

СВОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арифам 1,5 мг / 5 мг, таблетки с модифицированным высвобождением
Арифам 1,5 мг / 10 мг, таблетки с модифицированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит 1,5 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина.

Одна таблетка содержит 1,5 мг индапамида и 13,87 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина.

Вспомогательное вещество с известным действием: 104,5 мг лактозы моногидрата

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка с модифицированным высвобождением.

Белая, круглая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с гравировкой *☞ на одной стороне.

Розовая, круглая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с гравировкой *☞ на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

4.1 Терапевтические показания

Арифам показан для лечения артериальной гипертензии у пациентов, принимающих одновременно индапамид и амлодипин в таких же дозах.

4.2 Режим дозирования и способ приема

Режим дозирования

Одноразовая доза – одна таблетка в день, предпочтительно утром. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Комбинированный препарат в фиксированных дозах не подходит для начальной терапии.

Если требуется изменение дозировки, титрацию следует проводить с отдельными компонентами.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность Арифама у детей и подростков не были установлены.

Данных нет.

Пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 4.4):

Назначение данного препарата противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).

Пациентам с легкой и умеренной степенью почечной недостаточностью корректировка дозы не требуется.

Пожилые пациенты (см. разделы 4.4 и 5.2):

Пожилым пациентам Арифам может быть назначен в зависимости от почечной функции.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 4.4):

Назначение данного препарата противопоказано пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Рекомендаций по дозировке амлодипина для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности не разработано, поэтому выбор дозы следует осуществлять с осторожностью и начинать с низшего уровня диапазона доз (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ приема

Пероральный прием.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным веществам, к другим сульфонидамидам, к производным дигидропиридина или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин)
- печеночная энцефалопатия или тяжелая печеночная недостаточность
- гипокалиемия
- период грудного кормления
- тяжелая форма гипотензии
- шок (включая кардиогенный шок)
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз аортального клапана)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда

4.4 Особые предупреждения и предосторожности при приеме

Особые предупреждения

Печеночная энцефалопатия:

При нарушении печеночной функции тиазидные и родственные диуретики могут вызвать печеночную энцефалопатию, особенно в случае электролитного дисбаланса. Вследствие наличия индапамида в составе препарата, прием Арифама следует немедленно прекратить, если возникает такое состояние.

Светочувствительность:

Сообщалось о возникновении реакций светочувствительности на фоне приема тиазидов и родственных диуретиков (см. раздел 4.8). Если в ходе терапии препаратом возникают реакции светочувствительности, лечение рекомендуется прекратить. Если повторное назначение диуретика считается необходимым, рекомендуется избегать воздействия солнечных или искусственных УФ-лучей.

Предосторожности при приеме

Гипертензивный криз:

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не были установлены.

Водный и электролитный баланс:

- Уровень натрия в плазме крови:

Следует проверять перед началом терапии и регулярно в ходе терапии. Любая терапия диуретиком может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Резкое снижение уровня натрия в плазме на начальной стадии может быть бессимптомным, поэтому важно проводить регулярный мониторинг уровня натрия в плазме. У пожилых пациентов и пациентов, страдающих циррозом печени, мониторинг следует проводить еще чаще (см. разделы 4.8 и 4.9)

- Уровень калия в плазме крови:

Гипокалиемия является основным риском применения тиазидов и родственных диуретиков. У некоторых популяций пациентов повышенного риска, как, например, у пожилых пациентов, пациентов, питающихся неполноценно и/или принимающих несколько лекарственных препаратов, пациентов с циррозом печени, отеком и асцитом, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, следует предупреждать риск возникновения гипокалиемии (< 3,4 ммоль/л). В данном случае гипокалиемия увеличивает кардиотоксичность препаратов на базе дигиталиса и риск возникновения аритмий.

Пациенты с удлинённым интервалом QT, как врожденным, так и ятрогенным, также относятся к группе повышенного риска. Так, гипокалиемия, так же как и брадикардия, являются предрасполагающим фактором к возникновению тяжелой аритмии, в частности, потенциально летальной пируэтной тахикардии.

Во всех вышеприведенных ситуациях требуется более частое проведение мониторинга уровня калия в плазме крови. Первое измерение уровня калия в плазме крови следует провести в течение первой недели после начала лечения.

Обнаружение гипокалиемии требует принятия корректирующих мер.

- Уровень кальция в плазме крови:

Тиазиды и родственные диуретики могут снизить выведение кальция с мочой и вызвать легкое и транзиторное увеличение уровня кальция в плазме крови. Выраженная гиперкалиемия может быть результатом ранее не идентифицированного гиперпаратиреоза.

Терапию препаратом следует прекратить и провести исследование функции паращитовидной железы.

Уровень глюкозы в крови:

Вследствие наличия индапамида в составе препарата, у пациентов, страдающих диабетом, важно проводить мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно при сопутствующей гипокалиемии.

Сердечная недостаточность:

При проведении терапии у пациентов с сердечной недостаточностью следует соблюдать особую осторожность. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с острой сердечной недостаточностью (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) число случаев развития отека легких было выше в группе пациентов, принимавших амлодипин, чем в группе пациентов, принимавших плацебо (см. раздел 5.1). Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует назначать с осторожностью пациентам с застойной сердечной недостаточностью, так как они увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов.

Функция почек:

Тиазиды и родственные диуретики являются полностью эффективными только для пациентов с нормальной функцией печени или с минимальными нарушениями (уровень креатинина в плазме ниже уровня порядка 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л у взрослого пациента). У пожилых пациентов уровень креатинина в плазме следует корректировать в зависимости от возраста, веса и пола.

Гиповолемия, вызванная потерей воды и натрия в результате приема диуретика, в начале лечения вызывает снижение скорости клубочковой фильтрации. Это может привести к повышению уровня мочевины в крови и креатинина в плазме. Данная транзиторная функциональная почечная недостаточность не имеет последствий у пациентов с нормальной функцией почек, однако может усугубить уже существующую почечную недостаточность.

У пациентов с почечной недостаточностью амлодипин может применяться в нормальных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью выраженности почечной недостаточности. Амлодипин не выводится путем диализа.

Действие комбинированного препарата Арифам не изучалось у пациентов с почечной дисфункцией. У пациентов с почечной недостаточностью дозы Арифама должны соответствовать дозам его компонентов, принимаемых по отдельности.

Уровень мочевой кислоты:

Вследствие наличия индапамида в составе препарата, у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты может наблюдаться тенденция к учащению приступов подагры.

Функция печени:

Период полувыведения амлодипина увеличивается, и значения показателей AUC выше у пациентов с нарушенной функцией печени; рекомендации по дозировке не были установлены. Поэтому у таких пациентов терапию амлодипином следует начинать с низшего уровня диапазона доз, соблюдая осторожность как в начале терапии, так и при увеличении дозы.

Действие комбинированного препарата Арифам не изучалось у пациентов с печеночной дисфункцией. Принимая во внимание действие индапамида и амлодипина, Арифам противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. При назначении препарата пациентам с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности следует соблюдать осторожность.

Пожилые пациенты

Пожилые пациенты могут принимать Арифам в зависимости от состояния их почечной функции (см. разделы 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества:

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать Арифам.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Связанное с индапамидом:

Нерекомендуемые комбинации:

Литий:

Повышенный уровень лития в плазме с симптомами передозировки, как и в случае с бессолевой диетой (уменьшение выведения лития с мочой). Однако если применение диуретиков является необходимым, следует корректировать дозу и проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме.

Комбинации, при применении которых следует соблюдать осторожность:

Препараты, вызывающие пируэтную тахикардию:

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

фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),

бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд),

бутирофеноны (дроперидол, галоперидол),

другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин в/в.

Повышенный риск возникновения желудочковых аритмий, в частности *пируэтной тахикардии* (гипокалиемия является фактором риска).

Перед началом терапии данной комбинацией следует убедиться в отсутствии гипокалиемии и провести корректировку, в случае необходимости. Клинический мониторинг, мониторинг уровня электролитов в плазме и ЭКГ-мониторинг.

Пациентам, страдающим гипокалиемией, следует назначать препараты, не вызывающие пируэтную тахикардию.

НПВС (системный способ применения), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы аспирина (≥ 3 г/день):

Возможное снижение гипотензивного эффекта индапамида.

Риск острой почечной недостаточности у пациентов, страдающих обезвоживанием организма (пониженная клубочковая фильтрация). Гидратировать пациента; в начале терапии провести мониторинг функции почек.

Ингибиторы ангиотензин-преобразующего фермента (АПФ):

В случае, когда терапия ингибиторами АПФ начинается на фоне существующей гипонатриемии (особенно у пациентов, страдающих стенозом почечной артерии), существует риск возникновения внезапной гипотензии и/или острой почечной недостаточности.

При гипертензии, если предшествующая терапия диуретиком вызвала гипонатриемию, необходимо:

- либо прекратить прием диуретика за 3 дня до начала терапии ингибитором АПФ, а затем снова начать прием гипокалиемического диуретика, если необходимо;
- либо назначить низкую начальную дозу ингибитора АПФ, а затем постепенно повышать ее.

При застойной сердечной недостаточности, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного снижения дозы сопутствующего гипокалиемического диуретика.

Во всех случаях, в течение первых недель терапии ингибитором АПФ следует проводить мониторинг функции почек (уровень креатинина в плазме).

Другие препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системный способ применения), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства:

Повышенный риск возникновения гипокалиемии (аддитивный эффект).

Мониторинг уровня калия в плазме и его корректировка, в случае необходимости. Особо важно помнить об этом при сопутствующей терапии препаратами на основе дигиталиса. Применять нестимулирующие слабительные средства.

Препараты на основе дигиталиса:

Гипокалиемия является предрасполагающим фактором к токсичному эффекту дигиталиса. Провести мониторинг уровня калия в плазме, ЭКГ-мониторинг и, в случае необходимости, скорректировать терапию.

Баклофен:

Повышение гипотензивного эффекта.
Гидратировать пациента; в начале терапии провести мониторинг функции почек.

Комбинации лекарственных средств, требующие внимания:

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

В то время как целесообразные комбинации эффективны у некоторых пациентов, риск возникновения гипокалиемии (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или диабетом) или гиперкалиемии все же существует. Следует проводить мониторинг уровня калия в плазме, ЭКГ-мониторинг и, в случае необходимости, пересмотреть терапию.

Метформин:

Повышенный риск развития вызванного метформином лактацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности на фоне приема диуретиков и особенно петлевых диуретиков. Не следует назначать метформин в случае, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодированные контрастные средства:

В случае обезвоживания организма, вызванного приемом диуретиков, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, в частности, когда используются высокие дозы йодированных контрастных средств.
Следует обеспечить необходимую регидратацию пациента перед введением йодированного препарата.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики:

Усиление гипотензивного эффекта и повышение риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кальций (соли):

Риск развития гиперкальциемии в результате пониженного выведения кальция с мочой.

Циклоспорин, такролимус:

Риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня находящегося в системном кровообращении циклоспорина, даже при отсутствии гиповолемии/гипонатриемии.

Кортикостероиды, тетракозактид (системный способ приема):

Пониженный гипотензивный эффект (задержка воды/натрия, связанная с приемом кортикостероидов).

Связанные с амлодипином:

Дантролен (инфузия): на фоне введения верапамила и дантролена внутривенно у животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с летальным исходом, связанные с гиперкалиемией. В связи с риском гиперкалиемии

рекомендуется избегать комбинированного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, подверженных злокачественной гиперпирексии, и при терапии злокачественной гиперпирексии.

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как биодоступность может увеличиваться у некоторых пациентов, приводя к усилению эффекта снижения давления.

Ингибиторы СYP3A4: совместное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные фунгициды, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению плазменной концентрации амлодипина. Клиническое выражение этих вариаций фармакокинетики может быть более явным у пожилых пациентов. Таким образом, может потребоваться клиническое наблюдение и подбор дозы.

Индукторы СYP3A4: нет имеющихся данных относительно воздействия индукторов изофермента СYP3A4 на амлодипин. Комбинированное применение индукторов изофермента СYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного) может вызвать снижение концентрации амлодипина в плазме. При применении амлодипина с индукторами изофермента СYP3A4 следует соблюдать осторожность.

Воздействие амлодипина на другие лекарственные препараты
Эффект снижения давления от амлодипина дополняет эффект снижения кровяного давления, вызванный другими лекарственными препаратами с гипотензивными свойствами.

В клинических исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов амлодипин не обнаружил влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Симвастатин: комбинированное применение многоразовых доз 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина привело к увеличению экспозиции симвастатина на 77% в сравнении с применением одного симвастатина. Дневная доза симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, не должна превышать 20 мг.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Принимая во внимание воздействие отдельных компонентов этого комбинированного препарата на беременность и лактацию:

Арифам противопоказан в период беременности.

Арифам противопоказан в период кормления грудью.

Беременность

Связанные с индапамидом

Длительный прием тиазида в течение третьего триместра беременности может понизить объем плазмы крови матери, а также снизить маточно-плацентарный кровоток, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержке роста. Кроме того, при приеме тиазида на поздних сроках беременности отмечались редкие случаи развития гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных.

Связанные с амлодипином

Безопасность амлодипина при беременности у человека не была установлена.

В исследованиях на животных, при высоких дозах наблюдалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Кормление грудью

Связанные с индапамидом

Индапамид выделяется в грудное молоко. Индапамид близок к тиазидным диуретикам, прием которых в период кормления грудью связывают с уменьшением или даже прекращением лактации. Может возникнуть гипокалиемия и повышенная чувствительность к препаратам, являющимся производными сульфонида.

Связанные с амлодипином

Не известно, выделяется ли амлодипин в грудное молоко.

Фертильность

Связанные с индапамидом

Воздействия на детородную функцию и фертильность не наблюдалось.

Связанные с амлодипином

У некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов. Нет достаточного количества клинических данных относительно потенциального воздействия амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах, наблюдались нежелательные воздействия на оплодотворяющую способность самца (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Арифам оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

- Индапамид не влияет на внимание, но у некоторых пациентов могут возникать различные реакции, связанные с понижением артериального давления, особенно в начале терапии или при добавлении другого гипотензивного средства.

В результате, способность вождения автотранспорта и управления механизмами может быть снижена.

- Амлодипин может иметь незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Если пациент, принимающий амлодипин, испытывает головокружение, головную боль, усталость или тошноту, показатель реакции может быть снижен. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале терапии.

4.8 Нежелательные эффекты

Краткое изложение профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися побочными реакциями, возникающими при приеме индапамида и амлодипина по отдельности, являются сонливость, головокружение, головная боль, учащенное сердцебиение, гиперемия, боль в животе, тошнота, отек лодыжек, отек и усталость.

Сведенный в таблицу перечень побочных реакций

Во время лечения индапамидом и амлодипином сообщалось о следующих нежелательных явлениях (представлены по частотности): Очень распространенное ($\geq 1/10$); распространенное ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нераспространенное ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$); редкое ($\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$); очень редкое ($\leq 1/10\ 000$); неизвестно (невозможно провести оценку на основании имеющихся данных).

MedDRA Системно-органный класс	Побочные действия	Частота	
		Индапамид	Амлодипин
Со стороны крови и лимфатической системы	Лейкоцитопения	Очень редкое	Очень редкое
	Тромбоцитопения	Очень редкое	Очень редкое
	Агранулоцитоз	Очень редкое	-
	Апластическая анемия	Очень редкое	-
	Гемолитическая анемия	Очень редкое	-
Со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	-	Очень редкое
Со стороны обмена веществ и усвоения питательных веществ	Гипокалиемиа	Распространенное В ходе клинических исследований гипокалиемиа наблюдалась у 10% пациентов (уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л) и 4% пациентов (уровень калия в плазме < 3,2 ммоль/л) через 4-6 недель после начала лечения. Через 12 недель после начала лечения среднее снижение уровня калия в плазме составляло 0,23 ммоль/л. (см. раздел 4.4).	-
	Гипергликемия	-	Очень редкое
	Гиперкальциемиа	Очень редкое	-
	Гипонатриемия с гиповолиемией*	Неизвестно	-
Нарушения психики	Бессонница	-	Нераспространенное
	Смена настроения (включая тревожность)	-	Нераспространенное
	Депрессия	-	Нераспространенное
	Спутанность сознания	-	Редкое
Со стороны нервной системы	Сонливость	-	Распространенное (особенно в начале терапии)
	Головокружение	-	Распространенное (особенно в начале терапии)
	Головная боль	Редкое	Распространенное (особенно в начале терапии)

	Тремор	-	Нераспространенное
	Дисгевзия	-	Нераспространенное
	Синкопа	Неизвестно	Нераспространенное
	Гипестезия	-	Нераспространенное
	Парестезия	Редкое	Нераспространенное
	Вертиго	Редкое	-
	Гипертония	-	Очень редкое
	Периферическая нейропатия	-	Очень редкое
Со стороны органов зрения	Нарушение зрения (включая диплопию)	-	Нераспространенное
Со стороны органов слуха и равновесия	Тиннитус	-	Нераспространенное
Со стороны сердечно- сосудистой системы	Учащенное сердцебиение	-	Распространенное
	Инфаркт миокарда	-	Очень редкое
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	Очень редкое	Очень редкое
	Пируэтная тахикардия (потенциально с летальным исходом)	Неизвестно (см. разделы 4.4 и 4.5)	-
Со стороны сосудов	Гиперемия		Распространенное
	Гипотензия	Очень редкое	Нераспространенное
	Васкулит	-	Очень редкое
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	-	Нераспространенное
	Ринит	-	Нераспространенное
	Кашель	-	Очень редкое
Со стороны пищеварительной системы	Боли в животе	-	Распространенное
	Тошнота	Редкое	Распространенное
	Рвота	Нераспространенное	Нераспространенное
	Диспепсия	-	Нераспространенное
	Изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)	-	Нераспространенное
	Сухость во рту	Редкое	Нераспространенное
	Панкреатит	Очень редкое	Очень редкое
	Гастрит	-	Очень редкое
	Гиперплазия десен	-	Очень редкое
Запор	Редкое	Нераспространенное	
Со стороны печени и желчного пузыря	Гепатит	Неизвестно	Очень редкое
	Желтуха	-	Очень редкое
	Повышение уровня ферментов печени	Неизвестно	Очень редкое**
	Патологическая функция печени	Очень редкое	-

	Вероятность развития печеночной энцефалопатии на фоне печеночной недостаточности	Неизвестно (см. разделы 4.3 и 4.4)	-
Со стороны кожи и подкожных тканей	Макулопапулезная сыпь	Распространенное	-
	Пурпура	Нераспространенное	Нераспространенное
	Алопеция	-	Нераспространенное
	Изменение цвета кожи	-	Нераспространенное
	Гипергидроз	-	Нераспространенное
	Зуд	-	Нераспространенное
	Сыпь	-	Нераспространенное
	Экзантема	-	Нераспространенное
	Ангионевротический отек	Очень редкое	Очень редкое
	Крапивница	Очень редкое	Очень редкое
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редкое	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редкое	Очень редкое
	Мультиформная эритема	-	Очень редкое
	Эксфолиативный дерматит	-	Очень редкое
	Отек Квинке	-	Очень редкое
	Светочувствительность	Сообщалось о возникновении реакций светочувствительности (см. раздел 4.4).	Очень редкое
Возможное усугубление имеющейся острой диссеминированной красной волчанки	Неизвестно	-	
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Припухлость голеностопного сустава	-	Распространенное
	Артралгия	-	Нераспространенное
	Миалгия	-	Нераспространенное
	Мышечные судороги	-	Нераспространенное
	Боль в спине	-	Нераспространенное
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	-	Нераспространенное
	Ночная полиурия	-	Нераспространенное
	Повышенная частота мочеиспускания	-	Нераспространенное
	Почечная недостаточность	Очень редкое	-

Со стороны половых органов и молочной железы	Половое бессилие	-	Нераспространенное
	Гинекомастия	-	Нераспространенное
Расстройства общего характера и патологические состояния в месте введения	Отек	-	Распространенное
	Усталость	Редкое	Распространенное
	Боль в груди	-	Нераспространенное
	Астения	-	Нераспространенное
	Боль	-	Нераспространенное
	Чувство дискомфорта	-	Нераспространенное
Лабораторные исследования	Увеличение массы тела	-	Нераспространенное
	Понижение массы тела	-	Нераспространенное
	Удлиненный интервал QT на электрокардиограмме	Неизвестно (см. разделы 4.4 и 4.5)	-
	Увеличение уровня глюкозы и мочевой кислоты в крови в ходе терапии	Неизвестно Целесообразность назначения данных диуретиков пациентам, страдающим подагрой или диабетом, должна быть тщательно рассмотрена.	-

* вызывающий дегидратацию и ортостатическую гипотензию. Сопутствующая потеря хлорид-ионов может привести к компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень тяжести данного явления являются незначительными.

** главным образом, указывающее на холестаза

При приеме амлодипина наблюдались единичные случаи экстрапирамидального синдрома.

Сбор сообщений о подозрении на нежелательные реакции

Сбор сообщений о подозрении на нежелательные реакции после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы/риска лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о подозрениях на нежелательные реакции.

4.9 Передозировка

Информация относительно передозировки препарата Арифам у человека отсутствует.

Относительно индапамида:

Было показано, что индапамид не является токсичным в дозах до 40 мг, т.е. в 27 раз превышающих терапевтическую дозу.

Симптомы острого отравления проявляются прежде всего в нарушениях водного/электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). К клиническим проявлениям относятся тошнота, рвота, гипотензия, судороги, вертиго, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, возможно вплоть до анурии (обусловленной гиповолемией).

Первоначальные меры включают быстрое выведение принятого внутрь вещества путем промывания желудка и/или введением активированного угля с последующим восстановлением водного/электролитного баланса в специализированном учреждении.

Относительно амлодипина:

Информация о преднамеренной передозировке у человека ограничена.

Симптомы

На основе имеющихся данных можно предположить, что острая передозировка может вызвать чрезмерную периферическую вазодилатацию и, возможно, рефлекторную тахикардию. Наблюдался риск развития выраженной и стойкой системной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Терапия

Клинически значимая гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует активного поддержания сердечно-сосудистой системы, включающего частый контроль сердечной функции и функции внешнего дыхания, подъем конечностей и тщательный контроль объема циркулирующей крови и диуреза.

Вазоконстрикторное средство может помочь в восстановлении сосудистого тонуса и кровяного давления, при условии, что нет противопоказаний к его применению. Внутривенное введение кальция глюконата может благоприятно сказаться на изменении эффекта блокаторов кальциевых каналов.

В некоторых случаях целесообразным является промывание желудка. У здоровых добровольцев применение активированного угля в период до 2-х часов после введения амлодипина 10 мг показало снижение скорости всасывания амлодипина.

Диализ неэффективен, так как амлодипин имеет высокую связь с белками плазмы крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов и диуретики, АТХ код: C08GA02

Механизм действия

Индапамид относится к производным сульфонида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и гипотензивным эффектом.

Амлодипин - ингибитор потока ионов кальция дигидропиридиновой группы (блокатор медленных кальциевых каналов или антогонист ионов кальция); он ингибирует трансмембранный поток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Фармакодинамические эффекты

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.

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

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

увеличиваться. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если терапевтический эффект не достигнут.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием больных с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

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

У пациентов с гипертензией прием одноразовой дозы амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение кровяного давления как в положении лежа на спине, так и в положении стоя в течение 24 часов. В связи с медленным развитием антигипертензивного действия острая гипотензия не характерна для введения амлодипина.

Амлодипин не обуславливает никаких нежелательных метаболических реакций, не оказывает влияния на показатели липидного профиля, и может применяться у пациентов с сопутствующей астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Клиническая эффективность и безопасность

Арифам не изучался на предмет частоты осложнений и смертности.

В случае с амлодипином, рандомизированное двойное слепое исследование смертности и возникновения осложнений - Исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии с целью предупреждения инфаркта миокарда (ALLHAT) - было проведено с целью сравнения новейших лекарственных терапий: прием амлодипина 2,5-10 мг/сутки (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг/сутки (ингибитор АПФ) в качестве препаратов первой линии по отношению к тиазидному диуретику, хлорталидону 12,5-25 мг/сутки у пациентов с легкой и умеренной степенью гипертензии.

Всего было рандомизировано 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше, которые наблюдались в течение 4,9 лет, в среднем. Пациенты имели по крайней мере один фактор риска ИБС, включая: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный > чем за 6 месяцев до включения в исследование или иное подтверждение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (всего 51,5%), сахарный диабет 2-го типа (36,1%), Х-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная посредством электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение (21,9%).

Первичным критерием оценки эффективности являлся комбинированный показатель частоты ишемической болезни сердца с летальным исходом и инфаркта миокарда с нелетальным исходом. По первичному критерию оценки значимых различий между терапией амлодипином и терапией хлорталидоном не наблюдалось: RR 0,98 (ДИ 95% (0,90-1,07) p=0,65). Среди вторичных критериев оценки число возникновения сердечной недостаточности (компонент составного комбинированного сердечно-сосудистого конечного критерия оценки) было значительно выше у пациентов группы амлодипина в сравнении с группой хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%, RR 1,38, (ДИ 95% [1,25-1,52] p<0,001)). Тем не менее, значимых различий в частоте общей смертности между терапией амлодипином и терапией хлорталидоном не наблюдалось. RR 0,96 ДИ 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Педиатрическая популяция

Данные о применении Арифам у детей отсутствуют.

Европейское агентство по оценке лекарственных средств отложило обязательство предоставления результатов исследований терапии гипертензии Арифамом во всех подгруппах детской популяции (информацию о применении у детей и подростков см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

При комбинированном применении индапамида и амлодипина, в сравнении с применением этих препаратов по отдельности, их фармакокинетические свойства не изменяются.

Индапамид:

Индапамид 1,5 мг представлен замедленным высвобождением, основой которого является специальный матрикс-носитель, обеспечивающий постепенное контролируемое высвобождение индапамида.

Абсорбция:

Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции активного вещества.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 12 часов после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в промежутки между приемами препарата сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение:

Около 79 % препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения составляет 14-24 часа (в среднем, 18 часов). Равновесная концентрация достигается через 7 дней приема препарата. При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Выведение:

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %).

Пациенты, относящиеся к группе высокого риска:

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика препарата не изменяется.

Амлодипин:

Амлодипин представлен быстрым высвобождением.

Абсорбция, распределение, связывание с белками плазмы:

После перорального приема терапевтических доз амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 часов после приема препарата. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация/выведение

Конечный период полувыведения из плазмы крови составляет примерно 35-50 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин активно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов: 10% в неизменном виде, 60% метаболитов выводится с мочой.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Количество клинических данных относительно применения амлодипина у пациентов с печеночной недостаточностью очень ограничено. У пациентов с печеночной недостаточностью

наблюдалось снижение клиренса амлодипина с последующим увеличением периода полувыведения и увеличением AUC приблизительно на 40-60%.

Применение у пожилых пациентов

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови одинаково у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина зачастую замедляется с последующим увеличением AUC и периода полувыведения. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью были, как и ожидалось для возрастных групп пациентов, изучены.

5.3 Доклинические данные о безопасности

Доклинических исследований Арифамы не проводилось.

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 токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутрибрюшинно, были связаны с фармакологическим действием индапамида, т.е. брадикардия и расширение периферических кровеносных сосудов.

Мутагенного и канцерогенного потенциала индапамида обнаружено не было.

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

Амлодипин:

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивности у крыс и мышей показали задержку срока родов, пролонгированную продолжительность родов и снижение выживаемости детенышей при применении доз, приблизительно в 50 раз превышающих максимально рекомендованную дозу у человека на основе мг/кг.

Снижение фертильности

Воздействия на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы - в течение 64 дней до спаривания, самки - в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сутки (превышение в 8 раз* максимально рекомендованной дозы у человека в 10 мг, на основе мг/м²). В другом исследовании на крысах, в котором крысы-самцы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека относительно мг/кг, было выявлено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности семенной жидкости и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Онкогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет, в концентрациях, рассчитанных с целью обеспечения суточной дозы в 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, проявлений канцерогенности выявлено не было. Максимальная доза (у мышей схожая с рекомендованной клинической дозой, а у крыс вдвое* превышающая максимальную рекомендованную клиническую дозу в 10 мг, на базе мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенеза не выявили никаких, связанных с лекарственным препаратом, действий как на генном, так и на хромосомном уровне.

* Исходя из веса пациента в 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Гипромеллоза 4000 мПа.с (E464)
Лактозы моногидрат
Магния стеарат (E572)
Повидон К 30 (E1201)
Диоксид кремния, коллоидный безводный
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (E460)
Кроскармеллоза натрия (E468)
Прежелатинизированный кукурузный крахмал

Пленочное покрытие таблетки:

Глицерол (E422)
Гипромеллоза (E464)
Макрогол 6000
Магния стеарат (E572)
Титана диоксид (E171)

Ядро таблетки:

Гипромеллоза 4000 мПа.с (E464)
Лактозы моногидрат
Магния стеарат (E572)
Повидон К 30 (E1201)
Диоксид кремния, коллоидный безводный
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая (E460)
Кроскармеллоза натрия (E468)
Прежелатинизированный кукурузный крахмал

Пленочное покрытие таблетки:

Глицерол (E422)
Гипромеллоза 6 мПа.с (E464)
Оксид железа красный (E172)
Макрогол 6000
Магния стеарат (E572)
Титана диоксид (E171)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок хранения

24 месяца.

6.4 Особые указания по хранению

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Тип и содержимое контейнера

Контурные ячейковые упаковки ПВХ/Алюминий:

1x15 (15) таблеток, 2x15 (30) таблеток, 4x15 (60) таблеток, 6x15 (90) таблеток

Флаконы из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовым закручивающимся колпачком, обеспечивающим контроль первого вскрытия.

1x100 (100) таблеток, 5x100 (500) таблеток.

Не все типы упаковки могут иметься в продаже.

6.6 Особые меры предосторожности по утилизации

Любые неиспользованные лекарственные препараты или лекарственные отходы должны быть утилизированы в соответствии с местным законодательством.

Условия отпуска

Лекарственный препарат для отпуска по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Les Laboratoires Servier

Ле Лаборатуар Сервье

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex– France (Франция)