

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

АРИФАМ® 1,5 мг/5 мг (ARIFAM® 1.5 mg/5 mg)
АРИФАМ® 1,5 мг/10 мг (ARIFAM® 1.5 mg/10 mg)

Склад:

діючі речовини: indapamide, amlodipine;

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

допоміжні речовини: гіпромелоза (E464), лактози моногідрат, магнію стеарат (E572), повідон (E1201), кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна (E460), натрію кроскармелоза (E468), крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, гліцерин (E422), макрогол 6000, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172) (Арифам® 1,5 мг/10 мг).

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи кальцію та діуретики. Код АЖ С08G А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідно лікування індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованих комбінаціях.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або будь-яких допоміжних речовин;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний);
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

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

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для ініціації терапії.

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При порушенні функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості коригування рекомендованої дози не потрібне.

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

Пацієнтам похилого віку Арифам® слід застосовувати з урахуванням функції нирок.

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

Побічні реакції.

Найчастіше при застосуванні окремо індапаміду та амлодипіну повідомлялося про такі побічні реакції, як сонливість, запаморочення, головний біль, пальпітація, приливи крові, біль в абдомінальній ділянці, нудота, набряк щиколотки, набряк (оEDEма) та втома.

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

Класифікація MedDRA за системами органів	Побічні реакції	Частота	
		Індапамід	Амлодипін
З боку системи крові та лімфатичної системи	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Тромбоцитопенія	Дуже рідко	Дуже рідко
	Агранулоцитоз	Дуже рідко	—
	Апластична анемія	Дуже рідко	—
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	—
З боку імунної системи	Алергічні реакції	—	Дуже рідко
З боку обміну речовин, метаболізму	Гіпокаліємія	Часто. Під час клінічних досліджень гіпокаліємія (рівень калію в плазмі крові $< 3,4$ ммоль/л) спостерігалася у 10% пацієнтів, у 4% хворих рівень калію в плазмі крові становив $< 3,2$ ммоль/л після 4-6 тижнів лікування. Через 12 тижнів терапії середнє зниження рівня калію в плазмі крові становило 0,23 ммоль/л (див. розділ «Особливості застосування»)	—
	Гіперглікемія	—	Дуже рідко
	Гіперкальціємія	Дуже рідко	—
	Гіпонатріємія з гіповолемією*	Частота невідома	—
З боку психіки	Безсоння	—	Нечасто

З боку нервової системи	Зміни настрою (у тому числі тривога)	—	Нечасто
	Депресія	—	Нечасто
	Сплутаність свідомості	—	Рідко
	Сонливість	—	Часто (особливо на початку лікування)
	Запаморочення	—	Часто (особливо на початку лікування)
	Головний біль	Рідко	Часто (особливо на початку лікування)
	Тремор	—	Нечасто
	Спотворення смаку (дисгевзія)	—	Нечасто
	Непритомність (синкопе)	Частота невідома	Нечасто
	Гіпестезія	—	Нечасто
	Парестезія	Рідко	Нечасто
	Вертиго	Рідко	—
	Гіпертонія	—	Дуже рідко
	Периферична нейропатія	—	Дуже рідко

З боку органів зору	Порушення зору (у тому числі диплопія)	—	Нечасто
	Міопія	Частота невідома	—
	Розмитий зір	Частота невідома	—
	Погіршення зору	Частота невідома	—
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Дзвін у вухах	—	Нечасто
З боку серця	Пальпітація	—	Часто
	Інфаркт міокарда	—	Дуже рідко
	Аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)	Дуже рідко	Дуже рідко
	Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (можливо летальна)	Частота невідома (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	—

З боку судин	Приливи крові	–	Часто
	Артеріальна гіпотензія	Дуже рідко	Нечасто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Васкуліт	–	Дуже рідко
	Задишка	–	Нечасто
	Риніт	–	Нечасто
	Кашель	–	Дуже рідко
З боку травної системи	Біль в абдомінальній ділянці	–	Часто
	Нудота	Рідко	Часто
	Блювання	Нечасто	Нечасто
	Диспепсія	–	Нечасто
	Зміна ритму дефекації (у тому числі діарея та запор)	–	Нечасто
	Сухість у роті	Рідко	Нечасто
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко
	Гастрит	–	Дуже рідко
	Гіперплазія ясен	–	Дуже рідко
	Запор	Рідко	Нечасто

З боку гепатобіліарної системи	Гепатит	Частота невідома	Дуже рідко
	Жовтяниця	–	Дуже рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів	Частота невідома	Дуже рідко**
	Порушення функції печінки	Дуже рідко	–
	При печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії	Частота невідома (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»)	–
З боку шкіри та її похідних	Макулопапульозні висипання	Часто	–
	Пурпура	Нечасто	Нечасто
	Алопеція	–	Нечасто
	Знебарвлення шкіри	–	Нечасто
	Гіпергідроз	–	Нечасто
	Свербіж	–	Нечасто
	Висипання	–	Нечасто
	Екзантема	–	Нечасто
	Ангіоедема	Дуже рідко	Дуже рідко
	Кропив'янка	Дуже рідко	Дуже рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	Дуже рідко	–
	Синдром Стівенса –Джонсона	Дуже рідко	Дуже рідко
	Мультиформна еритема	–	Дуже рідко
	Ексфолюативний дерматит	–	Дуже рідко
	Набряк Квінке	–	Дуже рідко

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Реакції фотосенсибілізації	Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Можливе загострення вже наявного системного червоного вовчака	Частота невідома	—
	Набряк щиколотки	—	Часто
	Артралгія	—	Нечасто
	Міалгія	—	Нечасто
	Судоми	—	Нечасто
З боку сечовидільної системи	Біль у спині	—	Нечасто
	Порушення сечовипускання	—	Нечасто
	Ніктурія	—	Нечасто
	Часте сечовипускання	—	Нечасто
	Ниркова недостатність	Дуже рідко	—

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Імпотенція	—	Нечасто
	Гінекомастія	—	Нечасто
Загальні розлади	Набряк (оEDEMA)	—	Часто
	Втома	Рідко	Часто
	Біль у грудній клітці	—	Нечасто
	Астенія	—	Нечасто
	Біль	—	Нечасто
	Нездужання	—	Нечасто
Дослідження	Збільшення маси тіла	—	Нечасто
	Зменшення маси тіла	—	Нечасто
	Подовження інтервалу QT на ЕКГ	Частота невідома (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)	—
	Підвищення рівня глюкози та сечової кислоти в крові під час лікування	Частота невідома. Доцільність призначення цих діуретиків має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою та хворим на цукровий діабет	—

* Може призвести до дегідратації та виникнення ортостатичної гіпотензії; супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз (частота та вираженість цього явища є низькими).

** Здебільшого внаслідок холестазу.

При застосуванні амлодипіну повідомлялося про поодинокі випадки виникнення екстрапірамідного синдрому.

Звіт про підозрювані побічні реакції

Звіт про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційному періоді лікарського засобу є важливим. Звіти дозволяють вести безперервний моніторинг балансу показника користь/ризик препарату. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти через національну систему звітності про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій.

Передозування.

Інформації щодо передозування препаратом Арифам® у людини немає.

Передозування при застосуванні індапаміду

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

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

Передозування при застосуванні амлодипіну

Дані щодо свідомого передозування у людини є обмеженими.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Враховуючи вплив компонентів комбінованого препарату Арифам® на перебіг вагітності та годування груддю:

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

Вагітність

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

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

Годування груддю

Застереження, пов'язані з індапамідом. Кількість даних щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко є недостатніми. Він належить до тіазидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю супроводжувалося зменшенням та пригніченням лактації. Також можуть розвинути гіперчутливість до похідних сульфонілсечовини та гіпокаліємії. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна.

Застереження, пов'язані з амлодипіном. Даних, чи проникає амлодипін у грудне молоко, немає.

Фертильність

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

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

Діти.

Безпека та ефективність препарату Арифам® для дітей не вивчалися. Дані відсутні.

Особливості застосування.

Особливі застереження

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

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

Запобіжні заходи при застосуванні

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

Баланс води та електролітів

- Рівень натрію в плазмі крові. Перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу слід визначати рівень натрію в плазмі крові. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, іноді з дуже серйозними наслідками. Зниження рівня натрію в плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, тому необхідний моніторинг. У пацієнтів похилого віку та тих, що страждають на цироз печінки, моніторинг слід проводити частіше (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).
- Рівень калію в плазмі крові. Зниження рівня калію в плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Слід запобігати виникненню гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л) у хворих з високим ризиком, таких як пацієнти похилого віку, пацієнти, які недостатньо харчуються та/або приймають багато медикаментів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками й асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій. Хворі, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. У таких пацієнтів гіпокаліємія та брадикардія можуть сприяти розвитку аритмій тяжкого ступеня, у тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною. У всіх вищезазначених випадках необхідний більш частий контроль рівня калію в плазмі крові. Перше визначення рівня калію в плазмі крові слід виконати упродовж першого тижня лікування. При виявленні гіпокаліємії слід відкоригувати рівень калію в плазмі крові.

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

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

Серцева недостатність. Пацієнтам із серцевою недостатністю Арифам® слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III та IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів) частота випадків виникнення набряку легень була вищою при застосуванні амлодипіну, ніж плацебо.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю призначати антагоністи кальцію, у тому числі амлодипін, слід з обережністю, оскільки вони підвищують ризик виникнення серцево-судинних подій та смерті.

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

Пацієнтам з нирковою недостатністю амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну в плазмі крові не залежать від ступеня тяжкості ниркової недостатності.

Амлодипін не піддається діалізу. Дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату Арифам® за участю пацієнтів з дисфункцією нирок не проводились. Для осіб з порушенням функції нирок дозу препарату слід підбирати відповідно до дозування кожного окремого компонента при застосуванні у монотерапії.

Рівень сечової кислоти в крові. Через наявність індапаміду у складі препарату у пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості нападів подагри.

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

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

Допоміжні речовини. Арифам® не слід призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози та галактози.

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

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

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з індапамідом

Нерекомендовані комбінації

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

Комбінації, які потребують застережень при застосуванні

Комбінації з препаратами, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»:

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

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

Комбінації з нестероїдними протизапальними засобами (системного застосування), в тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 та ацетилсаліциловою кислотою у великих дозах (≥ 3 г /добу). При одночасному застосуванні можливе послаблення антигіпертензивного ефекту індапаміду. У зневоднених пацієнтів підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (зниження гломерулярної фільтрації). Перед початком лікування слід відновити водний баланс та перевірити функцію нирок.

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

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

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

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

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

Комбінації з іншими сполуками, які можуть спричинити виникнення гіпокаліємії: амфотерицином В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїдами (системного застосування), тетракозактидом, проносними засобами, що стимулюють перистальтику. Підвищується ризик виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати рівень калію в плазмі крові та корегувати його за потреби. Це

особливо треба пам'ятати при одночасному лікуванні з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні засоби, що не стимулюють перистальтику.

Комбінації з серцевими глікозидами.Наявність гіпокаліємії посилює токсичність серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг калію плазми крові та ЕКГ-контроль і, за необхідності, коригувати терапію.

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

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

Комбінації, що потребують уваги

Комбінації з калійзберігаючими діуретиками (амілоридом, спіронолактоном, триамтереном) Незважаючи на раціональність призначення цієї комбінації деяким пацієнтам, можливе виникнення гіпокаліємії чи гіперкаліємії (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або хворих на цукровий діабет). Слід контролювати рівень калію в плазмі крові, проводити ЕКГ-моніторинг і, за необхідності, переглянути терапію.

Комбінація з метформіном.Підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу, спричиненого метформіном, через можливий розвиток функціональної ниркової недостатності, пов'язаної із застосуванням діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну в плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

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

Комбінації з іміпраміноподібними антидепресантами, нейролептиками.Підвищується антигіпертензивний ефект та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект).

Комбінації з солями кальцію.Можливе виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію з сечею.

Комбінації з циклоспорином, такролімусом.Можливе підвищення рівня креатиніну в плазмі крові без зміни рівня циркулюючого циклоспорину, навіть за відсутності дефіциту води та натрію.

Комбінації з кортикостероїдами, тетракозактидом (системної дії) ймовірно зменшення антигіпертензивного ефекту (затримка води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів).

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

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

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

Інгібітори СYP3A4.Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного підвищення концентрації амлодипіну. Ці фармакокінетичні зміни клінічно більш виражені у пацієнтів похилого віку. Тому може бути необхідним проведення клінічного моніторингу та коригування дози.

Індуктори СYP3A4. Дані щодо впливу індукторів СYP3A4 на амлодипін відсутні. Одночасне застосування амлодипіну та індукторів СYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробію) може призводити до зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Амлодипін у комбінації з індукторами СYP3A4 слід застосовувати з обережністю.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Індапамід – це похідне сульфонамідів з індоловим кільцем, фармакологічно споріднене з тіазидними діуретиками, що діє шляхом інгібування реабсорбції натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів із сечею та, меншою мірою, калію та магнію, підвищуючи таким чином сечовиділення та забезпечуючи антигіпертензивну дію.

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

Фармакодинамічні ефекти

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

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

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

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

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

Фармакокінетика.

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

Індапамід

Рівномірне пролонговане вивільнення індапаміду забезпечується завдяки матриксній системі, в якій розподілена діюча речовина.

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

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

Повторний прийом не призводить до кумуляції.

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

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

Амлодипін

Вивільнення амлодипіну відбувається негайно.

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

Біотрансформація/виведення. Період напіввиведення амлодипіну з плазми крові становить приблизно 35-50 годин, що відповідає одноразовій добовій дозі. Амлодипін екстенсивно метаболізується печінкою до неактивних метаболітів. Із сечею виводиться 60% введеної дози, 10% з яких становить амлодипін у незміненому вигляді.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки.

По 2 або 6 блістерів у коробці з картону пакувального.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/ Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/

905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

та

Виробник.

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

Місцезнаходження.

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

Заявник.

Ле Лаборатуар Серв'є/ Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження.

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

Представник заявника в Україні.

Представництво «Ле Лаборатуар Серв'є».

Місцезнаходження.

вул. Бульварно-Кудрявська, 24,
м. Київ, 01054, Україна,
тел.: (044) 490 3441
факс: (044) 490 3440