводити корекцію дози під час та після одночасного застосування з індукторами CYP3A4, зокрема з індукторами сильної дії CYP3A4 (наприклад рифампіцин, звіробій (*hypericum perforatum*)).

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби. Гіпотензивні ефекти амлодипіну потенціюють гіпотензивну дію інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями (адитивний ефект). Клінічні дослідження взаємодії показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Такролімус. Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Для уникнення токсичності такролімусу при супутньому застосуванні з амлодипіном необхідно контролювати його рівень у крові та у разі необхідності коригувати його дозу.

Інгібітори механістичної мішені рапаміцину (mTOR). Такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін належить до інгібіторів CYP3A слабкої дії. При одночасному застосуванні з інгібіторами mTOR амлодипін може посилювати вплив останніх.

Циклоспорин. Дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну за участю здорових добровольців або інших популяцій, за винятком пацієнтів після трансплантації нирки, у яких відмічалось збільшення коливання мінімальної концентрації циклоспорину (в середньому від 0 до 40 %), не проводилися. У пацієнтів після трансплантації нирки, які застосовують амлодипін, слід контролювати рівень циклоспорину в крові та у разі необхідності знизити його дозу.

Симвастатин. Застосування амлодипіну в дозі, кратній 10 мг, у комбінації з 80 мг симвастатину призвело до 77%-го збільшення концентрації симвастатину порівняно з його прийомом як монотерапії. Пацієнтам, які приймають амлодипін, слід обмежити дозу симвастатину до 20 мг на добу.

Особливості застосування.

Особливі застереження

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків, особливо у разі дисбалансу електролітів, може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії, яка може прогресувати до печінкової коми. У такому разі застосування Арифаму слід негайно припинити через наявність індапаміду у його складі.

Фоточутливість. При застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків повідомлялося про виникнення реакцій фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи реакції фоточутливості під час лікування прийом препарату рекомендовано припинити. Якщо ж є потреба у відновленні його застосування, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету.

Запобіжні заходи при застосуванні

Гіпертонічний криз. Цільові дослідження з безпеки та ефективності амлодипіну у стані гіпертонічного кризу не проводились.

Баланс води та електролітів

Рівень натрію в плазмі крові. Перед початком лікування та надалі через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію в плазмі крові. Зниження рівня натрію в плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, тому необхідний моніторинг. У пацієнтів літнього віку та тих, хто страждає на цироз печінки, моніторинг слід проводити частіше (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»). Будь-яке лікування діуретиками може спричинити гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Гіпонатріємія у поєднанні з гіповолемією

може призвести до дегідратації та ортостатичної артеріальної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

Рівень калію в плазмі крові. Зниження рівня калію в плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Гіпокаліємія може бути причиною м'язових розладів. Надходила інформація щодо виникнення рабдоміолізу, переважно з тяжкою гіпокаліємією. Слід запобігати виникненню гіпокаліємії ($< 3,4$ ммоль/л) у хворих з високим ризиком, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти, які недостатньо харчуються та/або приймають багато медикаментів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками й асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій. Хворі, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія та брадикардія можуть сприяти розвитку аритмій тяжкого ступеня, у тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною. У всіх вищезазначених випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в плазмі крові. Перше визначення рівня калію в плазмі крові слід виконати упродовж першого тижня лікування. При виявленні гіпокаліємії слід відкоригувати рівень калію в плазмі крові. Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не проводиться корекція рівня магнію в сироватці крові.

Магній у плазмі крові

Було показано, що тіазиди та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рівень кальцію в плазмі крові. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і призводити до незначного й тимчасового підвищення рівня кальцію в плазмі крові. Виникнення гіперкальціємії може бути пов'язане з недиагностованим гіперпаратиреоїдизмом. У таких випадках слід припинити лікування та обстежити функцію паращитовидних залоз.

Рівень глюкози в крові. Через наявність індапаміду у складі препарату контроль рівня глюкози в крові є важливим для хворих на цукровий діабет, особливо за наявності гіпокаліємії.

Серцева недостатність. Пацієнтам із серцевою недостатністю Арифам слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III та IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів) частота випадків виникнення набряку легень була вищою при застосуванні амлодипіну, ніж плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю призначати антагоністи кальцію, у тому числі амлодипін, слід з обережністю, оскільки вони підвищують ризик виникнення серцево-судинних подій та смерті.

Функція нирок. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, коли функція нирок не порушена або порушення є незначними (рівень креатиніну в плазмі крові < 25 мг/л, тобто 220 мкмоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну плазми крові коригується з урахуванням віку, маси тіла та статі. Гіповолемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, асоціюється зі зниженням гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну плазми крові. Ця транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів з нормальною

функцією нирок, але може посилити наявну ниркову недостатність.

Пацієнтам з нирковою недостатністю амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну в плазмі крові не залежить від ступеня тяжкості ниркової недостатності. Амлодипін не піддається діалізу. Дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату Арифам за участю пацієнтів з дисфункцією нирок не проводились. Для осіб з порушенням функції нирок дозу препарату слід підбирати відповідно до дозування кожного окремого компонента при застосуванні як монотерапії.

Рівень сечової кислоти в крові. У пацієнтів з подагрою в анамнезі існує вірогідність збільшення кількості нападів подагри внаслідок підвищення рівня сечової кислоти в крові через наявність індапаміду у складі препарату.

Функція печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки спостерігаються подовження періоду напіввиведення амлодипіну та збільшення значення AUC (площа під кривою на графіку залежності концентрації препарату в крові від часу спостереження); рекомендації щодо дозування відсутні. Тому лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчої дози. Препарат слід застосовувати з обережністю на початку лікування та при підвищенні дози. Цільові дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату Арифам за участю пацієнтів з дисфункцією печінки не проводились. Через властивості індапаміду та амлодипіну Арифам протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня препарат слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку Арифам слід застосовувати з урахуванням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Спортсмени.

Спортсмени повинні взяти до уваги, що препарат містить діючу речовину, що може стати причиною позитивної реакції на допінг-контроль.

Допоміжні речовини. Лікарській засіб містить лактозу. Арифам не слід призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози та галактози.

Рівень натрію. Арифам містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто майже «вільний від натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

З огляду на вплив компонентів комбінованого препарату Арифам на перебіг вагітності та годування груддю:

- застосування препарату під час вагітності не рекомендоване;
- препарат не рекомендований під час годування груддю.

Вагітність

Застереження, пов'язані з індапамідом. Дані щодо застосування індапаміду вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 випадків). Наслідком тривалого застосування тіазидного діуретика під час III триместру вагітності може бути зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) вагітної жінки та матково-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію й затримку розвитку плода. Крім того, у рідкісних випадках у новонародженої дитини спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого чи опосередкованого токсичного впливу на репродуктивну функцію.

Застереження, пов'язані з амлодипіном. Дослідження з безпеки застосування амлодипіну вагітним жінкам не проводились. У дослідженнях на тваринах при застосуванні високих доз спостерігався токсичний вплив на репродуктивну функцію.

Годування груддю

Застереження, пов'язані з індапамідом. Дані щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатні. Можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів та гіпокаліємія. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Індапамід належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю пов'язують зі зменшенням або навіть пригніченням лактації.

Застереження, пов'язані з амлодипіном.

Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка вихідної дози, прийнятої матір'ю, яку отримує немовля, оцінувалася як міжквартильний розмах 3-7 % з максимумом 15%. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність

Застереження, пов'язані з індапамідом. Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самців та самок щурів. Впливу на фертильність людини не передбачається.

Застереження, пов'язані з амлодипіном. У деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів спостерігалися оборотні біохімічні зміни в головці сперматозоїда. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному дослідженні на тваринах були виявлені побічні реакції, що впливають на фертильність самців.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Арифам має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами:

- Індапамід не впливає на пильність, але в окремих випадках можуть виникати різні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або при одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами.

Як наслідок, здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами може погіршитися.

- Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Якщо у пацієнтів, які приймають амлодипін, виникли такі побічні реакції, як запаморочення, головний біль, втома або нудота, їх реакція може бути знижена. Рекомендовано бути обережними, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Одна таблетка на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Таблетку ковтають цілою, не розжовуючи, запиваючи водою. Максимальна добова доза – 1 таблетка (1,5 мг/10 мг).

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для ініціації терапії.

За необхідності зміни дозування слід провести індивідуальне титрування кожного з компонентів комбінації.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). При порушенні функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості коригування рекомендованої дози не потрібне.

Пацієнти літнього віку (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнтам літнього віку Арифам слід застосовувати з урахуванням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). При тяжких порушеннях функції печінки лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені, тому дозу слід підбирати з обережністю та розпочинати лікування з найнижчої дози (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Арифам дітям не вивчалися. Дані відсутні.

Передозування.

Інформації щодо передозування препаратом Арифам у людини немає.

Передозування при застосуванні індапаміду

Симптоми. При застосуванні індапаміду в дозах до 40 мг, що в 27 разів перевищує терапевтичну дозу, токсичного впливу не виявлено. Симптоми гострого отруєння здебільшого проявляються у вигляді порушень водно-електролітного балансу (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Клінічно можливе виникнення нудоти, блювання, артеріальної гіпотензії, судом, вертиго, сонливості, сплутаності свідомості, поліурії або олігурії, що може призвести до анурії (внаслідок гіповолемії).

Лікування. Заходи першої допомоги включають швидке виведення прийнятої речовини шляхом промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля з наступною нормалізацією водно-електролітного балансу в умовах стаціонару.

Передозування при застосуванні амлодипіну

Дані щодо свідомого передозування людини є обмеженими.

Симптоми. З наявних даних можна припустити, що прийом дуже великих доз може асоціюватися з надмірною периферичною вазодилатацією та ймовірним виникненням рефлексорної тахікардії. Повідомлялося про виражену, можливо, тривалу системну гіпотензію, що призводило до шоку з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після застосування) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування. Клінічно значима гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіном, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, включаючи частий моніторинг функції серця та респіраторної функції, надання пацієнту горизонтального положення з підняттям нижніх кінцівок, а також контроль ОЦК і сечовиділення. Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску у разі відсутності протипоказань до застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату, ймовірно, допоможе в усуненні наслідків блокади кальцієвих каналів. У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Прийом активованого вугілля впродовж 2 годин після застосування амлодипіну в дозі 10 мг знижує швидкість абсорбції останнього. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками, проведення гемодіалізу, ймовірно, не дасть результату.

Побічні реакції.

При окремому застосуванні індапаміду та амлодипіну, відповідно до зареєстрованого профілю безпеки, найбільш часто повідомляється про такі побічні реакції як гіпокаліємія, сонливість, запаморочення, головний біль, порушення зору, диплопія, пальпітації, припливи крові,

задишка, біль в абдомінальній ділянці, нудота, диспепсія, зміна ритму дефекації, діарея, запор, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у осіб зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань, набряк щиколотки, спазми м'язів, набряк, втома та астенія.

Під час лікування індапамідом та амлодипіном повідомлялося про побічні реакції з такою частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити за існуючими даними).

Інфекції та інвазії: риніт (нечасто - амлодипін).

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія (дуже рідко - індапамід та амлодипін); тромбоцитопенія (дуже рідко - індапамід та амлодипін); агранулоцитоз (дуже рідко - індапамід); апластична анемія (дуже рідко - індапамід); гемолітична анемія (дуже рідко - індапамід).

З боку імунної системи: гіперчутливість (дуже рідко - амлодипін).

З боку обміну речовин і метаболізму: гіпокаліємія (див. розділ «Особливості застосування») (часто - індапамід); гіперглікемія (дуже рідко - амлодипін); гіперкальціємія (дуже рідко - індапамід); гіпонатріємія з гіповолемією* (нечасто - індапамід); гіпохлоремія (рідко - індапамід); гіпомагніємія (рідко - індапамід).

З боку психіки: безсоння (нечасто - амлодипін); зміни настрою (у тому числі тривога) (нечасто - амлодипін); депресія (нечасто - амлодипін); сплутаність свідомості (рідко - амлодипін).

З боку нервової системи: сонливість (часто (особливо на початку лікування) - амлодипін); запаморочення (часто (особливо на початку лікування) - амлодипін); головний біль (рідко - індапамід; часто (особливо на початку лікування) - амлодипін); тремор (нечасто - амлодипін); дисгевзія (нечасто - амлодипін); непритомність (частота невідома - індапамід; нечасто - амлодипін); гіпестезія (нечасто - амлодипін); парестезія (рідко - індапамід; нечасто - амлодипін); гіпертонус (дуже рідко - амлодипін); периферична нейропатія (дуже рідко - амлодипін); екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром) (частота невідома - амлодипін); у разі печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (частота невідома - індапамід) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

З боку органів зору: порушення зору (частота невідома - індапамід; часто - амлодипін); диплопія (часто - амлодипін); міопія (частота невідома - індапамід); гостра закритокутова глаукома (частота невідома - індапамід); нечіткість зору (частота невідома - індапамід); хоріоїдальний випіт (частота невідома - індапамід).

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дзвін у вухах (нечасто - амлодипін); вертиго (рідко - індапамід).

З боку серця: пальпітації (часто - амлодипін); інфаркт міокарда (дуже рідко - амлодипін); аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь) (дуже рідко - індапамід; нечасто - амлодипін); пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (потенційно летальна) (частота невідома - індапамід) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

З боку судин: припливи крові (часто - амлодипін); артеріальна гіпотензія (дуже рідко - індапамід; нечасто - амлодипін); васкуліт (дуже рідко - амлодипін).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка (часто - амлодипін); кашель (нечасто - амлодипін).

З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці (часто - амлодипін); нудота (рідко - індапамід; часто - амлодипін); блювання (нечасто - індапамід; нечасто - амлодипін); диспепсія (часто - амлодипін); зміна ритму дефекації (часто - амлодипін); сухість у роті (рідко - індапамід; нечасто - амлодипін); панкреатит (дуже рідко - індапамід та амлодипін); гастрит (дуже рідко - амлодипін); гіперплазія ясен (дуже рідко - амлодипін); діарея (часто - амлодипін); запор (рідко - індапамід; часто - амлодипін).

З боку гепатобіліарної системи: гепатит (частота невідома - індапамід; дуже рідко - амлодипін); жовтяниця (дуже рідко - амлодипін); порушення функції печінки (дуже рідко - індапамід).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: макулопапульозний висип (часто - індапамід); пурпура (нечасто - індапамід; нечасто - амлодипін); алопеція (нечасто - амлодипін); знебарвлення шкіри (нечасто - амлодипін); гіпергідроз (нечасто - амлодипін); свербіж (нечасто - амлодипін); висип (нечасто - амлодипін); екзантема (нечасто - амлодипін); ангіоневротичний набряк (дуже рідко - індапамід; дуже рідко - амлодипін); кропив'янка (дуже рідко - індапамід; нечасто - амлодипін); токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко - індапамід; частота невідома - амлодипін); синдром Стівенса-Джонсона (дуже рідко - індапамід; дуже рідко - амлодипін); мультиформна еритема (дуже рідко - амлодипін); ексфолювативний дерматит (дуже рідко - амлодипін); набряк Квінке (дуже рідко - амлодипін); реакції фоточутливості (повідомлялося про випадки реакцій фоточутливості - індапамід; дуже рідко - амлодипін) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: набряк щиколотки (часто - амлодипін); артралгія (нечасто - амлодипін); міалгія (частота невідома - індапамід; нечасто - амлодипін); спазми м'язів (частота невідома - індапамід; часто - амлодипін); м'язова слабкість (частота невідома - індапамід); рабдоміоліз (частота невідома - індапамід); біль у спині (нечасто - амлодипін); можливе загострення наявного системного червоного вовчака (частота невідома - індапамід).

З боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання (нечасто - амлодипін); ніктурія (нечасто - амлодипін); полакіурія (нечасто - амлодипін); ниркова недостатність (дуже рідко - індапамід).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція (нечасто - амлодипін; нечасто - індапамід); гінекомастія (нечасто - амлодипін).

Загальні розлади та реакції у місці введення: набряк (дуже часто - амлодипін); втома (рідко - індапамід; часто - амлодипін); біль у грудній клітці (нечасто - амлодипін); астенія (часто - амлодипін); біль (нечасто - амлодипін); нездужання (нечасто - амлодипін).

Результати лабораторних досліджень: збільшення маси тіла (нечасто - амлодипін); зменшення маси тіла (нечасто - амлодипін); подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») (частота невідома - індапамід); підвищення рівня глюкози в крові (частота невідома - індапамід) (доцільність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою або цукровим діабетом); підвищення рівня сечової кислоти в крові (частота невідома - індапамід) (доцільність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою або цукровим діабетом); підвищення рівня печінкових ферментів (частота

невідома - індапамід; дуже рідко** - амлодипін).

* Може призвести до дегідратації та виникнення ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу; частота та вираженість цього ефекту незначні.

** Здебільшого внаслідок холестазу.

Опис окремих побічних реакцій

Під час досліджень II та III фаз порівняння доз 1,5 та 2,5 мг індапаміду аналіз рівня калію в плазмі показав дозозалежний ефект:

· Індапамід у дозі 1,5 мг: калій у плазмі крові < 3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів та < 3,2 ммоль/л у 4 % пацієнтів після 4-6 тижнів лікування. Через 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі крові становило 0,23 ммоль/л.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період лікарського засобу є важливим. Це дає змогу вести безперервний моніторинг співвідношення користі/ризиків застосування препарату. Спеціалісти в галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему повідомлень про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі до 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки. По 2 або 6 блістерів у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Виробник.

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд/Servier (Ireland) Industries Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Манілендз, Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Ірландія/Moneylands, Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Ireland.

Заявник.

Ле Лаборатуар Серв'є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France.

Для отримання будь-якої інформації щодо лікарського засобу просимо звертатися до ТОВ «Серв'є Україна» за тел.: (044) 490 3441, факс: (044) 490 3440.