МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004461-060721
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

Фармакологические свойства

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 - 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 пациента "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.

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.

Гидрохлоротиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего повышается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных/терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Фармакокинетика

Фармакокинетические показатели амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида 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.

Гидрохлоротиазид

Всасывание. Абсорбция гидрохлоротиазида 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 гидрохлоротиазида по сравнению с приемом препарата натощак. Величина этого влияния

небольшая и клинически незначима. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида 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 гидрохлоротиазида не изменяется и при применении 1 раз в сутки кумуляция минимальна. Видимый V_d - 4-8 л/кг. 40-70% циркулирующего в плазме крови гидрохлоротиазида связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в концентрациях примерно в 3 раза превышающих таковые в плазме крови. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм. Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

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

Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата Тритензин C_{max} амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида достигаются через 6-8, 3 и 2 ч соответственно. Скорость и степень абсорбции Тритензина эквивалентны биодоступности амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида 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 гидрохлоротиазида у пациентов старше 65 лет (здоровых добровольцев или пациентов с артериальной гипертензией) по сравнению с с пациентами молодого возраста.

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 гидрохлоротиазида 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 гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек снижен по сравнению с нормальными показателями (около 300 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 гидрохлоротиазида, коррекции его дозы у пациентов с нарушениями функции печени не требуется.

Показания к применению

Артериальная гипертензия II и III степени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида и дигидропиридина, а также другим вспомогательным компонентам препарата;
- наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов АРА II;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- 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 площади поверхности тела), 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;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки, первичный гиперальдостеронизм; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA; нарушение функции печени легкой и средней степени (≤ 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), обструктивные заболевания желчевыводящих путей без явлений холестаза; соблюдение диеты с ограничением потребления поваренной соли; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и нарушениями водно-электролитного баланса: нефропатия, сопровождающаяся потерей солей, нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ 30-89 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела); одновременное применение с калийсодержащими пищевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, и другими препаратами, заменителями соли, а также другими препаратами, которые могут увеличивать содержание калия; ишемическая болезнь сердца с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий; острый инфаркт миокарда (в период и в течение 1 месяца после него), нестабильная стенокардия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкальциемия; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать

продолжительность интервала QT на ЭКГ; гиперпаратиреоз, гиперурикемия; сахарный диабет; системная красная волчанка; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию и препаратов лития; аллергические реакции на пенициллин в анамнезе; немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Тритензин противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

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.

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. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. При применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, 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.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. Отмечено выделение амлодипина с грудным молоком. В доклинических исследованиях отмечено выделение валсартана с грудным молоком лактирующих крыс. Гидрохлоротиазид также выделяется с грудным молоком.

Способ применения и дозы

Перед переходом на терапию препаратом Тритензин пациентам следует провести терапию комбинацией монокомпонентных лекарственных препаратов. Доза препарата Тритензин подбирается на основании ранее подтвержденного подбора дозы монокомпонентных лекарственных препаратов. При развитии дозозависимых побочных эффектов при применении двойной комбинированной терапии любыми компонентами препарата для достижения сопоставимого снижения АД возможно применение препарата Тритензин, содержащего более низкую дозу действующего компонента, вызвавшего данный побочный эффект.

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

Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка, содержащая амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазидом 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+гидрохлоротиазид, амлодипин+валсартан и амлодипин+гидрохлоротиазид), 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+гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазида.

Применение тиазидных диуретиков в монотерапии у пациентов с нарушениями функции почек 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, гидрохлоротиазида 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+гидрохлоротиазид в дозе 5 мг+160 мг+12,5 мг.

Побочное действие

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

Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид

Безопасность применения комбинации амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазидом и амлодипином.

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

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

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).

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Амлодипин+ Валсартан+ Гидрохлоротиазид**	**Амлоди-пин**	**Валсартан**	**Гидрохлоротиазид**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи)	-		-	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	тромбоцитопения, иногда в сочетании с пурпурой	-	очень редко	частота неизвестна	редко
	агранулоцитоз	-	-	-	редко
	угнетение костномозгового кроветворения	-	-	-	редко
	нейтропения	-	-	частота неизвестна	-
	лейкопения	-	очень редко	-	очень редко
	снижение гемоглобина	-	-	частота неизвестна	-
	гемолитическая анемия	-	-	-	очень редко
	апластическая анемия	-	-	-	астота неизвестна
	снижение гематокрита	-	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности, включая сывороточную болезнь	-	-	частота неизвестна	-
	реакции гиперчувствительности	-	-	-	очень редко
	аллергические реакции	-	очень редко	-	-
Нарушения со стороны эндокринной системы					
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	увеличение содержания калия в сыворотке крови	-	-	частота неизвестна	-
	гипокалиемия	-	-	-	очень часто (особенно

					на фоне приема высоких доз гидрохлоротиазида)
	повышение концентрации липидов в плазме крови	-	-	-	очень часто
	гипомагниемия	-	-	-	часто
	гипонатриемия	-	-		часто
	гиперурикемия	-	-	-	часто
	гиперкальциемия	-	-	-	редко
	гипергликемия	-	очень редко	-	редко
	глюкозурия и ухудшение течения сахарного диабета	-	-	-	редко
	гипохлоремический алкалоз	-	-	-	очень редко
Нарушения со стороны психики	бессонница/ нарушения сна	-	нечасто	-	редко
	лабильность настроения	-	нечасто	-	-
	депрессия	-	-	-	редко
	тревога	-	нечасто	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	-	часто	-	редко
	головокружение	-	часто	-	редко
	сонливость	-	часто	-	-
	парестезия	-	нечасто	-	редко
	гипестезия	-	нечасто	-	-
	вкусовые нарушения	-	нечасто	-	-
	тремор	-	нечасто	-	-
	обморок	-	нечасто	-	-
	мышечный гипертонус	-	очень редко	-	-
	нейропатия	-	очень редко	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	зрительные нарушения	-	нечасто	-	редко (особенно в первые несколько недель лечения)
	диплопия	-	нечасто	-	-
	острое развитие закрытоугольной глаукомы	-	-	-	частота неизвестна
	хориоидальный выпот	-	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	шум в ушах	-	нечасто	-	-
	вертиго	-	-	нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения	-	часто	-	-
	аритмия	-	очень редко	-	редко

	(включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий)				
	инфаркт миокарда	-	очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	«приливы» крови к лицу	-	часто	-	-
	выраженное снижение АД	-	нечасто	-	-
	васкулит	-	очень редко	частота неизвестна	-
	ортостатическая гипотензия (может усиливаться при употреблении алкоголя, седативных или обезболивающих средств)	-	-	-	часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	одышка	-	нечасто	-	-
	ринит	-	нечасто	-	-
	кашель	-	очень редко	нечасто	-
	респираторный дистресс-синдром, включая некардиогенный отек легких и пневмонит	-	-	-	очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в верхней части живота	-	часто	-	-
	боль в животе	-	-	нечасто	-
	дискомфорт в животе	-	-	-	редко
	снижение аппетита	-	-	-	часто
	тошнота	-	часто	-	-
	умеренно выраженная тошнота	-	-	-	часто
	сухость слизистой оболочки полости рта	-	нечасто	-	-
	рвота	-	нечасто	-	часто
	диспепсия	-	нечасто	-	-
	запор	-	нечасто	-	редко
	диарея	-	нечасто	-	редко
	панкреатит	-	очень редко	-	очень редко
	гастрит	-	очень редко	-	-
	гиперплазия десен	-	очень редко	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит	-	очень редко	-	-
	внутрипеченочный холестаз или желтуха	-	очень редко	-	редко
	повышение активности «печеночных» ферментов	-	-	частота неизвестна	-
	повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	-	частота неизвестна	-

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	крапивница и другие виды кожной сыпи	-	-	-	часто
	алопеция	-	нечасто		
	повышенное потоотделение		нечасто		
	фоточувствительность	-	нечасто	-	редко
	синдром Стивенса-Джонсона	-	очень редко	-	-
	некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз				очень редко
	волчаночноподобные реакции, обострение кожных проявлений системной красной волчанки	-	-	-	очень редко
	ангионевротический отек	-	очень редко	частота неизвестна	-
	кожная сыпь	-	нечасто	частота неизвестна	-
	кожный зуд	-	нечасто	частота неизвестна	-
	пурпура		нечасто		
	изменение цвета кожи		нечасто		
	крапивница		очень редко		
	буллезный дерматит	-		частота неизвестна	-
	мультиформная эритема	-	очень редко	-	частота неизвест-на
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	боль в спине	-	нечасто	-	-
	миалгия	-	нечасто	частота неизвестна	-
	артралгия	-	нечасто	-	-
	мышечные спазмы	-	нечасто	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение мочеиспускания	-	нечасто	-	-
	никтурия	-	нечасто	-	-
	поллакиурия	-	нечасто	-	-
	повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	-	частота неизвестна	-
	нарушение функции почек	-	-	частота неизвестна	частота неизвестна
	острая почечная недостаточность	-	-	частота неизвестна	частота неизвестна
Нарушения со стороны половых органов и молочной	импотенция	-	нечасто	-	часто
	гинекомастия	-	нечасто	-	-

железы					
Общие расстройства и нарушения в месте введения	повышенная утомляемость	-	часто	нечасто	-
	общая слабость	-	нечасто	-	-
	дискомфорт	-	нечасто	-	-
	периферические отеки	-	часто	-	-
	боль в области грудной клетки	-	нечасто	-	-
	боль неуточненной локализации	-	нечасто	-	-
	гипертермия	-	-	-	частота неизвестна
	астения	-	нечасто	-	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение или уменьшение массы тела	-	нечасто	-	-
	увеличение активности «печеночных» трансаминаз	-	очень редко	-	-

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.

Передозировка

Данные о случаях передозировки препарата в настоящее время отсутствуют.

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, пациента следует уложить, приподняв ноги, и принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль деятельности сердца и дыхательной системы, 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

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

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- *со стороны нервной системы:* слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушение сознания, усталость;
- *со стороны желудочно*-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- *лабораторные показатели:* гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Общие лекарственные взаимодействия для валсартана и гидрохлоротиазида

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.

Такролимус

Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при

совместном применении этих препаратов требуется контроль концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, эверолимус и темсиролимус, являются субстратами изофермента CYP3A4. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При совместном применении амлодипин может увеличить экспозицию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Дантролен (при внутривенном введении)

У животных наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс с летальным исходом наряду с гиперкалиемией после введения дантролена. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного приема БМКК, таких как амлодипин, у пациентов с предрасположенностью к злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

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, гидрохлоротиазидом, 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.

Одновременное применение АРАII, включая валсартан, с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРАII с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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.

Препараты лития

При одновременном применении литийсодержащих лекарственных средств с ингибиторами АПФ и АРАII, включая валсартан, отмечалось обратимое повышение содержание лития в сыворотке крови и усиление его токсических проявлений. В связи с этим рекомендуется контроль содержания лития в сыворотке крови. Риск токсических проявлений, связанных с применением препаратов лития, может дополнительно увеличиваться при одновременном применении с препаратом Тритензин.

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.

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт"

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с таким препаратом, как:

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IC класса* (флекаинид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедарон, амиодарон);
- *другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:*

- *нейролептики:* фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- *антидепрессанты:* трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- *антибактериальные средства:* фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин в/в, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- *противогрибковые средства:* азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);

- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);

- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);

- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);

- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);

- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол);

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия) следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами.

Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии

гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препарата, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности. Особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85% и 43% соответственно.

Особые указания

Амлодипин

Острый инфаркт миокарда

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

Стеноз аортального и митрального клапанов

Как и в случае со всеми другими вазодилатирующими препаратами следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с митральным или тяжелым аортальным стенозом.

Периферические отеки

При применении препаратов, содержащих амлодипин, существует риск развития периферических отеков.

В период лечения необходимо контролировать массу тела, потребление натрия и соблюдать соответствующую диету.

Необходимо наблюдаться у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости, гиперплазии десен).

Валсартан

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

Трансплантация почки

Данных по безопасности применения валсартана у пациентов, перенесших трансплантацию почки, нет.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость,

утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа “пируэт“, которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/ острая закрытоугольная глаукома

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое

начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата.

При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь, необходимо как можно быстрее отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на тиазидоподобные диуретики и пенициллины в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Немеланомный рак кожи и рак губы

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национальных онкологических регистров Дании было зафиксировано повышение риска развития немеланомного рака кожи и рака губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.

Гидрохлоротиазид обладает фотосенсибилизирующим действием, что может являться причиной развития немеланомного рака кожи и губы.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и губы и необходимости регулярного осмотра кожи на предмет появления новых изменений, а также изменений уже существующих. При обнаружении любых подозрительных поражений кожи пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая: фототипы кожи II (бледная и светлая кожа), наличие рака кожи в семейном анамнезе, наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или ультрафиолетовым излучением и лучевой терапией, курение и прием

препаратов с фотосенсибилизирующим действием. Пациентам следует рекомендовать применять меры по профилактике развития рака кожи, такие как ограничение времени пребывания на солнце и под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также применять соответствующие солнцезащитные средства при пребывании на солнце. Любые подозрительные повреждения кожи должны быть незамедлительно исследованы, включая гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии ткани в месте повреждения. Также может возникнуть необходимость пересмотра решения об обоснованности применения гидрохлоротиазида у пациентов, ранее имевших немеланомный рак кожи и рак губы.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Применение у пожилых пациентов

При применении препарата Тритензин у пожилых пациентов рекомендуется рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата, содержащей наименьшую дозу амлодипина (см. раздел Способ применения и дозы).

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Амлодипин+валсартан

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.

Амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид

Гипонатриемия и/или снижение ОЦК

В контролируемых исследованиях при применении комбинации амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид 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+гидрохлоротиазид в дозе 320 мг+25 мг, амлодипин+валсартан в дозе 10 мг+320 мг и амлодипин+гидрохлоротиазид 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.

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

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 гидрохлоротиазида и ингибиторов АПФ. Прием препарата Тритензин в случае развития отека Квинке должен быть немедленно отменен, возобновление приема препарата Тритензин в этом случае запрещено.

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 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.

Первичный гиперальдостеронизм

Препарат не эффективен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку у данной категории пациентов не отмечается активация РААС.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки.

Отмена препарата

Следует избегать резкой отмены препарата. При ее необходимости целесообразно осуществлять это путем снижения дозы амлодипина.

Вспомогательные вещества

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

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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации Чернышева Т.В.