

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші заттар: амлодипин + индапамид.

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Модификацияланып босап шығатын, үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 5,000 мг амлодипинге сәйкес келетін 6,935 мг амлодипин безилаты және 1,500 мг индапамид бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты – 104,500 мг (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Модификацияланып босап шығатын, үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 10,000 мг амлодипинге сәйкес келетін 13,870 мг амлодипин безилаты және 1,500 мг индапамид бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: лактоза моногидраты – 104,500 мг (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1. бөлімінде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Модификацияланып босап шығатын, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Дөңгелек, екі беті дөңес, бір жағында компания  логотипі өрнектелген ақ түсті таблеткалар.

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Дөңгелек, екі беті дөңес, бір жағында компания  логотипі өрнектелген қызғылт түсті таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Арифам препараты ересектерде қолдануға көрсетілген.

Амлодипинмен және индапамидпен емдеу қажет болатын пациенттердегі артериялық гипертензия.

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Тәулігіне 1 рет, дұрысы таңертең, 1 таблеткадан.

Емдік қажеттілік болса, Арифам дәрілік препаратының дозасын өзгертуге болады немесе алдын ала жекелеген компоненттер дозаларын таңдауды әркімге жеке жүргізуге болады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз)

Бүйректің ауыр зақымдануында (креатинин клиренсі 30 мл/минуттан аз) препаратты қабылдау қарсы көрсетілімді.

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерге препарат дозасын түзету қажет емес.

Егде жастағы тұлғалар (4.4. және 5.2. бөлімдерін қараңыз)

Арифам препаратын егде жастағы пациенттерге бүйрек функциясын ескере отырып, тағайындауға болады.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз)

Бауырдың ауыр зақымдануында Арифам препаратымен ем қарсы көрсетілімді. Бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерге амлодипинді дозалау жөніндегі ұсынымдар белгіленбеген, сондықтан дозаны абайлап таңдау керек, ал емдеуді ең аз дозасынан бастау керек (4.4. және 5.2. бөлімдерін қараңыз).

Балалар

Балалар мен жасөспірімдерде Арифам препаратын қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Таблетканы шайнамай, сумен іше отырып, бүтіндей жұту керек.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Әсер етуші заттарға, басқа сульфонамидтерге, дигидропиридин туындыларына немесе 6.1. бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі < 30 мл/мин).
- Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі немесе бауыр энцефалопатиясы.

- Гипокалиемиа.
- Бала емізу кезеңі.
- Айқын гипотензия.
- Шок (кардиогенді шокты қоса).
- Сол жақ қарыншадан шығарылу жолының обструкциясы (мысалы, жоғары дәрежедегі қолқа стенозы).
- Тұрақсыз гемодинамикамен жедел миокард инфарктісінен кейінгі жүрек жеткіліксіздігі.
- 18 жасқа дейінгі балалар.
- Галактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы (препарат құрамында лактоза бар болғандықтан).

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Бауыр энцефалопатиясы:

Бауыр функциясының бұзылуында тиазид тәрізді диуретиктер, әсіресе, электролит теңгерімсіздігі жағдайында бауыр комасына дейін үдеуі мүмкін бауыр энцефалопатиясын туғызуы мүмкін. Индапамид болуына байланысты, ем аясында осы құбылыс дамыған жағдайда Арифам препаратын қолдануды дереу тоқтату керек.

Фотосезімталдық

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер қабылдау кезінде фотосезімталдық реакцияларының жағдайлары сипатталды (4.8. бөлімін қараңыз). Егер емдеу кезінде фотосезімталдық реакциясы туындаса, препаратты қабылдауды тоқтату ұсынылады. Егер диуретикті қайталап тағайындау қажет болып саналса, дененің ашық бөліктерін күн сәулесінен немесе жасанды ультракүлгінді сәулелерден қорғауға кеңес беріледі.

Арифам препаратын келесі аурулар/жай-күйлер кезінде абайлап қолдану керек: айналымдағы қан көлемінің (АҚК) төмендеуі (диуретиктер қабылдау, тұзсыз диета, құсу, диарея), егде жас, бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттер, шеткері ісінулер мен асцит бар пациенттер, жүректің ишемиялық ауруы, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі, QT аралығының ұзаруы бар пациенттер, брадикардия, NYHA жіктеуі бойынша III-IV функционалдық класты жүректің созылмалы жеткіліксіздігі, қант диабеті, бүйрек артериясының стенозы (оның ішінде, екі жақты), жұмыс істеп тұрған жалғыз бүйрек, бүйрек жеткіліксіздігі, подагра.

Қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

Гипертониялық криз

Гипертониялық кризде амлодипин қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Су-электролит теңгерімі

Қан плазмасындағы натрий иондарының мөлшері

Емдеу басталғанша қан плазмасындағы натрий иондарының мөлшерін анықтау қажет.

Препаратты қабылдау аясында осы көрсеткішті жүйелі бақылап отыру керек. Гипонатриемия бастапқы сатыда клиникалық симптомдармен қатар жүрмеуі мүмкін, сондықтан жүйелі зертханалық бақылау қажет. Егде жастағы пациенттерге және бауыр циррозы бар пациенттерге натрий иондарының мөлшерін жиірек бақылау көрсетілген (4.8. және 4.9. бөлімдерін қараңыз).

Кез келген диурездік дәрілермен емдеу кейде күрделі асқынуларға алып келетін гипонатриемияны туғызуы мүмкін. Гипонатриемия гиповолемиамен біріктірілімде дегидратация мен ортостаздық

гипотензияны туғызуы мүмкін. Хлор иондарын жоғалту қатар жүрген жағдайда салдарлы компенсаторлық метаболизмдік алкалоз дамуы мүмкін: осы әсер жиілігі мен айқындылығы мардымсыз.

Қан плазмасындағы калий иондарының мөлшері

Гипокалиемия дамуымен калий қорларының сарқылуы тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер қабылдаумен байланысты негізгі қауіп түрінде болады. Гипокалиемия бұлшықет бұзылыстарын туғызуы мүмкін. Негізінен, ауыр гипокалиемия аясындағы рабдомиолиз жағдайлары мәлімделді. Қауіп жоғары болатын, атап айтқанда, егде жастағы, әлсіреген және/немесе біріккен дәрі-дәрмектік ем қабылдап жүрген пациенттерде, бауыр циррозы, шеткері ісінулері мен асцит бар пациенттерде, жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттерде, жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипокалиемия (< 3,4 ммоль/л) дамуын болдырмау қажет. Гипокалиемия осындай пациенттерде жүрек гликозидтерінің кардиоуыттылығын және аритмияның даму қаупін күшейтеді.

Әрі туа біткен, әрі дәрілік препараттардан туындаған QT аралығының ұзаруы бар пациенттер қауіп тобында болады. Гипокалиемия, сондай-ақ брадикардия ауыр аритмияның, атап айтқанда, «пируэт» типті өлім қаупі зор полиморфты қарыншалық тахикардияның туындауына ықпал ететін факторлар болып табылады.

Жоғарыда көрсетілген барлық жағдайларда қан плазмасындағы калий концентрациясын жиірек анықтау қажет. Қан плазмасындағы калий иондарының деңгейін алғаш анықтауды емдеу басталған соң бірінші аптаның ішінде жүргізген жөн.

Гипокалиемия пайда болғанда тиісті ем тағайындалуы тиіс. Қан плазмасындағы төмен магний концентрациясымен біріктірілімде анықталған гипокалиемия, егер қан плазмасындағы магний мөлшері түзетілмесе, емдеуге төзімді болуы мүмкін.

Қан плазмасындағы магний мөлшері

Тиазидтер және олар тәрізді диуретиктер, индапамидті қоса, магнийдің несеппен экскрециялануын арттыратыны, оның гипوماгнемияға алып келуі мүмкін екені көрсетілген (4.5. және 4.8. бөлімдерін қараңыз).

Қан плазмасындағы кальций мөлшері

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер кальцийдің несеппен экскрециясын төмендетуі және қан плазмасындағы кальций деңгейінің мардымсыз және уақытша ұлғаюын туындатуы мүмкін. Шынайы гиперкальциемия бұрын диагностикаланбаған гиперпаратиреозбен байланысты болуы мүмкін.

Препаратты қабылдау қалқансерік бездерінің функциясын зерттеуге дейін тоқтатылу керек.

Қан плазмасындағы глюкоза мөлшері

Индапамид болуымен байланысты, қант диабеті бар пациенттерде, әсіресе, гипокалиемия болғанда қандағы глюкоза деңгейін бақылап отыру қажет.

Жүрек жеткіліксіздігі

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде емдеуді абайлап жүргізген жөн. Ұзақ мерзімді плацебо-бақыланатын зерттеуде жүрек жеткіліксіздігі ауыр (NYHA жіктеуі бойынша III және IV класс) пациенттерде өкпе ісінуінің даму жиілігі, амлодипин қабылдаған пациенттер тобында, плацебо алған пациенттер тобына қарағанда жоғары болды. Жүректің іркілісті жеткіліксіздігі бар пациенттерде кальций өзекшелерінің блокаторларын, оның ішінде амлодипинді абайлап қолдану керек, өйткені олар жүрек-қантамыр оқиғалары мен өліммен аяқталу қаупін арттыруы мүмкін.

Бүйрек функциясы

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек функциясы қалыпты немесе бұзылуы мардымсыз болса ғана толықтай тиімді (ересек пациенттерде қан плазмасындағы креатинин деңгейі 25 мг/л төмен, яғни 220 мкмоль/л). Егде жастағы пациенттерде плазмадағы креатининнің қалыпты деңгейі жас шамасына, дене салмағына және жыныс ерекшелігіне қарай есептелуі керек.

Пациенттерде, өз кезегінде, диуретиктермен емдеудің басында натрий иондарын және суды жоғалтудан болатын гиповолемия себебінен шумақтық сүзіліс жылдамдығының төмендеуін байқауға болады. Бұл қан плазмасында мочеви́на мен креатинин концентрациясының жоғарылауына алып келуі мүмкін. Бауырдың осындай өткінші функционалдық жеткіліксіздігі бүйрек функциясы қалыпты болғанда клиникалық тұрғыда маңызды емес, алайда, бұрыннан бар бүйрек жеткіліксіздігінің нашарлауына алып келуі мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипинді әдеттегі дозаларда қолдануға болады. Қан плазмасындағы амлодипин концентрациясының өзгерістері бүйрек функциясының бұзылу дәрежесімен өзара байланысты емес. Амлодипин организмнен диализ арқылы шығарылмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы кезіндегі Арифам дәрілік препаратының әсерлері зерттелмеген. Бүйрек функциясының бұзылуында препарат дозасын жекелеген компоненттерінің мөлшерін ескере отырып, таңдау керек.

Несеп қышқылы

Индапамид болуымен байланысты, гиперурикемия бар пациенттерде подагра ұстамаларының даму қаупі артуы мүмкін.

Бауыр функциясы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде амлодипин $T_{1/2}$ және AUC артады. Осындай пациенттер үшін дозалау жөніндегі ұсынымдар белгіленбеген. Амлодипин қабылдауды ең төмен дозаларынан бастау және емдеудің басында да, дозаны арттыру кезінде де алдын ала сақтану шарасын қадағалау керек.

Бауыр функциясының бұзылуы кезінде амлодипин және индапамид компоненттерінің бекітілген біріктірілімімен дәрілік препаратты қолдану әсерлері зерттелмеген. Индапамид пен амлодипинді әр бөлек қолдану әсерлерін ескерсек, Арифам препараты бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде қолдануға қарсы көрсетілді, ал бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттерді емдеу кезінде сақ болу керек.

Хориоидеалық жалқық, жедел миопия және салдарлы жабық бұрышты глаукома

Сульфонамидтер немесе олардың туындылары көру өрісінің ақауымен, өтпелі миопиямен және жедел жабық бұрышты глаукомамен хориоидеалық жалқық дамуына алып келетін идиосинкразиялық реакцияны туғызуы мүмкін. Симптомдар көру өткірлігінің күрт төмендеуін немесе жедел басталатын көз ауыруын қамтиды және ол әдетте препаратты қабылдау басталған соң бірнеше сағат немесе апта ішінде туындайды.

Емдеу жүргізілмегенде жедел жабық бұрышты глаукома қайтымсыз көрмей қалуға әкелуі мүмкін. Бәрінен бұрын, препаратты барынша тез тоқтату қажет. Егер көзішілік қысым жоғары күйде қалса, дәрі-дәрмекпен шұғыл емдеу немесе хирургиялық араласу қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманы дамытатын қауіп факторлары анамнездегі сульфонамидтерге немесе пенициллинге аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

Спортшылар

Спортшылар дәрілік препарат құрамында допинг-тест өткізу кезінде жалған нәтиже беруі мүмкін әсер етуші зат бар екенін есепке алу керек.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттер Арифам препаратын бүйрек функциясын ескере отырып, қабылдау керек (4.2. және 5.2. бөлімдерін қараңыз).

Қосымша заттар

Арифам препаратының құрамында лактоза моногидраты бар. Галактоза жақпаушылығы, лактаза тапшылығы салдарынан лактозаның толық жақпаушылығы немесе глюкоза-галактозалық мальабсорбция синдромы сияқты сирек кездесетін тұқым қуалайтын аурулары бар пациенттерге осы дәрілік препаратты қабылдауға болмайды.

Натрий мөлшері

Арифам препаратының құрамында таблеткасына 1 ммоль мөлшерінен аз (23 мг) натрий бар, яғни натрий мүлде жоқ дерлік.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Амлодипинмен байланысты өзара әрекеттесулер:

Дантролен (v/i енгізу): жануарларда верапамил қабылдаудан және дантроленді вена ішіне енгізуден кейін гиперкалиемия аясында өліммен аяқталатын қарыншалар фибрилляциясы және жүрек-қантамырлық коллапс байқалды. Гиперкалиемияның даму қаупіне байланысты қатерлі гипертермияға бейімділігі бар пациенттерде, сондай-ақ қатерлі гипертермияны емдеу кезінде амлодипин сияқты баяу кальций өзекшелерінің блокаторларын бірге қолданбауға кеңес беріледі.

Амлодипинді *грейпфрутпен немесе грейпфрут шырынымен* қабылдау ұсынылмайды, өйткені ол кейбір пациенттерде амлодипин биожетімділігін арттыруы мүмкін, бұл гипотензиялық әсерінің күшеюіне әкеледі.

СYP3A4 цитохромының тежегіштері: амлодипинді күшті немесе орташа СYP3A4 тежегіштерімен (протеаза тежегіштері, азолдар тобынан зенге қарсы препараттар, эритромицин немесе кларитромицин сияқты макролидтер, верапамил немесе дилтиазем) бірге қолдану амлодипин экспозициясының едәуір ұлғаюына алып келуі мүмкін. Осы фармакокинетикалық өзгерістердің клиникалық көріністері егде жастағы пациенттерде өте айқын болуы мүмкін. Клиникалық жай-күйді мониторингтеу және дозаны түзету қажет болуы мүмкін.

Гипотензияның жоғары даму қаупіне орай, кларитромицин мен амлодипинді бірге қолданғанда пациентті мұқият қадағалауға кеңес беріледі.

СYP3A4 индукторлары: СYP3A4 изоферментінің белгілі индукторларын бірге қолданғанда қан плазмасында амлодипин концентрациясы өзгеруі мүмкін. Сондықтан емдеу кезінде де, бірге қолданудан кейін де АҚ бақылап отыру және препарат дозасын түзету керек (атап айтқанда, рифампицин, Шілтер жапырақты шайқурай сияқты СYP3A4 изоферментінің күшті индукторларымен бірге қолданғанда).

Амлодипиннің басқа дәрілік препараттарға әсері

Амлодипин гипертензияға қарсы әсері бар басқа препараттармен бір мезгілде қабылдағанда қосымша гипотензиялық әсерін көрсетеді.

Дәрілік өзара әрекеттесулерінің клиникалық зерттеулерінде амлодипин *аторвастатин*, *дигоксин* және *варфарин* фармакокинетикасына ықпал етпеді.

Такролимус: амлодипинмен оны бір мезгілде қолдану кезінде қандағы такролимус концентрациясының арту қаупі бар. Амлодипинді бір мезгілде қабылдаған пациенттерде такролимустың уытты әсерлерінен сақтану үшін қан плазмасындағы такролимус концентрациясын бақылау және, қажет болса, оның дозасын түзету қажет.

mTOR тежегіштері (сүт қоректілер жасушаларындағы рапамицин нысанасы): сиролимус, темсиролимус және эверолимус сияқты mTOR тежегіштері СҮРЗА субстраттары болып табылады. Амлодипин – әлсіз СҮРЗА тежегіші. mTOR тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда амлодипин олардың экспозициясын ұлғайтуы мүмкін.

Циклоспорин: циклоспориннің ең аз концентрацияларының жоғарылау өзгергіштігі білінген (орта есеппен, 0-ден 40% дейін) бүйрек трансплантациясы жасалған пациенттерді қоспағанда, дені сау еріктілерде немесе басқа қауымдарда циклоспорин мен амлодипиннің өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеді. Бүйрек трансплантациясы жасалған және амлодипин қолданған пациенттерде қан плазмасындағы циклоспорин мен такролимус концентрациясын бақылау және, қажет болса, циклоспорин дозасын төмендету қажет.

Симвастатин: амлодипин 10 мг және 80 мг симвастатин көп реттік дозаларын бірге қолдану, симвастатин монотерапиясымен салыстырғанда, симвастатин концентрациясының 77% артуына алып келді. Амлодипин қабылдап жүрген пациенттерде симвастатин дозасы тәулігіне 20 мг-ден аспауы тиіс.

Индапамидпен байланысты өзара әрекеттесулері:

Қолдануға ұсынылмайтын дәрілік препараттар біріктірілімдері.

Литий препараттары:

Индапамид пен литий препараттарын бір мезгілде қолданғанда тұзсыз диета кезіндегі сияқты, артық дозалану белгілерімен қан плазмасындағы литий деңгейінің жоғарылауын (несеппен литий экскрециясының төмендеуін) байқауға болады. Алайда, егер диуретиктер қолдану қажет болса, плазмада литийді мұқият мониторингтеу және дозаларын түзету қажет болады.

Қолдану кезінде сақтану шараларын қадағалау талап етілетін біріктірілімдер.

Төменде көрсетілгендері сияқты, бірақ бұл тізіммен шектелмейтін «пируэт» типті тахикардияны туындататын препараттар:

- аритмияға қарсы Ia класс дәрілік препараттары (мысалы, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
- аритмияға қарсы III класс дәрілік препараттары (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий),
- психозға қарсы кейбір препараттар:

- фенотиазиндер (мысалы, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамидтер (мысалы, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофенондар (мысалы, дроперидол, галоперидол), психозға қарсы басқа препараттар (мысалы, пимозид),

- басқа заттар (мысалы, бепридил, цизаприд, дифеманил, в/і енгізуге арналған эритромицин, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, в/і енгізуге арналған винкамин, метадон, астемизол, терфенадин).

Қарыншалық аритмиялар, әсіресе, «пируэт» типті тахикардияның жоғары қаупі (қауіп факторы ретіндегі гипокалиемия).

Арифам препаратын тағайындау алдында гипокалиемияның бар-жоғын зерттеу, ал қажет болса, түзету жүргізген жөн. Клиникалық жай-күйге, плазма электролиттеріне және ЭКГ мониторингтеу талап етіледі.

Гипокалиемия болғанда «пируэт» типті тахикардияны туындатпайтын препараттарды қолдану керек.

Қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (жүйелі қолдану), циклооксигеназа-2 селективті тежегіштерін, ацетилсалицил қышқылының жоғары дозаларын (≥ 3 г/тәулік) қоса:

Индапамидтің гипертензияға қарсы әсері төмендеуі мүмкін.

Дегидратация (шумақтық сүзіліс жылдамдығы) бар пациенттерде бүйректің жедел жеткіліксіздігінің даму қаупі. Емдеудің басында гидратация және бүйрек функциясына мониторингтеу жүргізген жөн.

Ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері:

Егер АӨФ тежегішімен емдеу бұрыннан бар натрий деңгейінің төмендеуі аясында (әсіресе, бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде) басталса, күрт гипотензияның және/немесе бүйректің жедел жеткіліксіздігінің қаупі.

Артериялық гипертензияда, егер осының алдындағы диуретиктермен емдеу натрий деңгейінің төмендеуін туындатуы мүмкін болса:

- АӨФ тежегішімен емдеу басталуынан 3 күн бұрын диуретик қабылдауды тоқтату қажет. Одан әрі, қажет болса, калий жинақталмайтын диуретик қабылдауды жаңғыртуға болады;

- АӨФ тежегішін бастапқы төмен дозада тағайындау және дозаны біртіндеп арттыру қажет.

Жүректің іркілісті жеткіліксіздігінде АӨФ тежегішімен емдеуді калий жинақталмайтын диуретик дозасын алдын ала төмендету мүмкіндігімен төмен дозалардан бастау керек. Барлық жағдайларда АӨФ тежегішімен емдеудің алғашқы апталарында бүйрек функциясына (қан плазмасындағы креатинин деңгейіне) мониторинг өткізу керек.

Гипокалиемияны тудыратын басқа препараттар: амфотерицин В (в/і), глюко- және минералокортикоидтар (жүйелі қолдану), тетракозактид, ішек моторикасын көтермелейтін іш жүргізгіш дәрілер:

Гипокалиемияның жоғары даму қаупі (аддитивті әсері).

Қан плазмасындағы калий концентрациясына мониторинг және, қажет болса, оны түзетуді жүргізген жөн. Бұл, әсіресе, жүрек гликозидтерімен қатарлас емдеу кезінде маңызды. Ішек моторикасын көтермелейтін іш жүргізгіш дәрілерді пайдалану керек.

Жүрек гликозидтері:

Гипокалиемия және/немесе гипомагниемия жүрек гликозидтерінің уытты әсерлерінің көрініс беруіне түрткі болуы мүмкін.

Қан плазмасындағы калий және магний концентрациясына және ЭКГ көрсеткіштеріне мониторинг, сондай-ақ қажет болса, емдеуге түзету жүргізген жөн.

Баклофен:

Гипертензияға қарсы әсерінің күшеюі.

Емдеудің басында гидратация және бүйрек функциясына мониторинг өткізу керек.

Аллопуринол:

Индапамидпен бір мезгілде қолдану аллопуринолға жоғары сезімталдық реакцияларының туындау қаупін арттыруы мүмкін.

Зейін қоюды талап ететін препараттар біріктірілімі.

Калий жинақтаушы диуретиктер (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Кейбір пациенттерде біріктірілімдерді қолдану мақсатқа сай болса да, гипокалиемия немесе гиперкалиемия (әсіресе, бүйрек жеткіліксіздігі мен қант диабеті бар пациенттерде) туындауы мүмкін. Қан плазмасындағы калий концентрациясын және ЭКГ көрсеткіштерін қадағалау, ал егер қажет болса, емдеуді қайта қарау қажет.

Метформин:

Диуретиктер, әсіресе, ілмекті түрлерінің аясында туындауы мүмкін бүйректің функционалдық жеткіліксіздігі метформин қабылдаумен байланысты сүт қышқылды ацидоз даму қаупін арттырады. Егер қан плазмасындағы креатинин деңгейі ерлерде 15 мг/л (135 мкмоль/л), ал әйелдерде 12 мг/л (110 мкмоль/л) мөлшерінен асып кетсе, метформинді қолдануға болмайды,

Құрамында йод бар контрастылы заттар:

Диуретиктерден болатын дегидратацияда, әсіресе, құрамында йод бар контрастылы заттардың жоғары дозаларын пайдалану кезінде бүйректің жедел жеткіліксіздігінің жоғары даму қаупі бар.

Құрамында йод бар препаратты енгізер алдында сұйықтық жоғалту орнын толтыру керек.

Трициклды антидепрессанттар, нейролептиктер:

Гипертензияға қарсы әсер және ортостаздық гипотензияның жоғары қаупі (аддитивті әсер).

Кальций тұздары:

Несеппен кальций шығарылуының төмендеуі салдарынан гиперкальциемия қаупі болады.

Циклоспорин, такролимус:

Айналымдағы циклоспорин концентрациясының қандай да бір өзгерістерінсіз, тіпті су/ натрий жоғалту болмаса да, қан плазмасында креатинин деңгейінің жоғарылау қаупі байқалады.

Кортикостероидтар, тетракозактид (жүйелі қолдану):

Гипертензияға қарсы әсерінің төмендеуі (кортикостероидтар қолдану аясында су/натрий кідірісі).

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік және лактация

Жүктілік және бала емізу кезіндегі осы біріктірілімнің жекелеген компоненттерінің әсерін ескере отырып:

Арифам препараты жүктілік кезінде қолдануға ұсынылмайды. Арифам препараты бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілді.

Жүктілік

Амлодипин:

Жүкті әйелдерде амлодипин қолдану қауіпсіздігі анықталмаған. Жануарларға жүргізілген тәжірибелік зерттеулерде тұқым өрбіту жүйесіне қатысты уытты әсері препаратты жоғары дозаларда пайдалану кезінде анықталды.

Индапамид:

Қазіргі уақытта жүктілік кезінде индапамидті қолдану деректерінің саны жеткіліксіз (300-ден аз жағдай сипатталды). Жүктіліктің үшінші триместрі кезінде тиазидті диуретиктердің ұзаққа созылатын әсері анасында гиповолемияны туындатуы, сондай-ақ жатыр-плаценталық қан ағымын азайтуы мүмкін, бұл фетоплаценталық ишемияға және шарананың даму кідірісіне әкелуі мүмкін. Бұдан бөлек, босанудан аз уақыт бұрын диуретиктер қабылдау аясында жаңа туған нәрестелерде гипогликемия мен тромбоцитопенияның сирек жағдайлары тіркелді. Жануарларға жүргізілген тәжірибелік зерттеулерде тұқым өрбіту функциясына тіке немесе тікелей уытты әсері анықталмады.

Лактация

Амлодипин:

Амлодипин емшек сүтімен шығарылады. Сәби қабылдаған аналық дозаның үлесі 15% дейінгі жоғарғы шекпен 3-тен 7% дейінгі кватильаралық диапазонмен бағаланды. Сәбилерге амлодипин әсері белгісіз.

Индапамид:

Индапамид немесе оның метаболиттерінің емшек сүтімен бөліну-бөлінбеуі белгісіз. Жаңа туған нәрестеде осы ретте сульфонамид туындыларына жоғары сезімталдық пен гипокалиемия дамуы мүмкін.

Жаңа туған нәресте/сәби үшін қауіпін жоққа шығаруға болмайды.

Тиазидті диуретиктер қабылдау ана сүті мөлшерінің азаюын немесе лактацияның бәсеңдеуін туындатады.

Фертильділік

Амлодипин:

Баяу кальций өзекшелерінің блокаторларын қабылдаған кейбір пациенттерде сперматозоидтар басының қайтымды биохимиялық өзгерістері байқалды. Амлодипиннің тұқым өрбіту функциясына уытты әсеріне қатысты жеткілікті клиникалық деректер саны жоқ. Егеуқұйрықтарға жүргізілген зерттеуде аталықтар фертильділігіне қолайсыз әсері анықталды.

Индапамид:

Егеуқұйрықтардың екі жынысында да тұқым өрбіту функциясының фертильділігіне әсері болмайды деп жорамалданады.

4.7. Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Арифам препараты автокөлікті басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне мардымсыз әлде орташа ықпалын тигізеді.

- Амлодипин көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне шамалы немесе орташа әсер етеді. Егер амлодипин алып жүрген пациенттерде бас айналу, бас ауыру, қалжырау немесе жүрек айну байқалса, реакция беру қабілетіне нұқсан келуі мүмкін. Әсіресе, емдеудің басында сақтық шарасын қадағалауға кеңес беріледі.

- Индапамид зейін қою қабілетіне ықпал етпейді, бірақ жекелеген жағдайларда, әсіресе, емдеудің басында немесе гипертензияға қарсы басқа дәрі қосылғанда артериялық қысым төмендеуімен байланысты әр алуан реакциялар туындауы мүмкін. Нәтижесінде көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне нұқсан келуі мүмкін.

4.8. Жағымсыз реакциялар.

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Жекелеген амлодипин мен индапамид препараттарымен емделу кезінде ең көп жиі байқалатын жағымсыз реакциялар гипокалиемия, ұйқышылдық, бас айналу, бас ауыру, көрудің бұзылуын, диплопия, жүрек қағу, қан кернеу, енгігу, іштің ауыруын, жүрек айну, диспепсия, диарея, үлкен дәрет ырғағының өзгеруі, іш қатулар, макулопапулезді бөртпе, тобық ісінуін, бұлшықеттер түйілуін, ісінулер, қалжырау мен астенияны қамтиды.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Арифам препаратының компоненттерімен емдеуге байланысты болуы мүмкін деп жіктелген жағымсыз реакциялар клиникалық зерттеу деректері және тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесі бойынша 1 кестеде ағзалар жүйелерінің кластарына және абсолютті кездесу жиілігіне қарай тізбеленген. Кездесі жиілігі келесі үлгіде белгіленеді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10000$ және $< 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалауға болмайды).

1 кесте

Арифам препаратын қолданумен байланысты жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі	
		Индапамид	Амлодипин
Инфекциялар және инвазиялар	Ринит	-	Жиі емес
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Лейкопения	Өте сирек	Өте сирек
	Тромбоцитопения	Өте сирек	Өте сирек
	Агранулоцитоз	Өте сирек	-
	Аплазиялық анемия	Өте сирек	-
	Гемолиздік анемия	Өте сирек	-
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық реакциялары	-	Өте сирек
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Гипокалиемия	Жиі	-
	Гипонатриемия гиповолемиамен ¹	Жиі емес	-
	Гипохлоремия	Сирек	-
	Гипомагниемия	Сирек	-
	Гипергликемия	-	Өте сирек
	Гиперкальциемия	Өте сирек	-
Психикалық бұзылулар	Ұйқысыздық	-	Жиі емес
	Көңіл-күй құбылуы (үрейленуді қоса)	-	Жиі емес

	Депрессия	-	Жиі емес
	Сананың шатасуы	-	Сирек
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Ұйқышылдық	-	Жиі (әсіресе, емдеудің басында)
	Бас айналу	-	Жиі (әсіресе, емдеудің басында)
	Бас ауыру	Сирек	Жиі (әсіресе, емдеудің басында)
	Тремор	-	Жиі емес
	Дәм сезудің өзгеруі (дисгевзия)	-	Жиі емес
	Естен тану	Жиілігі белгісіз	Жиі емес
	Сезімталдық төмендеуі (гипестезия)	-	Жиі емес
	Парестезиялар	Сирек	Жиі емес
	Гипертонус	-	Өте сирек
	Шеткері нейропатия	-	Өте сирек
	Экстрапирамидалық бұзылыстар (экстрапирамидалық синдром)	-	Жиілігі белгісіз
	Бауыр жеткіліксіздігі жағдайында бауыр энцефалопатиясы дамуы мүмкін	Жиілігі белгісіз (4.3. және 4.4.бөлімдерін қараңыз..)	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Диплопия	-	Жиі
	Миопия	Жиілігі белгісіз	-
	Жедел жабық бұрышты глаукома	Жиілігі белгісіз	-
	Хориоидеалық жалқық (4.4. бөлімін қараңыз)	Жиілігі белгісіз	-
	Анық көрмеу	Жиілігі белгісіз	-
Есту мүшесі және құлақ иірі	Құлақтағы шыңыл	-	Жиі емес
	Вертиго	Сирек	-

тарапынан бұзылулар			
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек қағу	-	Жиі
	Миокард инфарктісі	-	Өте сирек
	Аритмия (оның ішінде брадикардия, қарыншалық тахикардия және жүрекшелер фибрилляциясы)	Өте сирек	Жиі емес
	«Пируэт» типті тахикардия (өліммен аяқталу қаупі зор)	Жиілігі белгісіз (4.4. және 4.5 бөлімдерін қараңыз.)	-
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Бет терісіне қан тебу	-	Жиі
	Артериялық гипотензия	Өте сирек	Жиі емес
	Васкулит	-	Өте сирек
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Ентігу	-	Жиі
	Жөтел	-	Жиі емес
Асқазан-ішек бұзылулары	Іштің ауыруы	-	Жиі
	Жүрек айну	Сирек	Жиі
	Құсу	Жиі емес	Жиі емес
	Диспепсия	-	Жиі
	Үлкен дәрет ырғағының өзгеруі	-	Жиі
	Ауыз кеберсуі	Сирек	Жиі емес
	Панкреатит	Өте сирек	Өте сирек
	Гастрит	-	Өте сирек
	Қызылиек гиперплазиясы	-	Өте сирек
	Диарея	-	Жиі
	Іш қату	Сирек	Жиі
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Гепатит	Жиілігі белгісіз	Өте сирек
	Сарғаю	-	Өте сирек
	Бауыр функциясының бұзылуы	Өте сирек	-
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Макулопапулезді бөртпе	Жиі	-
	Пурпура	Жиі емес	Жиі емес
	Алопеция	-	Жиі емес

	Тері түсінің өзгеруі	-	Жиі емес
	Гипергидроз	-	Жиі емес
	Қышыну	-	Жиі емес
	Тері бөртпесі	-	Жиі емес
	Экзантема	-	Жиі емес
	Ангioneвроздық ісіну	Өте сирек	Өте сирек
	Есекжем	Өте сирек	Жиі емес
	Уытты эпидермалық некролиз	Өте сирек	Жиілігі белгісіз
	Стивенс-Джонсон синдромы	Өте сирек	Өте сирек
	Мультиморфалы эритема	-	Өте сирек
	Эксфолиативті дерматит	-	Өте сирек
	Квинке ісінуі	-	Өте сирек
	Фотосезімталдық	Фотосезімталдық реакциялары жағдайлары сипатталды <i>(4.4. бөлімін қараңыз)</i>	Өте сирек
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Тобық ісінуі	-	Жиі
	Артралгия	-	Жиі емес
	Миалгия	Жиілігі белгісіз	Жиі емес
	Бұлшықеттердің түйілуі	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Бұлшықет әлсіздігі	Жиілігі белгісіз	-
	Рабдомиолиз	Жиілігі белгісіз	-
	Арқаның ауыруы	-	Жиі емес
	Бұрыннан бар жүйелі қызыл жегінің болжамды өршуі	Жиілігі белгісіз	-
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Несеп шығарудың бұзылуы	-	Жиі емес
	Никтурия	-	Жиі емес
	Поллакиурия	-	Жиі емес
	Бүйрек жеткіліксіздігі	Өте сирек	-
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері	Эректильді дисфункция	Жиі емес	Жиі емес
	Гинекомастия	-	Жиі емес

тарапынан бұзылулар			
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Ісіну	-	Өте жиі
	Қатты қалжырау	Сирек	Жиі
	Кеуде қуысының ауыруы	-	Жиі емес
	Астения	-	Жиі
	Ауыру	-	Жиі емес
	Дімкәстану	-	Жиі емес
Зертханалық және аспаптық деректер	Дене салмағының артуы	-	Жиі емес
	Дене салмағының төмендеуі	-	Жиі емес
	Электрокардиограммада (ЭКГ) QT аралығының ұзаруы	Жиілігі белгісіз (4.4. және 4.5 бөлімдерін қараңыз)	-
	Емдеу кезінде плазмада глюкоза деңгейінің жоғарылауы	Жиілігі белгісіз Подагра немесе қант диабеті бар пациенттерге осы диуретиктерді тағайындаудың мақсатқа сай болуын мұқият бағалау керек.	-
	Қан плазмасында несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауы	Жиілігі белгісіз Подагра немесе қант диабеті бар пациенттерге осы диуретиктерді тағайындаудың мақсатқа сай болуын мұқият бағалау керек.	-
Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы	Жиілігі белгісіз	Өте сирек ²	

¹- дегидратацияға және ортостаздық гипотензияға әкеледі. Хлор иондарын қатарлас жоғалту салдарлы компенсаторлық метаболизмдік алкалозға әкелуі мүмкін: Осы әсерінің жиілігі және айқындылық дәрежесі мардымсыз.

²- холестазбен біріккенде өте жиі.

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Индапамидтің 1,5 мг және 2,5 мг дозалары салыстырылатын II және III фазаның зерттеулері шеңберінде индапамидтің қан плазмасындағы калий деңгейіне дозаға тәуелді әсер ететіні анықталды:

- Индапамид 1,5 мг: қан плазмасындағы 3,4 ммоль/л мөлшерінен аз калий концентрациясы пациенттердің 10%-да және қан плазмасындағы 3,2 ммоль/л мөлшерінен аз калий концентрациясы

пациенттердің 4%-да ем басталуынан кейін 4-6 аптадан өткен соң байқалды. 12 апта емделуден кейін қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,23 ммоль/л құрады.

- Индапамид 2,5 мг: қан плазмасындағы 3,4 ммоль/л мөлшерінен аз калий концентрациясы пациенттердің 25%-да және қан плазмасындағы 3,2 ммоль/л мөлшерінен аз калий концентрациясы пациенттердің 10%-да ем басталған соң 4-6 аптадан өткенде байқалды. 12 апта емделуден кейін қан плазмасындағы калий концентрациясының орташа төмендеуі 0,41 ммоль/л құрады.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

«Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй,
1 кұр.

Денсаулық сақтау саласын қадағалау
жөніндегі федералдық қызмет

Тел: +7 (800) 550 99 03

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Қазақстан Республикасы

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы,
А.Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО)

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау
министрлігі Медициналық және
фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік
заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау
ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Тел.: +7 (717) 278 99 11

<http://www.ndda.kz>

Армения Республикасы

0051, Ереван қ., Комитас даңғ., 49/5

«Академик Э. Габриелян ат. Дәрілер мен
медициналық технологияларды ғылыми
сараптау орталығы» ДТАҚ

Тел.: (+374 60) 83 00 73, (+374 10) 23 08 96,
(+374 10) 23 16 82

Дәрілер қауіпсіздігін мониторингтеу бөлімінің
жедел желі телефоны: (+374 10) 20 05 05,
(+374 96) 22 05 05

<http://pharm.am>

Эл. пошта: admin@pharm.am,
vigilance@pharm.am

4.9. Артық дозалану

Арифам препаратының артық дозалануы туралы ақпарат жоқ.

Амлодипин

Симптомдары

Адамда алдын ала көзделмеген артық дозалануы туралы ақпарат шектеулі.

Қолда бар деректер едәуір артық дозаланудың шектен тыс шеткері вазодилатацияға және болжамды түрде рефлекторлы тахикардияға әкелуі мүмкін. Өліммен аяқталуға дейін шок дамуына дейін апаратын айқын және ықтималды түрде ұзаққа созылатын жүйелі гипотензия жағдайлары байқалды.

Амлодипиннің артық дозалануы нәтижесінде кідіріспен (препаратты ішке қабылдаудан кейін 24-48 сағат өткен соң) көрініс беруі және өкпені жасанды желдетуді талап етуі мүмкін өкпенің кардиогенді емес ісінуінің сирек жағдайлары мәлімделді. Перфузия мен жүрек лықсытуын демеуге арналған бастапқы реанимациялық іс-шаралар (гиперволемианы қоса) ахуалды өршітетін факторлар болуы мүмкін.

Емдеу

Амлодипиннің артық дозалануы салдарынан болатын клиникалық мәнді гипотензияда жүрек және тыныс алу функцияларын жиі мониторингтеуді және тыныс алдыру мақсатында аяқ-қолды жоғары көтеру және айналымдағы қан көлемін бақылау және диурезді қоса, жүрек-қантамыр жүйесінің атқаратын қызметін белсенді демеу қажет.

Тамырлар тонусын және артериялық қысымды қалпына келтіру үшін оларды қолдануға қарсы көрсетілімдер болмаса, тамыр тарылтатын дәрілерді қолдану тиімді болуы мүмкін. Кальций глюконатын вена ішіне енгізу кальций өзекшелерінің бөгелісін жоюға ықпал ете алады.

Кейбір жағдайларда асқазанды шаю мақсатқа сай болуы мүмкін. Дені сау еріктілерде 10 мг амлодипин қабылдаудан кейін 2 сағатқа дейінгі кезең ішінде белсендірілген көмір қолдану амлодипиннің сіңірілу жылдамдығының төмендеуіне әкеледі.

Амлодипин ақуыздармен жоғары дәрежеде байланысатындықтан, диализдің тиімді болу мүмкіндігі аз.

Индапамид

Симптомдары

Индапамид 40 мг дейінгі, яғни емдік дозадан 27 есе жоғары дозаларда қолдану кезінде уыттылық танытпады.

Жедел улану белгілері, ең алдымен, су-электролит бұзылулары (гипонатриемия, гипокалиемия) болып табылады. Клиникалық көрінісінде жүрек айну, құсу, гипотензия, бұлшықеттер түйілуі, вертиго, ұйқышылдық, сананың шатасуы, полиурия немесе анурияға дейін жеткізуі мүмкін олигурия (гиповолемиа салдарынан) білінуі мүмкін.

Емдеу

Шұғыл көмек көрсетудің бастапқы шараларында асқазанды шаю және/немесе белсендірілген көмір тағайындау арқылы қабылданған затты (-тарды) жылдам шығару қамтылады, одан кейін су-электролит теңгерімі арнайы мамандандырылған бөлімдегі қалып шегіне дейін қалпына келтіріледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері.

Фармакотерапиялық тобы: гипотензиялық біріктірілген дәрі («баяу» кальций өзекшелерінің блокаторлары (БКӨБ)) + диурездік дәрі).

АТХ коды: C08GA02

Әсер ету механизмі

Амлодипин – кальций иондары ағысының тежегіші, кардиомиоциттерге және тамыр жақтауының тегіс бұлшықет жасушаларына кальций иондарының жарғақша арқылы ағысын тежейтін дигидропиридин туындысы (баяу кальций өзекшелерінің блокаторы немесе кальций иондарының антагонисі).

Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсер ету механизмі тамырлардың тегіс бұлшықеттерін тікелей босаңсыту әсерімен жүзеге асады.

Индапамид – бұл нефрон ілмегінің кортикальді сегментінде натрийдің кері сіңірілуін азайту арқылы әсер ететін тиазид тәрізді диуретиктердің фармакологиялық тобына жататын индол сақинасы бар сульфонамид туындысы. Индапамид натрий мен хлоридтердің несеппен экскрециясын және, аз дәрежеде, калий мен магний экскрециясын арттырады, сол арқылы диурезді көбейтеді және гипертензияға қарсы әсерін көрсетеді.

Фармакодинамикалық әсерлері

Артериялық гипертензия бар пациенттерде тәулігіне бір рет амлодипин қабылдау 24 сағат бойы жатқан қалыпта және тік тұрған күйде артериялық қысымның клиникалық мәнді төмендеуін қамтамасыз етеді. Әсерінің баяу дамуына байланысты амлодипин, әдетте, жедел гипотензияны туындатпайды.

Амлодипин липид алмасуға қолайсыз ықпалын тигізбейді және қан плазмасының липидтік бейінінің өзгерісін тудырмайды, сондықтан ол бронх демікпесі, қант диабеті және подаграсы бар пациенттерде қолдануға сай келмейді.

Индапамидтің гипертензияға қарсы белсенділігі артериялардың созылғыш қасиеттерін жақсартумен және артериолалық және жалпы шеткері тамыр кедергісін төмендетумен байланысты.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Клиникалық II және III фазалар зерттеулерінде индапамидті айқын диурездік әсерін көрсетпейтін дозаларда монотерапия режимінде пайдалану кезінде 24-сағаттық гипотензиялық әсері көріністелді.

Индапамид жүректің сол жақ қарыншасының гипертрофиясын азайтады.

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер белгілі бір дозадан кейін емдік әсер ету платосына жетеді, ал препарат дозасын одан әрі арттыру кезінде жағымсыз әсерлер жиілігінің жоғарылауы жалғасады. Егер ем қалаулы емдік әсеріне әкелмесе, препарат дозасын арттыруға болмайды.

Артериялық гипертензия бар пациенттерде қысқа мерзімде, орташа ұзақтықта және ұзақ уақыт қолдану кезінде индапамид:

- липид алмасу көрсеткіштеріне, оның ішінде триглицеридтер, холестерин, тығыздығы төмен липопротеиндер және тығыздығы жоғары липопротеиндер деңгейіне әсер етпейді;
- көмірсулар алмасу көрсеткіштеріне, оның ішінде қант диабеті бар пациенттерде әсер етпейді.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Амлодипин мен индапамидті бір мезгілде қолдану, осы дәрілерді әр бөлек қолданумен салыстырғанда, олардың фармакокинетикалық қасиеттерін өзгертпейді.

Амлодипин

Арифам препаратында амлодипин дереу босап шығатын пішінде болады.

Сіңірілуі, таралуы, плазма ақуыздарымен байланысуы

Амлодипин емдік дозаларда ішке қабылдағанда жақсы сіңеді, осы орайда қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына препаратты ішке қабылдаудан кейін 6-12 сағаттан соң жетеді. Абсолютті биожетімділігі 64-дан 80% дейін жүреді. Таралу көлемі 21 л/кг жуық. *In vitro* зерттеулері айналымдағы амлодипиннің 97,5% жуығының қан плазмасы ақуыздарымен байланысатынын көрсетеді.

Бір мезгілде ас ішу амлодипин биожетімділігіне ықпал етпейді.

Метаболизмі және шығарылуы

Амлодипиннің қан плазмасынан терминалдық жартылай шығарылу кезеңі шамамен 35-50 сағатқа созылады, бұл препаратты тәулігіне бір рет қабылдауға тура келеді. Амлодипин белсенді емес метаболиттердің түзілуімен бауырда белсенді метаболиттенеді, осы орайда бастапқы қосылыстың 10%-ы өзгеріссіз күйде және метаболиттерінің 60%-ы несеппен шығарылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерде амлодипин қолдану жөнінде өте шектеулі клиникалық деректер бар. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин клиренсі азаяды, бұл жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруына және «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданының (AUC) шамамен 40-60% ұлғаюына алып келеді.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы және жас адамдарда қан плазмасындағы амлодипиннің ең жоғары концентрацияларына жету уақыты ерекшеленбейді. Егде жастағы пациенттерде амлодипин клиренсінің азаю үрдісі бар, оның нәтижесінде AUC және жартылай шығарылу кезеңі ұзарады. Жүректің іркілісті жеткіліксіздігі бар пациенттерде AUC және жартылай шығарылу кезеңінің ұзаруы пациенттердің осы жас топтарына тән күтілетін шамаларға сәйкес болды.

Индапамид

Индапамид 1,5 мг модификацияланып босап шығатын Арифам препаратында арнайы тасымалдаушы матрикте таралған, бұл индапамидтің біртіндеп босап шығуына мүмкіндік береді.

Сіңірілуі

Индапамидтің босап шыққан үлесі асқазан-ішек жолында толық сіңеді.

Ас ішу сіңу жылдамдығын мардымсыз арттырады, бірақ толық сіңуіне ықпал етпейді.

Препарат қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына бір реттік дозасын пероральді қабылдаудан кейін шамамен 12 сағаттан соң жетеді; қайталамалы қабылдаулар кезінде қан плазмасындағы препарат концентрациясының ауытқуы препараттың 2 қабылдауы арасындағы үзілісте тегістеледі. Препараттың сіңу көрсеткіштерінің жекеше ішілік өзгергіштігі байқалады.

Таралуы

Индапамидтің қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы 79% құрайды. Жартылай шығарылу кезеңі (T_{1/2}) 14-24 сағатқа (орта есеппен, 18 сағат) созылады. Тепе-тең концентрациясына 7 күн өткен соң жетеді. Қайталап қабылдау жиналуына алып келмейді.

Элиминациясы

Препараттың шығарылуы белсенді емес метаболиттер түрінде негізінен несеппен (дозаның 70%-ы) және нәжіспен (22%) жүзеге асады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде фармакокинетикалық көрсеткіштері өзгермейді.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Арифам препаратының клиникаға дейінгі зерттеулері жүргізілмеді.

Амлодипин

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығы

Егеуқұйрықтар мен тышқандарда жүргізілген тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулері препаратты адамға ұсынылған ең жоғары дозаларынан шамамен 50 есе асып кететін дозаларында (мг/кг есебімен) қолданғанда буаздық кезеңінің ұзаққа созылуын, туу уақыты ұзақтығының артуын және төлдің тіршілік қабілетінің төмендеуін көрсетті.

Фертильділік бұзылуы

Амлодипинді 10 мг/кг/күнге дейінгі дозаларда (мг/м² есебімен адамға ұсынылған ең жоғары 10 мг дозасынан 8 есе* асып кететін) қолданғанда амлодипин алған егеуқұйрықтар фертильділігіне (шағылысуға дейін еркектері 64 күн бойы және ұрғашылары 14 күн бойы) әсері анықталмады. Адамға арналған дозасымен (мг/кг есебімен) салыстырмалы дозада 30 күн бойы амлодипин безилатын алған еркек егеуқұйрықтарға жүргізілген басқа зерттеуде қан плазмасында фолликул көтермелеуші гормон мен тестостерон концентрациясының төмендеуі, сондай-ақ шәуһет тығыздығының кемуі мен жетілген сперматидтер мен Сертоли жасушалары санының азаюы анықталды.

Канцерогенез, мутагенез

Тәуліктік 0,5, 1,25 және 2,5 мг/кг/тәулік дозасын қамтамасыз ету үшін есептелген концентрацияларда 2 жыл бойы амлодипинді азықпен алған егеуқұйрықтар мен тышқандарда канцерогенділік белгілері анықтамады. Ең жоғары дозасы (тышқандар үшін – мг/м² есебімен ең жоғары ұсынылатын 10 мг клиникалық дозасы сияқты, ал егеуқұйрықтар үшін – одан 2 есе* асып кететін) егеуқұйрықтар үшін емес, тышқандар үшін ең жоғары жағымды дозасына жуық болды.

Зерттеулер барысында препаратты қолданумен байланысты әсерлерінің гендік деңгейінде де, хромосомалық деңгейінде де мутагенезі анықталмады.

* Пациенттің 50 кг салмағына есептегенде.

Индапамид

Жануарлардың әр алуан түрлеріне ең жоғары дозаларын пероральді енгізу (емдік дозасынан 40-тен 8000 есеге дейін асып кететін) индапамидтің диурездік әсерлерінің күшеюін көрсетті. Вена ішіне немесе ішперде ішіне енгізілген индапамидтің жедел уыттылығына жүргізілген зерттеулер барысында негізгі улану симптомдары индапамидтің фармакологиялық әсерімен, яғни брадикардия және шеткері қан тамырларының кеңеюімен байланысты болды.

Индапамидтің мутагенді және канцерогенді қуаты анықталмады.

Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулерінде егеуқұйрықтарда, тышқандар мен үй қояндарында эмбриоуытты немесе тератогенді әсерлері анықталмады.

Егеуқұйрықтардың еркектерінде де, ұрғашыларында да фертильділікке әсері байқалмады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі.

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,

үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Гипромеллоза 4000 мПа·с,

Лактоза моногидраты,

Магний стеараты,

Повидон К-30,

Коллоидты кремнийдің қостотығы,

Кальций гидрофосфат дигидраты,

Микрокристалды целлюлоза,

Натрий кроскармеллозасы,

Желатинденген жүгері крахмалы.

Үлбірлі қабық:

Глицерол,

Гипромеллоза 6 мПа·с,

Макрогол 6000,

Магний стеараты,

Титанның қостотығы (E171).

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, модификацияланып босап шығатын,

үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Гипромеллоза 4000 мПа·с,

Лактоза моногидраты,

Магний стеараты,

Повидон К-30,

Коллоидты кремнийдің қостотығы,

Кальций гидрофосфат дигидраты,

Микрокристалды целлюлоза,

Натрий кроскармеллозасы,

Желатинденген жүгері крахмалы.

Үлбірлі қабық:

Глицерол,

Гипромеллоза 6 мПа·с,
Макрогол 6000,
Магний стеараты,
Титанның қостотығы (E171),
Темірдің қызыл тотығы бояғышы (E172).

6.2. Үйлесімсіздік.

Қатысты емес.

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5. Бірінші қаптаманың сипаты және ішіндегісі

15 таблеткадан пішінді ұяшықты қаптамада (ПВХ/Ал). 2 пішінді ұяшықты қаптамадан қосымша парақпен бірге картон қорапшада.

Стационарларға арналған қаптама:

15 таблеткадан пішінді ұяшықты қаптамада (ПВХ/Ал). 6 пішінді ұяшықты қаптамадан қосымша парақпен бірге картон қорапшада.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары және препаратпен жасалатын басқа манипуляциялар

Ерекше талаптар жоқ.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, Карно көш. 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная

көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Қазақстан Республикасы

«Сервье Қазақстан» ЖШС

050020, Қазақстан, Алматы қ., Достық

даңғ., 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

Армения Республикасы

«Лаборатории Сервье» өкілдігі

0001, Ереван қ., Солтүстік даңғылы, 1,

«Норд»бизнес орталығы

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. пошта: mariam.antonyan@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ДП-№(001627)-(РГ-RU)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні:

Ресей Федерациясында 29.12.2022

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Арифам дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісіндегі Еуразиялық экономикалық одақтың <http://ees.eaeunion.org/> ақпараттық порталынан қарауға болады.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + индапамид.

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 6,935 мг амлодипина безилата, что соответствует 5,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 104,500 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 13,870 мг амлодипина безилата, что соответствует 10,000 мг амлодипина, и 1,500 мг индапамида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 104,500 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета с гравировкой логотипа компании  на одной стороне.

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета с гравировкой логотипа компании  на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Арифам показан к применению у взрослых.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром.

При терапевтической необходимости доза лекарственного препарата Арифам может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.3. и 4.4.)

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.

Лица пожилого возраста (см. разделы 4.4. и 5.2.)

Препарат Арифам может назначаться пожилым пациентам с учетом функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.3. и 4.4.)

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 4.4. и 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Арифам у детей и подростков не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим сульфонидам, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия.
- Гипокалиемия.
- Период грудного вскармливания.
- 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.
- Детский возраст до 18 лет.
- Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Печеночная энцефалопатия:

При нарушении функции печени тиазидоподобные диуретики, особенно в случае электролитного дисбаланса, могут вызвать печеночную энцефалопатию, которая может прогрессировать до печеночной комы. В связи с наличием индапамида, применение препарата Арифам следует немедленно прекратить в случае развития этого явления на фоне терапии.

Фоточувствительность

Описаны случаи реакций фоточувствительности при приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (см. раздел 4.8.). Если реакция фоточувствительности возникла во время лечения, рекомендуется прекратить прием препарата. Если повторное назначение диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые части тела от воздействия солнца или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Препарат Арифам следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях/состояниях: 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 удлинением интервала 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.

Меры предосторожности при применении

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. 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 4.8. и 4.9.).

Терапия любыми диуретическими средствами может вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия в сочетании с гиповолемией может вызывать дегидратацию и ортостатическую гипотензию. В случае сопутствующей потери ионов хлора может развиваться вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота и выраженность данного эффекта незначительны.

Содержание ионов калия в плазме крови

Истощение запасов калия с развитием гипокалиемии представляет собой основной риск, связанный с приемом тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Гипокалиемия может вызывать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. 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 с ишемической болезнью сердца, пациентов с сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у таких пациентов усиливает кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск развития аритмии.

Пациенты с удлинением интервала QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами, относятся к группе риска. Гипокалиемия, а также брадикардия, являются

факторами, способствующими возникновению тяжелой аритмии, в частности, потенциально фатальной полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Во всех указанных выше ситуациях необходимо чаще определять концентрацию калия в плазме крови. Первое определение уровня ионов калия в плазме крови следует провести в течение первой недели после начала лечения.

При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в плазме крови, может быть устойчивой к лечению, в случае если не скорректировано содержание магния в плазме крови.

Содержание магния в плазме крови

Было показано, что тиазиды и подобные им диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомagneмией (см. разделы 4.5 и 4.8).

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.

Прием препарата следует прекратить до исследования функции паращитовидных желез.

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 пациентов, получавших амлодипин, чем в группе пациентов, получавших 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.

У пациентов может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей воды и ионов натрия в начале лечения диуретиком. 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 привести к ухудшению уже существующей почечной недостаточности.

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 лекарственного 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 начинать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, так и при увеличении дозы.

Эффекты применения лекарственного препарата с фиксированной комбинацией компонентов амлодипина и индапамида при нарушении функции печени не изучались. Принимая во внимание эффекты отдельного 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.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах с острым началом и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата.

При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Прежде всего необходимо максимально быстро отменить препарат. Если внутриглазное давление остается высоким, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Спортсмены

Спортсменам следует обратить внимание на то, что лекарственный препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительный результат при проведении допинг-теста.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут принимать препарат Арифам с учетом функции почек (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Вспомогательные вещества

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

Содержание натрия

Препарат Арифам содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть практически его не содержит.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, связанные с амлодипином:

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 гипотензивного эффекта.

Ингибиторы цитохрома CYP3A4: совместное 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 экспозиции амлодипина. Клинические проявления данных фармакокинетических изменений могут быть более выраженными у пожилых пациентов. Может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Ввиду повышения риска развития гипотензии, при совместном применении кларитромицина и амлодипина рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом.

Индукторы CYP3A4: при совместном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу препарата как во время лечения, так и после совместного применения (в частности, при совместном применении с сильными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, Зверобой продырявленный).

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

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

В клинических исследованиях лекарственных взаимодействий амлодипин не влиял на фармакокинетику *аторвастатина, дигоксина и варфарина*.

Такролимус: существует риск увеличения концентрации такролимуса в крови при его одновременном применении с амлодипином. Для того, чтобы избежать токсических эффектов такролимуса, у пациентов, одновременно принимающих амлодипин, необходимы контроль концентрации такролимуса в плазме крови, и коррекция его дозы при необходимости.

Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.

Циклоспорин: исследований лекарственного взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях не проводилось, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина (в среднем от 0 до 40 %). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и применяющих амлодипин, необходим контроль концентрации циклоспорина в плазме крови и снижение дозы циклоспорина при необходимости.

Симвастатин: совместное 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.

Взаимодействия, связанные с индапамидом:

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 (снижение экскреции 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», такие как указанные ниже, но не ограничиваясь этим списком:

- антиаритмические лекарственные препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид),
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий),
- некоторые антипсихотические препараты:
фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие антипсихотические препараты (например, пимозид),
- другие вещества (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для в/в введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин для в/в введения, метадон, астемизол, терфенадин).

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

Перед назначением препарата Арифам следует провести исследование на предмет наличия 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 ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки):

Возможное снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

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

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ):

Риск внезапной гипотензии и/или острой почечной недостаточности, если лечение ингибитором АПФ начинается на фоне уже имеющегося снижения уровня натрия (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии).

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

- за 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретика. В дальнейшем, при необходимости, прием калийсберегающего диуретика можно возобновить;
- или назначить ингибитор АПФ в низкой начальной дозе и постепенно повышать дозу.

При застойной сердечной недостаточности лечение ингибитором АПФ следует начинать с низких доз с возможным предварительным снижением дозы калийсберегающего диуретика.

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 применение), 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 и/или гипомагниемия может провоцировать проявление токсических эффектов сердечных гликозидов.

Следует проводить мониторинг концентрации калия и магния 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, повышает риск развития молочнокислого ацидоза, связанного с приемом метформина. 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:

Антигипертензивный эффект и повышенный риск ортостатической гипотензии (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 на фоне применения кортикостероидов).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность и лактация

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

Препарат Арифам не рекомендуется применять во время беременности. Препарат Арифам противопоказан в период грудного вскармливания.

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 тиазидных диуретиков 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.

Лактация

Амлодипин:

Амлодипин выводится с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивалась с межквартильным диапазоном от 3 до 7 %, с максимумом до 15%. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Индапамид:

Неизвестно, выделяется ли индапамид или его метаболиты с грудным молоком. У новорожденного при этом может развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия.

Риск для новорожденного/младенца не может быть исключен.

Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

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 было выявлено нежелательное влияние 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.

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

Препарат 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто наблюдаемые нежелательные реакции во время лечения отдельными препаратами амлодипина и индапамида включают гипокалиемию, сонливость, головокружение, головную боль, нарушение зрения, диплопию, сердцебиение, приливы, одышку, боль в животе, тошноту, диспепсию, диарею, изменение ритма дефекации, запоры, макулопапулезную сыпь, отек лодыжек, спазмы мышц, отеки, утомляемость и астению.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Арифам, по данным клинического исследования и опыта пострегистрационного применения перечислены в таблице 1 по классам систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Таблица 1

Сводная таблица нежелательных реакций, связанных с применением препарата Арифам

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота	
		Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инвазии	Ринит	-	Нечасто
Нарушения со стороны крови и	Лейкопения	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко

лимфатической системы	Агранулоцитоз	Очень редко	-
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	-	Очень редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемия	Часто	-
	Гипонатриемия гиповолемией ¹	с Нечасто	-
	Гипохлоремия	Редко	-
	Гипомагниемия	Редко	-
	Гипергликемия	-	Очень редко
	Гиперкальциемия	Очень редко	-
Психические нарушения	Бессонница	-	Нечасто
	Лабильность настроения (включая тревожность)	-	Нечасто
	Депрессия	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	-	Часто (особенно в начале лечения)
	Головокружение	-	Часто (особенно в начале лечения)
	Головная боль	Редко	Часто (особенно в начале лечения)
	Тремор	-	Нечасто
	Изменение вкуса (дисгевзия)	-	Нечасто
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто
	Снижение чувствительности (гипестезия)	-	Нечасто
	Парестезии	Редко	Нечасто
	Гипертонус	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	Очень редко
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	-	Частота неизвестна
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	Частота неизвестна (см. разделы 4.3. и 4.4.)	-
	Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Частота неизвестна

	Диплопия	-	Часто
	Миопия	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот (см. раздел 4.4.)	Частота неизвестна	-
	Нечеткое зрение	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	-	Нечасто
	Вертиго	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Сердцебиение	-	Часто
	Инфаркт миокарда	-	Очень редко
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Очень редко	Нечасто
	Тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом)	Частота неизвестна (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-
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	-	Часто
	Кашель	-	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	-	Часто
	Тошнота	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто
	Диспепсия	-	Часто
	Изменение ритма дефекации	-	Часто
	Сухость во рту	Редко	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	-	Очень редко
	Диарея	-	Часто
	Запор	Редко	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Частота неизвестна	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
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
		Ангioneвротический отёк	Очень редко	Очень редко
		Крапивница	Очень редко	Нечасто
		Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	Частота неизвестна
		Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко
		Мультиморфная эритема	-	Очень редко
		Эксфолиативный дерматит	-	Очень редко
		Отек Квинке	-	Очень редко
		Фоточувствительность	Описаны случаи реакций фоточувствительности (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Нарушения стороны мышечной, скелетной соединительной ткани	со и	Отек лодыжек	-	Часто
		Артралгия	-	Нечасто
		Миалгия	Частота неизвестна	Нечасто
		Спазмы мышц	Частота неизвестна	Часто
		Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
		Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-
		Боль в спине	-	Нечасто
		Возможное обострение уже имеющейся системной красной волчанки	Частота неизвестна	-
Нарушения стороны почек мочевыводящих путей	со и	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто
		Никтурия	-	Нечасто
		Поллакиурия	-	Нечасто
		Почечная недостаточность	Очень редко	-
Нарушения стороны репродуктивной системы молочных желез	со и	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто
		Гинекомастия	-	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения		Отек	-	Очень часто
		Повышенная утомляемость	Редко	Часто
		Боль в грудной клетке	-	Нечасто
		Астения	-	Часто
		Боль	-	Нечасто
		Недомогание	-	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	и	Увеличение массы тела	-	Нечасто
		Снижение массы тела	-	Нечасто
		Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ)	Частота неизвестна (см. разделы 4.4. и 4.5.)	-

	Повышение уровня глюкозы в плазме крови во время лечения	Частота неизвестна Целесообразность назначения этих диуретиков пациентам с подагрой или сахарным диабетом следует тщательно оценивать	-
	Повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови	Частота неизвестна Целесообразность назначения этих диуретиков пациентам с подагрой или сахарным диабетом следует тщательно оценивать	-
	Повышение уровня печеночных ферментов	Частота неизвестна	Очень редко ²

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 холестаазом.

Описание отдельных нежелательных реакций

В рамках исследований II и III фазы, сравнивающих индапамид в дозировке 1,5 мг и 2,5 мг, выявлено дозозависимое влияние индапамида на уровень калия в плазме крови:

- Индапамид 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов и концентрация калия в плазме крови менее 3,2 ммоль/л наблюдалась у 4 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0,23 ммоль/л.

- Индапамид 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л наблюдалась у 25 % пациентов и концентрация калия в плазме крови менее 3,2 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0,41 ммоль/л.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел: +7 (800) 550 99 03

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул.

А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278 99 11

<http://www.ndda.kz>

Эл. почта: farm@dari.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы
лекарств и медицинских технологий им.
академика Э. Габриеляна»

Тел.: (+374 60) 83 00 73, (+374 10) 23 08 96,
(+374 10) 23 16 82

Горячая линия отдела мониторинга
безопасности лекарств: (+374 10) 20 05 05,
(+374 96) 22 05 05

<http://pharm.am>

Эл. почта: admin@pharm.am,

vigilance@pharm.am

4.9. Передозировка

Информация о передозировке препарата Арифам отсутствует.

Амлодипин

Симптомы

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.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться с задержкой (через 24-48 часов после приема препарата внутрь) и требовать искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая гипervолемию) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут являться усугубляющими факторами.

Лечение

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 эффективно 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

Симптомы

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).

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)) + диуретическое средство).
Код АТХ: C08GA02

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 сульфонида 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики после определенной дозы достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает

увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. 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 с сахарным диабетом.

5.2. Фармакокинетические свойства

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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 %.

Пациенты пожилого возраста

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 матрикс-носителе, что позволяет постепенно высвобождать индапамид.

Абсорбция

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 промежутки 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.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические показатели не изменяются.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования препарата Арифам не проводились.

Амлодипин

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и мышах показали увеличение периода вынашивания, увеличение продолжительности родоразрешения и снижение выживаемости потомства при применении препарата в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека приблизительно в 50 раз (при расчете в мг/кг).

Нарушение фертильности

При применении амлодипина в дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг при расчете в мг/м²), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания), обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека (при расчете в мг/кг), было обнаружено снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности обнаружено не было. Наивысшая доза (для мышей – аналогичная максимальной рекомендованной клинической дозе 10 мг при расчете в мг/м², а для крыс – в 2 раза* ее превышающая) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В ходе исследований мутагенеза ни на генном, ни на хромосомном уровне эффектов, связанных с применением препарата, обнаружено не было.

*Из расчета на массу пациента 50 кг

Индапамид

Пероральное введение наивысших доз различным видам животных (от 40 до 8000 раз превышающих терапевтическую дозу) показало усиление диуретических свойств индапамида. Основные симптомы отравления в ходе исследований острой токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутривентриально, были связаны с фармакологическим действием индапамида, т.е. брадикардия и расширение периферических кровеносных сосудов.

Мутагенного и канцерогенного потенциала индапамида обнаружено не было.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического или тератогенного действия у крыс, мышей и кроликов.

Ни у самцов, ни у самок крыс воздействия на фертильность не наблюдалось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Арифам, 5 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 4000 мПа·с,

Лактозы моногидрат,

Магния стеарат,

Повидон К-30,

Кремния диоксид коллоидный,

Кальция гидрофосфата дигидрат,

Целлюлоза микрокристаллическая,

Кроскармеллоза натрия,

Крахмал кукурузный прежелатинизированный.

Оболочка пленочная:

Глицерол,

Гипромеллоза 6 мПа·с,

Макрогол 6000,

Магния стеарат,

Титана диоксид (Е171).

Арифам, 10 мг + 1,5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Гипромеллоза 4000 мПа·с,

Лактозы моногидрат,

Магния стеарат,

Повидон К-30,

Кремния диоксид коллоидный,

Кальция гидрофосфата дигидрат,

Целлюлоза микрокристаллическая,

Кроскармеллоза натрия,

Крахмал кукурузный прежелатинизированный.

Оболочка пленочная:

Глицерол,

Гипромеллоза 6 мПа·с,

Макрогол 6000,

Магния стеарат,
Титана диоксид (E171),
Краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку (ПВХ/Ал). По 2 контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем в пачку картонную.

Упаковка для стационаров:

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку (ПВХ/Ал). По 6 контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,
дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, Казахстан, г. Алматы, пр. Достык,
310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

0001, г. Ереван, Северный проспект, 1,
бизнес центр «Норд»

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001627)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации 29.12.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

Дата утверждения 04.11.2024