ЛП-№(002574)-(РГ-RU) от 11.09.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Триампур композитум®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Триампур композитум®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
гидрохлоротиазид + триамтерен

Лекарственная форма: таблетки

Состав:
1 таблетка содержит:
действующие вещества: триамтерен 25 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 63 мг, крахмал картофельный 20,725 мг, повидон К 25 3,9 мг, магния стеарат 1,3 мг, кремния диоксид коллоидный 0,975 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 2,6 мг.

Описание:
Круглые, плоскоцилиндрические таблетки желтого цвета с риской на одной стороне, со скошенными краями.

Фармакотерапевтическая группа: диуретическое комбинированное средство.

Код АТХ: C03EA01.

Фармакологические свойства:
Фармакодинамика
Комбинированный препарат, содержит гидрохлоротиазид и триамтерен. Оказывает диуретическое и гипотензивное действие.
Гидрохлоротиазид – механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в почечных канальцах. 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 увеличивается активность ренина и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии).

Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию 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-х часов после приема 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.

Триамтерен – калийсберегающий диуретик, уменьшает проницаемость клеточных мембран дистальных канальцев для ионов натрия и усиливает их выведение с мочой без увеличения выведения ионов калия. Секреция ионов калия в дистальных канальцах понижается. В комбинации с гидрохлоротиазидом триамтерен способен уменьшать гипокалиемию, вызываемую тиазидными диуретиками и усиливать диуретический эффект гидрохлоротиазида. Диуретическое действие триамтерена после приема внутрь отмечается через 15-20 мин. Максимальный эффект – через 2-3 часа, длительность действия – 12 часов.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизменном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 часа.

Триамтерен

Триамтерен быстро, но не полностью (30-70% от принятой дозы) всасывается из желудочно-кишечного тракта. В умеренной степени (67%) связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 часа после приема. Подвергается биотрансформации в печени с образованием как активных, так и неактивных метаболитов. Период полувыведения препарата в норме составляет 1,5-2 ч. (при анурии – 10 ч.), метаболитов - до 12 ч. Основной путь выведения триамтерена – через кишечник, вторичный – почками.

Показания к применению:

- отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени);
- артериальная гипертензия.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида, триамтерену или к любому из вспомогательных веществ;
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) или прогрессирующая почечная недостаточность;
- Острый гломерулонефрит;
- Анурия;
- Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия (риск развития печеночной комы);
- Гиперкалиемия (> 5,5 ммоль/л);
- Недостаточность функции коры надпочечников (в том числе болезнь Аддисона);
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- Беременность и период грудного вскармливания;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Детский возраст до 18 лет;
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозы моногидрат).

С осторожностью:

- Артериальная гипотензия;
- Нарушение функции почек;
- Нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести, прогрессирующие заболевания печени;
- Гипокалиемия;
- Гипонатриемия;
- Гиперкальциемия;
- Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- Одновременное применение препаратов лития, лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию или гиперкалиемию, сердечных гликозидов;
- Аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- Аллергические реакции на сульфаниламиды в анамнезе;
- Гиперпаратиреоз;
- Сахарный диабет;
- Гиперурикемия, подагра;
- Системная красная волчанка;
- Ишемическая болезнь сердца, выраженный атеросклероз коронарных или церебральных артерий;
- Дефицит фолиевой кислоты (например, при циррозе печени, хроническом алкоголизме);
- Метаболический ацидоз;
- Мочекаменная болезнь (в том числе в анамнезе);
- Немеланомный рак кожи в анамнезе (НМРК) (см. раздел «Особые указания»);
- Пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания:

Препарат Триампур композитум® противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Гидрохлоротиазид

Беременность

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и в третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида в первом триместре беременности противопоказано. Во втором и третьем триместрах беременности гидрохлоротиазид может применяться только в случае безусловной необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т.к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Триамтерен

Триамтерен проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. Поскольку триамтерен ингибирует метаболизм фолиевой кислоты, нельзя исключать неблагоприятного воздействия.

Способ применения и дозы:

Внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, после еды. В каждом конкретном случае дозировка препарата определяется выраженностью нарушений водно-электролитного обмена у пациента.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Взрослые

При отечном синдроме: обычно начальная и поддерживающая доза составляет 1 таблетка 1 раз в день после еды, далее возможно увеличение дозы до максимальной суточной (4 таблетки в сутки): 2 таблетки после завтрака и 2 таблетки после обеда.

При компенсировании отеков переходят на поддерживающую терапию по 1-2 таблетки через 1-2 дня.

При артериальной гипертензии: начальная доза по 1 таблетке в сутки (утром, после завтрака), затем, при необходимости, дозу постепенно увеличивают до 2-х таблеток в день.

Применение у особых групп пациентов:

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина – 30-50 мл/мин) максимальная суточная доза – 1 таблетка, при этом необходим контроль уровня креатинина в плазме крови и его клиренса. При прогрессировании почечной недостаточности необходима отмена препарата.

У пациентов с нарушением функции печени: с осторожностью применяется только при легкой и умеренной степени тяжести печеночной недостаточности и/или прогрессирующими заболеваниями печени. В случае ухудшения состояния и появления симптомов энцефалопатии прием препарата следует немедленно прекратить, при тяжелой степени печеночной недостаточности лечение препаратом противопоказано.

С особой осторожностью следует применять Триампур композитум® *у пациентов пожилого возраста*, при этом необходимо учитывать имеющиеся сопутствующие заболевания и состояние показателей водно-электролитного баланса. Во время лечения следует проводить регулярный мониторинг электролитов плазмы крови, особенно в случае наличия их нарушений до начала лечения.

Нежелательные реакции:

Нежелательные реакции, возникающие на фоне применения препарата Триампур композитум®, как правило, являются дозозависимыми, большинство из них умеренно или легко выражены и исчезают на фоне снижения дозы или отмены препарата.

Нежелательные реакции при применении препарата распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения в соответствии со следующей шкалой: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Таблица 1. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота возникновения**		
		Гидрохлоротиазид + Триамтерен	**Гидрохлоротиазид**	**Триамтерен**
Новообразования, доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)[1]	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы[2]	Тромбоцитопеническая пурпура, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия	Частота неизвестна -	Частота неизвестна	Редко -
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, крапивница, зуд, фотосенсибилизация, васкулиты, обострение имеющейся системной красной волчанки, мультиформная эритема	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения обмена веществ и питания	Гиперкалиемия, гипергликемия, гиперурикемия, в т.ч. с развитием приступа подагры, гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический ацидоз, дислипидемия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны нервной системы	Парастезии, головокружение, слабость, утомляемость, депрессия, головная боль, мышечные спазмы и судороги	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны психики	Снижение либидо	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия, временная нечёткость зрения, хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны сердца[3]	Аритмии, ортостатическая гипотензия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	Аллергический пневмонит, аллергический отек легких, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	Частота неизвестна	- Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта[4]	Панкреатит, сухость в ротовой полости, сиаладенит, снижение аппетита, желудочно-кишечные расстройства, тошнота, рвота, боль в животе, запоры или диарея	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Внутрипеченочная холестатическая желтуха, повышение активности печеночных ферментов	Частота неизвестна	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Фоточувствительность, кожная сыпь, крапивница, пурпура	Частота неизвестна	Редко Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Системная красная волчанка, мышечная слабость, мышечные спазмы и судороги	Очень редко Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей[5]	Острая почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, полиурия, никтурия, повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, аномальный осадок мочи, интерстициальный нефрит, глюкозурия, образование камней в почках	-	-	Очень редко Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость	-	Частота неизвестна	-
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение скорости клубочковой фильтрации (выражается в повышении уровня азота мочевины, креатинина и/или мочевой кислоты в крови),	Частота неизвестна	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	отклонения уровней показателей печеночных ферментов			

[1] – В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

[2] – У пациентов с латентным дефицитом фолиевой кислоты (алкогольный цирроз печени, беременность) триамтерен может вызывать мегалобластную и/или макроцитарную анемию.

В исследованиях in vitro показано, что триамтерен ингибирует использование фолиевой кислоты делящимися клетками, вероятно, в связи с конкуренцией триамтерена и фолиевой кислоты или ее естественного продукта восстановления, дигидрофолиевой кислоты, за фермент дигидрофолатредуктазу.

[3] – Аритмия и ортостатическая гипотензия могут усугубляться приемом алкоголя, барбитуратов и наркотиков.

[4] – Следует особо учитывать тот факт, что позывы к рвоте и рвота также могут быть признаками нарушения электролитного баланса и панкреатита.

[5] – Применение триамтерена в высоких дозах может приводить к развитию почечных камней. Эти камни в почках полностью или частично состоят из триамтерена и его метаболитов. При длительной терапии у многих пациентов клубочковая фильтрация снижается, особенно у пациентов, у которых функция почек была нарушена до начала лечения.

Передозировка:

Гидрохлоротиазид

Симптомы: выраженное снижение артериального давления, полиурия, тошнота, рвота, слабость, спутанность сознания, лихорадка, покраснение кожи лица, повышение нервно-мышечной возбудимости, нарушения ритма сердца, изменения ЭКГ, судороги, приводящие к коме. Большинство из этих симптомов вызваны гиперкалиемией, электролитным дисбалансом, дегидратацией и изменениями кислотно-щелочного равновесия.

Лечение: симптоматическое, специфического антидота не существует. Показано немедленное промывание желудка и введение активированного угля для снижения абсорбции. При артериальной гипотонии следует нормализовать объем циркулирующей крови (ОЦК), ввести вазопрессорные препараты. Рекомендуется мониторинг и коррекция водно-электролитного и метаболического баланса. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Триамтерен

Информация отсутствует

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Гидрохлоротиазид + триамтерен

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Препараты калия и/или калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид) не следует применять одновременно с препаратом Триампур композитум® в связи с риском развития потенциально серьезной гиперкалиемии.

Триампур композитум® оказывает гипотензивное действие. Если препарат назначается на фоне продолжения существующей антигипертензивной терапии, дозу препарата Триампур композитум® целесообразно снизить вдвое. И наоборот, если пациент уже принимает Триампур композитум®, целесообразно вдвое снизить дозу нового антигипертензивного препарата (например, бета-блокатора), добавляемого к терапии препаратом Триампур композитум®.

Дизопирамид при совместном применении с препаратом Триампур композитум® усиливает неблагоприятное воздействие гиперкалиемии и может привести к тому, что гиперкалиемия умеренной степени станет жизнеугрожающей.

У пациентов с диабетом может измениться потребность в инсулине.

Применение ингибиторов АПФ может приводить к повышению уровня калия в сыворотке крови. При одновременном применении этого типа препаратов с препаратом Триампур композитум® следует соблюдать осторожность.

Препараты лития, как правило, не следует сочетать с диуретиками, поскольку диуретики снижают выделение лития через почки и, тем самым, повышают риск интоксикации литием.

В последние годы в литературе сообщалось о взаимодействии диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что может приводить к острому снижению функции почек. Это взаимодействие также было описано для триамтерена и индометацина. Поэтому пациентам, которым эти препараты назначаются одновременно, рекомендуется соблюдать осторожность.

Одновременное применение с хлорпропамидом может повышать риск развития тяжелой гипонатриемии.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Лекарственные препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и 1C класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные препараты, такие как:
  - нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
  - антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
  - антибактериальные препараты: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), котримоксазол;
  - противогрибковые препараты: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - противопротозойные препараты (пентамидин при парентеральном введении);
  - антиангинальные препараты (ранолазин, бепридил);
  - противоопухолевые препараты (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
  - противорвотные препараты (домперидон, ондансетрон);
  - препараты, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
  - антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин, мизоластин);
  - прочие лекарственные препараты (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска для каждого пациента (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.

Лекарственные 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 препараты, 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 возникнуть необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- *Этанол, барбитураты, антипсихотические препараты (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и препараты 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 препараты для приема внутрь и инсулин:* тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических препаратов (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов). 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 препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сулъфинпиразон, аллопуринол):* может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных препаратов, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

- *Цитотоксические (противоопухолевые) препараты:* тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных препаратов (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.
- *Метилдопа:* описаны случаи 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 препаратов, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция. Также с осторожностью необходимо сочетать одновременное назначение препарата Триампур композитум® с витамином Д, так как гидрохлоротиазид уменьшает выведение кальция с мочой и повышает его концентрацию в крови, что указано выше.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- *Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол):* анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

Триамтерен

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) возможно снижение антигипертензивного действия, прогрессирование почечной недостаточности.

Препараты, увеличивающие содержание калия в крови

Существует риск развития гиперкалиемии при одновременном применении триамтерена и спиронолактона, солей калия, ингибиторов АПФ.

Амантадин

При одновременном применении триамтерена и амантадина наблюдается повышение концентрации амантадина, существует риск токсического действия.

Триметоприм

Возможен риск развития тяжелой гипонатриемии при одновременном применении триамтерена и триметоприма.

Особые указания:

Поскольку лекарственный препарат Триампур композитум® является комбинацией двух диуретиков, при продолжительном лечении с применением высоких доз входящих в его состав препаратов, следует учитывать возможность нарушений электролитного баланса, особенно у пациентов с низкосолевой диетой и у пациентов с состояниями, влияющими на электролитный баланс, такими как сердечная недостаточность, заболевание почек и печени (цирроз).

Нарушения водно-электролитного баланса и метаболические нарушения (гиперкалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз и другие электролитные и жидкостные дисбалансы)

Периодический мониторинг сывороточных электролитов не требуется. При продолжительном курсовом лечении препаратом Триампур композитум® следует определить концентрацию калия до начала терапии и через 3-4 недели после окончания терапии. Если баланс калия не нарушен, последующее определение концентрации калия следует проводить каждые 4-6 месяцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 8004)

При появлении признаков гиперкалиемии прием препарата Триампур композитум® следует прекратить. У пожилых пациентов и пациентов, одновременно получающих терапию дигиталисом, препаратами из группы глюкокортикостероидов, слабительными, или внутривенные инфузии, необходим строгий контроль водно-электролитного баланса.

Почечная недостаточность

Тиазидные диуретики следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушениями функции почек. Дозировка должна быть уменьшена у пациентов с почечной недостаточностью (КК > 30 мл/мин). Тиазидные диуретики неэффективны при прогрессировании нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин), а также могут ухудшить нарушенную функцию почек или могут вызвать азотемию. У пациентов с нарушениями функции почек необходим периодический контроль клиренса мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Печеночная недостаточность

Гидрохлоротиазид + триамтерен, как и другие тиазидные диуретики, следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печеночную кому.

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 накопление аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в том числе, 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 артериального давления, 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 и 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 уровня ионов хлора в плазме крови 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 том числе, 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 лиц пожилого возраста, пациентов, одновременно получающих терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациентов 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 ли это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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 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.

Острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство.

Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в том числе 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

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Триампур композитум® и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфаниламиды или их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением полей зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или появление боли в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала применения препарата. При отсутствии своевременной терапии острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении первых симптомов необходимо незамедлительно прекратить применение препарата. В случае сохранения повышенного внутриглазного давления может потребоваться экстренное медикаментозное или хирургическое лечение.

К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы следует относить наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфаниламиды или пенициллин.

Алкоголь

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

Прочее

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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

Триамтерен

Калий

Вследствие калийсберегающего эффекта триамтерена гипокалиемия при применении препарата Триампур композитум® возникает редко, но может иметь место в некоторых случаях, когда триамтереновый компонент не обеспечивает адекватной компенсации потери калия из-за тиазидного компонента или при определенной клинической картине, или при одновременном применении препаратов, которые могут вызвать гипокалиемию, таких как глюкокортикостероиды, кортикотропин, амфотерицин В и карбеноксолон.

Мочевая кислота

У пациентов концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови может быть увеличена, также могут проявиться клинические признаки подагры. Необходим периодический контроль уровня мочевой кислоты в сыворотке крови во время терапии препаратом.

Фолиевая кислота

При подозрении на дефицит фолиевой кислоты (например, при циррозе печени и хроническом употреблении алкоголя), необходим регулярный контроль показателей крови, поскольку триамтерен, являясь слабым антагонистом фолата, может способствовать развитию мегалобластной анемии.

Углеводный обмен

Прием препарата может нарушать толерантность к глюкозе, в связи с этим у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов, а также инсулина.

Метаболический ацидоз

Триамтерен может привести к усилению экскреции щелочных компонентов крови, что может привести к развитию метаболического ацидоза.

Мочекаменная болезнь

Применение триамтерена может приводить к образованию почечных камней, которые в почках полностью или частично состоят из триамтерена и его метаболитов.

При лечении пациентов с мочекаменной болезнью в анамнезе рекомендуется соблюдать осторожность, поскольку триамтерен может способствовать увеличению камней.

Прочее

При применении триамтерена необходимо иметь в виду, что возможно окрашивание мочи в голубой цвет, особенно при применении высоких доз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.06.2023 № 11198
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами:

В связи с возможным чрезмерным снижением артериального давления (которое может проявиться в виде замедления скорости реакций), особенно в начале лечения, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска:

Таблетки, 12,5 мг + 25 мг.

По 50 таблеток во флакон бесцветного стекла с полиэтиленовой пробкой белого цвета из ПЭ низкой плотности с рельефной надписью «AWD». По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Условия хранения:

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска:

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель:

Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 г. 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

info@teva.ru