МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004461-150917
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Тритензин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тритензин

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Амлодипин+Валсартан+Гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится: *действующие вещества:* амлодипина безилат 6,930 мг/ 13,860 мг (в пересчете на амлодипин 5,000 мг/ 10,000 мг), валсартан 160,000 мг/ 160,000 мг, гидрохлоротиазид 12,500 мг/ 12,500 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101) 52,600 мг/ 42,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 102) 46,770 мг/ 85,000 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 48,000 мг/ 105,140 мг, кросповидон 17,700 мг/ 22,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А 14,000 мг/ 7,000 мг, кальция гидрофосфат безводный 35,000 мг/ 45,000 мг, кремния диоксид коллоидный 2,500 мг/ 2,500 мг, магния стеарат 4,000 мг/ 5,000 мг; *пленочная оболочка*: Опадрай II OY-L-28900 белый 12,000 мг (лактозы моногидрат 4,320 мг, гипромеллоза 15 cP 3,360 мг, титана диоксид (E171) 3,120 мг, макрогол-4000 1,200 мг)/ Опадрай II 31F 32400 желтый 15,000 мг (лактозы моногидрат 5,400 мг, гипромеллоза 15 cP 4,200 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,052 мг, титана диоксид (E171) 3,848 мг, макрогол-4000 1,500 мг).

Описание

Дозировка 5 мг+160 мг+12,5 мг: Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, со скошенными краями, с выдавленной надписью AVH на одной стороне, с риской на другой стороне.

Дозировка 10 мг+160 мг+12,5 мг: Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, со скошенными краями, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик).

Код АТХ: C09DX01

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Тритензин является комбинацией трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг друга механизмом контроля артериального давления (АД): амлодипина (производное дигидропиридина) - блокатора «медленных» кальциевых каналов, валсартана - ангиотензина II рецепторов антагониста (АРА II) и гидрохлоротиазида (ГХТЗ) - тиазидного диуретика. Комбинация этих компонентов приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом в отдельности.

Амлодипин

Амлодипин ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция (Ca^{++}) в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и снижение АД.

Экспериментальные данные показывают, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми рецепторами. Сокращение кардиомиоцитов и миоцитов стенок сосудов происходит благодаря попаданию в них Ca^{++} через кальциевые каналы.

После приема в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении больного "лежа" и "стоя"). Снижение АД не сопровождается существенным изменением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и активности катехоламинов при длительном применении.

Концентрации амлодипина в плазме крови коррелируют с терапевтическим ответом как у молодых, так и у пожилых пациентов.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного кровотока плазмы без изменения фильтрационной фракции и выраженности протеинурии.

Также как и при применении других блокаторов «медленных» кальциевых каналов, на фоне приема амлодипина, у пациентов с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ) наблюдалось изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке: небольшое увеличение сердечного индекса, без значительного влияния на максимальную скорость нарастания давления в ЛЖ, на конечно-диастолическое давление и объем ЛЖ. Гемодинамические исследования у интактных животных и здоровых добровольцев показали, что снижение АД под влиянием

амлодипина в диапазоне терапевтических доз не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла и не влияет на атриовентрикулярную проводимость у интактных животных и здоровых добровольцев. При применении амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или со стенокардией снижение АД не сопровождается нежелательными изменениями электрокардиографических параметров.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличение плазменной концентрации несвязанного ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под влиянием валсартана может стимулировать незаблокированные AT_2-рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет сколько-нибудь выраженной агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и вызывает разрушение брадикинина. Т.к. при применении антагонистов ангиотензина II не происходит ингибирование АПФ и накопление брадикинина или субстанции Р, развитие сухого кашля маловероятно.

В сравнительных клинических исследованиях валсартана с ингибитором АПФ частота развития сухого кашля была достоверно ниже ($p<0,05$) у больных, получавших валсартан (у 2,6% пациентов, получавших валсартан, и у 7,9% - получавших ингибитор АПФ). В клиническом исследовании, включавшем больных, у которых ранее при лечении ингибитором АПФ развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, при лечении тиазидным диуретиком - в 19,0% случаев. В то же врем, в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ($p<0,005$).

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении валсартаном пациентов с артериальной гипертензией отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением ЧСС.

Антигипертензивный эффект проявляется в течение 2 ч у большинства пациентов после однократного приема валсартана внутрь. Максимальное снижение АД развивается через 4-6 ч. После приема валсартана длительность антигипертензивного эффекта сохраняется более 24 ч. При повторном применении максимальное снижение АД вне зависимости от принятой дозы обычно достигается в пределах 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Резкое прекращение приема валсартана не сопровождается резким повышением АД или другими нежелательными клиническими последствиями. Применение валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функционального класса по классификации NYHA) приводит к значительному снижению числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (что особенно выражено у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы). При приеме валсартана у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (со стабильными показателями гемодинамики) или с нарушением функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда отмечается снижение сердечно-сосудистой смертности.

ГХТЗ

Точкой приложения действия тиазидных диуретиков являются дистальные извитые почечные канальцы. При воздействии тиазидных диуретиков на высокочувствительные рецепторы дистальных канальцев коркового слоя почек происходит подавление реабсорбции ионов натрия (Na^+) и хлора (Cl^-). Подавление ко-транспортной системы Na^+ и Cl^-, по-видимому, происходит за счет конкуренции за участки связывания ионов Cl^- в данной системе. В результате этого выведение Na^+ и Cl^- увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение почками калия и, следовательно, снижение содержания калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и ГХТЗ характеризуются линейностью.

Амлодипин

Всасывание. После приема внутрь амлодипина в терапевтических дозах максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет в среднем 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения (V_d) составляет приблизительно 21 л/кг. В исследованиях с амлодипином *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97.5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм. Амлодипин интенсивно (приблизительно 90%) метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов.

Выведение. Выведение из плазмы крови носит двухфазный характер с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно от 30 до 50 ч. Равновесные концентрации (C_{ss}) в плазме крови достигаются после продолжительного применения в течение 7-8 дней. 10% выводится в неизмененном виде, 60% - в виде метаболитов.

Валсартан

Всасывание. После приема внутрь валсартана C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%.

При приеме с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению площади под кривой «концентрация-время» (AUC)) на 40% и C_{max} в плазме крови почти на 50%, хотя приблизительно через 8 ч после приема внутрь концентрации валсартана в плазме крови у людей, принимавших его с пищей, и в группе, получавшей валсартан натощак, выравниваются. Снижение AUC, однако, не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять вне зависимости от времени приема пищи.

Распределение. V_d валсартана в период равновесного состояния после внутривенного (в/в) введения составлял около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Метаболизм. Валсартан не подвергается выраженному метаболизму (около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов). Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее чем 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение. Фармакокинетическая кривая валсартана носит нисходящий мультиэкспоненциальный характер ($T_{1/2\alpha}$ менее 1 ч и $T_{1/2\beta}$ около 9 ч). Валсартан выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (около 83% дозы) и почками (около 13% дозы). После в/в введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{1/2}$ составляет 6 ч.

ГХТЗ

Всасывание. Абсорбция ГХТЗ после приема внутрь быстрая (время достижения C_{max} около 2 ч). В среднем повышение AUC носит линейный характер и пропорционально дозе в терапевтическом диапазоне. При одновременном приеме пищи сообщалось как о повышении, так и о снижении системной биодоступности ГХТЗ по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния небольшая и клинически незначима. Абсолютная биодоступность ГХТЗ после приема внутрь составляет 70%.

Распределение. Кинетика распределения и элиминации в целом описывается как биэкспоненциальная убывающая функция с $T_{1/2}$ 6-15 ч. При многократном применении кинетика ГХТЗ не изменяется и при применении 1 раз в сутки кумуляция минимальна. Видимый V_d - 4-8 л/кг. 40-70% циркулирующего в плазме крови ГХТЗ связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. ГХТЗ также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови.

Метаболизм. ГХТЗ выводится в неизмененном виде.

Выведение. $T_{1/2}$ конечной фазы составляет 6-15 ч. При повторном применении кинетика ГХТЗ не изменяется, при применении 1 раз в сутки накопление препарата минимально. Более 95% абсорбированной дозы ГХТЗ выводится в неизмененном виде почками с мочой.

Амлодипин+валсартан+ГХТЗ

После приема внутрь препарата Тритензин C_{max} амлодипина, валсартана и ГХТЗ достигаются через 6-8, 3 и 2 ч соответственно. Скорость и степень абсорбции Тритензина эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и ГХТЗ при приеме каждого из них в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты моложе 18 лет. Фармакокинетические особенности применения препарата Тритензин у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты старше 65 лет. Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых и пожилых пациентов одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина незначительно снижен, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

У пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выраженным, чем у пациентов молодого возраста, однако это не было клинически значимым.

Имеются ограниченные данные о снижении системного клиренса ГХТЗ у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией) по сравнению с молодыми пациентами.

У пациентов с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетические параметры амлодипина существенно не изменяются.

Не выявлено корреляции между функцией почек (клиренс креатинина (КК)) и системной экспозицией валсартана (AUC) у пациентов с различной степенью нарушения функции почек.

При наличии почечной недостаточности средние максимальные концентрации в плазме крови и значения AUC ГХТЗ увеличиваются, а скорость экскреции снижается. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до средней степени тяжести $T_{1/2}$ увеличивается практически вдвое. Почечный клиренс ГХТЗ у пациентов с нарушением функции почек снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 мл/мин). Препарат Тритензин противопоказан к применению у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), анурией, и должен применяться с осторожностью у пациентов с легкой и средний почечной недостаточностью (КК 30-90 мл/мин).

Пациенты с нарушениями функции печени. Пациенты с нарушениями функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC приблизительно на 40-60%. В среднем у пациентов с нарушениями печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести биодоступность (по AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами (соответствующего возраста, пола и массы тела). Поскольку нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на кинетику ГХТЗ, коррекции его дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется. Препарат Тритизин противопоказан к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), биллиарным циррозом и холестазом, и должен применяться с осторожностью у пациентов с легкими и средними нарушениями функции печени.

Показания к применению

Артериальная гипертензия II и III степени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфонамида и дигидропиридового ряда, а также другим вспомогательным компонентам препарата;
- наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов АРА II;
- беременность и планирование беременности, период грудного вскармливания;

- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73м^2), анурия, пациенты на гемодиализе;
- рефрактерные к адекватной терапии гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок;
- клинически значимый стеноз аорты;
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК и водно-электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающиеся потерей солей, преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек; пациентам с гипокалиемией, гипомагниемией, гапонатриемией, гипохлоремией, гиперкальциемией; у пациентов с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, с острым коронарным синдромом, с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, особенно на фоне обструкции желчевыводящих путей (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), с сахарным диабетом, с системной красной волчанкой, с гиперурикемией, повышенными уровнями холестерина и триглицеридов, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, а также у пациентов после трансплантации почки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентами пожилого возраста.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Тритензин с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями

пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарином).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Как и любой препарат, оказывающий влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат Тритензин не должен применяться у женщин, планирующих беременность. При применении любого препарата, воздействующего на РААС, врачу следует проинформировать женщину детородного возраста о потенциальной опасности этих препаратов во время беременности.

Применение препарата Тритензин при беременности противопоказано.

Известно, что применение ингибиторов АПФ, оказывающих влияние на РААС, беременным во II и III триместрах, приводит к повреждению или гибели развивающегося плода. Учитывая механизм действия АРА II, нельзя исключить риск для плода. По данным ретроспективного анализа, применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности сопровождалось развитием патологии плода и новорожденного. ГХТЗ проникает через плацентарный барьер. При применении тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, при беременности возможно развитие эмбриональной или неонатальной тромбоцитопении, а также других нежелательных реакций, наблюдающихся у взрослых пациенток. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных описаны случаи развития спонтанных абортов, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. Данных о применении амлодипина у беременных недостаточно, чтобы судить о его воздействии на плод.

Если беременность диагностирована при применении препарата Тритензин, препарат следует отменить как можно быстрее.

Неизвестно, выделяется ли валсартан и/или амлодипин с грудным молоком у женщин. В экспериментальных исследованиях отмечено выделение валсартана с грудным молоком. ГХТЗ также выделяется с грудным молоком.

Препарат Тритензин не следует применять в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + ГХТЗ в дозе *5 мг+160 мг+12,5 мг*, *10 мг+160 мг+12,5 мг*. Препарат принимается 1 раз в сутки.

Для удобства пациенты, получающие терапию амлодипином, валсартаном и ГХТЗ в отдельных таблетках, могут быть переведены на терапию препаратом Тритензин, содержащим те же дозы активных компонентов; при недостаточном контроле АД на фоне

двойной комбинированной терапии (валсартан + ГХТЗ, амлодипин + валсартан и амлодипин + ГХТЗ), пациенты могут быть переведены на тройное комбинированное лечение препаратом Тритензин в соответствующих дозах.

Увеличивать дозу можно через 2 недели после начала терапии.

Максимальный антигипертензивный эффект препарата отмечается через 2 недели после увеличения дозы. Максимальная доза препарата составляет 10 мг+320 мг+25 мг в сутки.

Применение у пациентов старше 65 лет

Коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + ГХТЗ в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг.

Применение у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Поскольку безопасность и эффективность препарата у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены, препарат не рекомендуется применять у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ $\geq$ 30 мл/мин/1,73 м^2, но $\leq$ 90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется. Препарат не следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) вследствие наличия в составе препарата ГХТЗ.

Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции ночек тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у пациентов данной категории возможно.

Пациенты с нарушением функции печени

Вследствие наличия в составе валсартана, ГХТЗ и амлодипина препарат Тритензин противопоказан у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), и его следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и обструктивными заболеваниями печени. У пациентов данной категории при необходимости возможно уменьшение начальной дозы препарата Тритензин до содержащей наименьшую дозу амлодипина, т.е. одна таблетка, содержащая амлодипин + валсартан + ГХТЗ в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг.

Нежелательные реакции

Ниже представлены все нежелательные явления, отмечавшиеся при одновременном применении амлодипина, валсартана и ГХТЗ, а также на фоне монотерапии амлодипином, валсартаном и ГХТЗ.

Амлодипин+валсартан+ГХТЗ

Безопасность применения амлодипина + валсартана + ГХТЗ в максимальной дозе 10 мг+320 мг+25 мг была изучена в исследовании с участием 2271 пациентов, 582 из которых получали валсартан в комбинации с ГХТЗ и амлодипином.

При применении комбинации амлодипина + валсартана + ГХТЗ не было выявлено новых нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с монотерапией отдельными компонентами. Хорошая переносимость препарата амлодипина + валсартана + ГХТЗ наблюдалась и при длительном его применении.

Частота НЯ не была связана с полом, возрастом или расовой принадлежностью. При применении амлодипина + валсартана + ГХТЗ изменения лабораторных показателей были минимальными и не отличались от таковых на фоне монотерапии отдельными компонентами. При одновременном приеме ГХТЗ вместе с валсартаном (двойная комбинированная терапия) отмечается снижение гипокалиемического действия ГХТЗ.

Амлодипин

Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития). В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, нежелательные реакции распределены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - аллергические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко - гипергликемия.

Нарушения психики: нечасто – бессонница, лабильность настроения, тревога.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, сонливость, головокружение; нечасто - тремор, гипестезия, вкусовые нарушения, парестезия, обморок; очень редко - мышечный гипертонус, нейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто - зрительные нарушения, диплопия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: часто - ощущение сердцебиения; очень редко - аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: часто - «приливы» крови к лицу; нечасто - выраженное снижение артериального давления; очень редко - васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - боль в верхней части живота, тошнота; нечасто - рвота, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, диарея; очень редко - панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - гепатит, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, повышенное потоотделение, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура, изменение цвета кожи, фоточувствительность; очень редко - ангионевротический отек, крапивница, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - боль в спине, спазм мышц, миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - нарушения мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто гинекомастия, эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто астения, дискомфорт, общая слабость, боль в области грудной клетки, боль неуточненной локализации.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - увеличение или уменьшение массы тела; очень редко - увеличение активности «печеночных» трансаминаз.

Валсартан

Ниже представлены НЯ, выявленные у пациентов с артериальной гипертензией в ходе клинических исследований, а также в клинической практике и лабораторных исследованиях. Для НЯ, выявленных в клинической практике и лабораторных исследованиях, установить частоту встречаемости невозможно, поэтому для этих НЯ указано: «частота неизвестна».

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна

(недостаточно данных для оценки частоты развития). В пределах каждой группы, выделенной по частоте встречаемости, нежелательные реакции распределены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна - снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна - увеличение содержания калия в сыворотке крови.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто - боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь, буллезный дерматит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто - повышенная утомляемость.

В клинических исследованиях при применении валсартана у пациентов с артериальной гипертензией были отмечены следующие НЯ (независимо от их причинной связи с изучаемым препаратом): вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит, бессонница, снижение либидо.

ГХТЗ

Следующие НЯ были выявлены при применении тиазидных диуретиков (в том числе ГТХЗ) в монотерапии.

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000,

<1/100); редко (≥1/10000. <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития). В пределах каждой группы, выделенной но частоте встречаемости, нежелательные реакции распределены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - (особенно на фоне высоких доз ГХТЗ) гипокалиемия, повышение концентрации липидов в плазме крови; часто гипонатриемия, гипомагниемия и гиперурикемия; редко - гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета; очень редко - гипохлоремический алкалоз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - крапивница и другие виды кожной сыпи; редко – фотосенсибилизация; очень редко - некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки; частота неизвестна - мультиформная эритема.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: часто - снижение аппетита, умеренно выраженная тошнота, рвота; редко - дискомфорт в животе, запор, диарея; очень редко - панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - внутрипеченочный холестаз или желтуха.

Нарушения со стороны сосудов: часто - ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств).

Нарушения со стороны сердца: редко - аритмия.

Нарушения со стороны нервной системы: редко - головная боль, парестезия, головокружение.

Нарушения психики: редко - нарушения сна, депрессия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко - нарушение зрения (особенно в первые несколько недель лечения); частота неизвестна - острое развитие закрытоугольной глаукомы.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой; очень редко - агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, лейкопения, частота неизвестна - апластическая анемия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - импотенция.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – респираторный дистресс-синдром, включая некардиогенный отек легких и пневмонит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна - острая почечная недостаточность, нарушение функции почек.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна - гипертермия, астения.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - мышечный спазм.

Если любые из указанных в инструкции нежелательные реакции усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Данные о случаях передозировки препарата в настоящее время отсутствуют.

Валсартан

При передозировке валсартаном можно ожидать развитие выраженного снижения АД и головокружения.

Амлодипин

Передозировка амлодипином может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось также о возникновении выраженного и длительного снижения АД вплоть до развития шока с летальным исходом.

В случае возникновения выраженного снижения АД, больного следует уложить, приподняв ноги, и принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, объема циркулирующей крови (ОЦК) и количества выделяемой мочи.

Для поддержания нормального тонуса сосудов при отсутствии противопоказаний возможно применение вазопрессорных препаратов. Если препарат был принят недавно, рвота или промывание желудка могут быть эффективными. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сопровождалось снижением абсорбции амлодипина.

Валсартан и амлодипин с помощью гемодиализа **не удаляются**, тогда как для выведения ГХТЗ гемодиализ может быть эффективным.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и ГХТЗ

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или тиазидными диуретиками отмечалось обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и связанное с этим усиление токсических проявлений. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Тритензин, поскольку почечный клиренс препаратов лития замедляется под воздействием тиазидных диуретиков. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Амлодипин

При монотерапии амлодипином не отмечается клинически значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, гелем алюминия и магния гидроксидом, симетиконом, циметидином, нестероидными противовоспалительными препаратами, антибиотиками и гипогликемическими лекарственными средствами для приема внутрь.

Одновременный прием амлодипина и этанола не влияет на фармакокинетику последнего.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении амлодипина в дозе 5 мг/сут с дилтиаземом в дозе 180 мг/сут, у пожилых пациентов с артериальной гипертензией отмечалось увеличение системной экспозиции амлодипина в 1,6 раз. При применении амлодипина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и ритонавир) возможно ещё более выраженное увеличение системной экспозиции амлодипина. Необходимо с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами изофермента CYP3A4.

В связи с ингибированием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме с грейпфрутовым соком биодоступность амлодипина может увеличиваться. В клиническом исследовании у здоровых добровольцев, однако, не было выявлено значительных изменений фармакокинетики при приеме амлодипина в дозе 10 мг с 240 мл грейпфрутового сока.

Индукторы изофермента CYP3A4

Поскольку применение амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин, растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный), может приводить к выраженному уменьшению его концентрации в плазме крови, следует соблюдать осторожность при применении амлодипина с индукторами изофермента CYP3A4.

Симвастатин

Многократное одновременное применение симвастатина в дозе 80 мг/сут и амлодипина в дозе 10 мг/сут ведет к увеличению экспозиции симвастатина на 77%. Рекомендуется уменьшить дозу симвастатина до 20 мг/сут у пациентов, принимающих амлодипин.

Валсартан

Установлено, что при монотерапии валсартаном отсутствует клинически значимое взаимодействие со следующими лекарственными средствами: циметидином, варфарином, фуросемидом, дигоксином, атенололом, индометацином, ГХТЗ, амлодипином, глибенкламидом.

Двойная блокада РААС при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с другими препаратами, влияющими на РААС, приводит к увеличению частоты возникновения случаев артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови при применении препарата Тритензин с другими препаратами, влияющими на РААС.

Препараты и вещества, влияющие на содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, эплереноном, калийсодержащими заменителями соли или с другими препаратами, которые могут вызывать увеличение содержание калия в крови (например, с гепарином), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеиазы-2 (ЦОГ-2)

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия валсартана при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, например, с производными салициловой кислоты, индометацином. Более того, у пожилых пациентов с сопутствующей гиповолемией (в том числе вследствие приема диуретиков) или с нарушенной функцией почек одновременное применение АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек. У пациентов данной группы рекомендовано проведение контроля функции почек.

Белки-переносчики

Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибитором белка-переносчика MRP2 (ритонавир) может проводить к увеличению системной биодоступности валсартана.

ГХТЗ

Другие гипотензивные препараты

Тиазидные диуретики усиливают антигипертензивный эффект других гипотензивных препаратов (в том числе, гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, АРА II, прямых ингибиторов ренина).

Кураreподобные миорелаксанты

Тиазидные диуретики, включая ГХТЗ, потенцируют действие кураreподобных миорелаксантов (например, тубокурарина хлорид).

НПВП

Возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия тиазидного компонента препарата Тритензин при одновременном применении с НПВП, например, с ацетилсалициловой кислотой, индометацином. Сопутствующая гиповолемия может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия в крови

Риск развития гипокалиемии увеличивается при одновременном применении других диуретиков, глюкокортикостероидов, адренокортикотропного гормона, амфотерицина В, карбеноксолона и ацетилсалициловой кислоты (в дозе более 3 г).

Лекарственные препараты, влияющие на содержание натрия в крови

Гипонатриемический эффект, вызываемый диуретиками, может усиливаться при одновременном применении с антидепрессантами, антипсихотическими, противосудорожными препаратами и т.д. Следует соблюдать осторожность при длительном одновременном применении препарата Тритензин с вышеуказанными препаратами.

Гипогликемические средства

При применении ГХТЗ отмечается изменение толерантности к глюкозе, в связи с чем у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция доз инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь. Поскольку при применении ГХТЗ с метформином возможно развитие лактоацидоза (вследствие нарушения функции ночек на фоне терапии ГХТЗ), следует соблюдать осторожность при применении препарата Тритензин у пациентов, получающих лечение метформином.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия (нежелательные эффекты тиазидных диуретиков) могут способствовать развитию нарушений ритма сердца у пациентов, получающих сердечные гликозиды.

Н- и м-холиноблокаторы

Н- и м-холиноблокаторы (в т.ч. атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность ГХТЗ, что связано с уменьшением перистальтики ЖКТ и скорости опорожнения желудка. Соответственно, стимуляторы моторики ЖКТ (цизаприд) могут уменьшать биодоступность ГХТЗ.

Анионообменные смолы

Всасывание ГХТЗ уменьшается в присутствии колестирамина и колестипола. ГХТЗ следует принимать за 4 часа или через 4–6 часов после приема указанных соединений.

Витамин D и соли кальция

Одновременный прием ГХТЗ с витамином D или препаратами кальция может приводить к увеличению содержания кальция в крови.

Циклоспорин

При одновременном применении ГХТЗ и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и появление симптомов, напоминающих подагру.

Метилдопа

Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении ГХТЗ и метилдопы.

Другие виды взаимодействия

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, может привести к: увеличению частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу; увеличению риска развития нежелательных реакций амантадина; усилению гипергликемического эффекта диазоксида; уменьшению выведения почками препаратов, обладающих цитотоксическим действием (например, циклофосфамида, метотрексата) к потенцированию их миелосупрессивного действия. Также ГХТЗ может уменьшать ответ организма на введение прессорных аминов (норадреналин), однако этот эффект клинически не значим и не может препятствовать одновременному применению препаратов.

Этанол, барбитураты и наркотические средства

Одновременное применение с ГХТЗ может способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Особые указания

Дефицит в организме натрия и/или снижение ОЦК

В контролируемых исследованиях при применении комбинации амлодипин + валсартан + ГХТЗ в максимальной суточной дозе (10 мг+320 мг+25 мг) у пациентов с артериальной гипертензией II и III степени тяжести в 1,7% случаев наблюдалось выраженное снижение АД, включая ортостатическую гипотензию (по сравнению 1,8%, 0,4% и 0,2% на фоне комбинированной терапии валсартан + ГХТЗ в дозе 320 мг+25 мг, амлодипин + валсартан в дозе 10 мг+320 мг и амлодипин + ГХТЗ в дозе 10 мг+25 мг, соответственно).

У пациентов с выраженным дефицитом ОЦК и/или гипонатриемии, например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков, при приеме АРА II, в редких случаях возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Тритензин следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или ОЦК или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить с приподнятыми ногами, при необходимости провести в/в инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. После стабилизации АД лечение препаратом Тритензин может быть продолжено.

Нарушения функции почек

Препарат Тритензин не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин) вследствие наличия в составе ГХТЗ. У пациентов с хроническим заболеванием почек тиазидные диуретики могут вызывать азотемию. Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин) неэффективно, однако одновременное применение с «петлевыми» диуретиками у данной категории пациентов возможно. Для пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней (СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2, но ≤ 90 мл/мин/1,73 м^2) коррекция начальной дозы не требуется.

Стеноз почечной артерии

У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки прием препарата Тритензин может сопровождаться повышением концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови, поэтому препарат Тритензин должен применяться с осторожностью.

Отек Квинке

Возникновение реакций гиперчувствительности на фоне применения ГХТЗ наиболее часто отмечалось у пациентов с аллергическими реакциями и бронхиальной астмой в анамнезе.

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовых складок, приводящий к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки, и/или отек языка, развивался у пациентов, получавших валсартан; у некоторых из этих пациентов ранее уже возникал

отек Квинке на фоне приема других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Прием препарата Тритензин в случае развития отека Квинке должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Тритензин в этом случае запрещено.

Недостаточность кровообращения III-IV функционального класса (по классификации NYNA), в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

Рекомендуется с осторожностью применять блокаторы «медленных» кальциевых каналов (в том числе, амлодипин) у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по классификации NYNA). У пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, пациенты с недостаточностью кровообращения III-IV функционального класса), терапия АПФ и АРА II может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией и в редких случаях может приводить к острой почечной недостаточности и смерти. Обследование пациентов с недостаточностью кровообращения и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, должно включать исследование функции почек.

Острый инфаркт миокарда

У пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца после начала приема (или увеличения дозы) амлодипина может развиться приступ стенокардии или инфаркт миокарда.

Изменение концентрации электролитов в плазме крови

Одновременное применение препарата Тритензин с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийзамещающими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарином), может приводить к гиперкалиемии.

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипокальциемии или усугублять имеющуюся гипокалиемию.

Тиазидные диуретики следует принимать с осторожностью, при наличии состояний сопровождающихся потерей калия (например, нефропатии, кардиогенное нарушение функции почек). Если гипокалиемия сопровождается клинической симптоматикой (например, мышечной слабостью, парестезиями, изменениями на ЭКГ), терапию препаратом Тритензин следует прервать. До начала терапии ГХТЗ рекомендуется коррекция существующих водно-электролитных нарушений. С целью своевременного выявления возможных нарушений водно-электролитного баланса во время терапии необходимо мониторировать содержание электролитов в плазме (особенно калия).

Терапия тиазидными диуретиками может приводить к развитию гипонатриемии, гипохлоремии или усугублять имеющуюся гипонатриемию. Отмечались отдельные

случаи развития неврологической симптоматики у пациентов с гипонатриемией (тошнота, астения, дезориентация, апатия). У пациентов с выраженным снижением содержания натрия в плазме крови или сниженным ОЦК начало терапии препаратом Тритензин может сопровождаться выраженным снижением АД. При применении препарата Тритензин необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови.

Системная красная волчанка

При применении тиазидных диуретиков, включая ГХТЗ, сообщалось об усугублении течения или развитии системной красной волчанки.

Другие метаболические нарушения

Тиазидные диуретики, включая ГХТЗ, могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение плазменной концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. Снижение клиренса мочевой кислоты может привести к гиперурикемии и возникновению симптомов подагры у предрасположенных пациентов.

Тиазидные диуретики вызывают уменьшение экскреции кальция и, соответственно, умеренное повышение содержания кальция в крови. Вследствие этого ГХТЗ следует с осторожностью назначать пациентам с гиперкальциемией. Развитие выраженной гиперкальциемии, не проходящей после отмены ГХТЗ (более 12 мг/мл) может свидетельствовать о независимой патологии. У нескольких больных, длительно получавших тиазидные диуретики, были выявлены патологические изменения в паращитовидных железах, сопровождавшихся гиперкальциемией и гипофосфатемией. В случае выявления гиперкальциемии требуется провести дополнительное обследование с целью уточнения диагноза.

Острый приступ закрытоугольной глаукомы

На фоне применения ГХТЗ, как и других сульфонамидов, отмечались случаи развития транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. Фактором риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на сульфаниламиды и пенициллин. Симптомы, включая резкое снижение зрения или боль в глазу, обычно возникают в период от нескольких часов до недели после начала терапии. Закрытоугольная форма глаукомы без терапии может привести к стойкой потере зрения. Первичное лечение должно заключаться в как можно более быстрой отмене препарата, содержащего ГХТЗ. При сохранении повышенного внутриглазного давления может потребоваться дополнительное медикаментозное или хирургическое вмешательство.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые нежелательные реакции препарата, в т.ч. головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность управлять автотранспортом и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациентам, принимающим препарат Тритензин, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг и 10 мг+160 мг+12,5 мг.

По 10 таблеток в блистеры из ПВХ/АКЛАР/ПВХ//алюминиевой фольги. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Претензии потребителей направлять по адресу:

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Специалист по регистрации Ю.А. Кокош