

## **Состав**

*діючі речовини:* valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить:

160 мг валсартану, амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации. Валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид.

Код АТХ C09D X01.

## **Фармакодинамика**

В состав лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио входят три антигипертензивные средства с дополняющими друг друга механизмами для контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан - к классу антагонистов ангиотензина II, а гидрохлоротиазид - к классу тиазидных диуретиков. Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющей антигипертензивным действием.

### *Амлодипин*

Амлодипин, входящий в состав лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие

мышцы сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина осуществляется путем прямой релаксирующей действия на гладкие мышцы сосудов, вызывая снижение резистентности периферических сосудов и артериального давления.

Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией приводит к вазодилатации, что приводит к снижению артериального давления в положении лежа и стоя. Такое снижение артериального давления не сопровождается выраженными изменениями частоты сердечных сокращений или уровня катехоламинов в плазме крови при длительном применении.

Концентрация в плазме крови соотносится с эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к снижению резистентности почечных сосудов и повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

### *Валсартан*

Валсартан является активным при пероральном применении, мощным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II. Валсартан действует селективно на подтип AT1-рецепторов, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II.

Прием валсартана у пациентов с артериальной гипертензией способствует снижению артериального давления без влияния на скорость пульса.

У большинства пациентов после приема внутрь однократной дозы начало гипотензивного эффекта наступает в течение 2:00, а максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 часов. Антигипертензивный эффект длится в течение 24 часов после применения препарата. При повторном применении максимальное снижение артериального давления (при всех режимах дозирования) достигается обычно в течение 2-4 недель.

### *Гидрохлоротиазид*

Местом действия тиазидных диуретиков является преимущественно дистальные извитые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют вискоспоридные рецепторы, которые являются основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибирования транспортировки NaCl в дистальные извитые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в ингибции переносчиков Na + Cl<sup>-</sup>, возможно, путем конкуренции за центры Cl<sup>-</sup>, что, в свою

очередь, действует на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает выведение натрия и хлора до примерно эквивалентного степени и опосредованно, благодаря мочегонным эффекта, снижает объем плазмы с последующим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выводом калия с мочой, а также снижением уровня калия в сыворотке крови.

### *Немеланомный рак кожи*

Результаты двух фармакоэпидемиологического исследований, базировавшихся на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, продемонстрировали кумулятивный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и возникновением базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК).

Одно исследование включало пациентов с БКК и ПКК, которых сравнивали с пациентами из контрольной популяции. Применение высоких доз гидрохлоротиазида ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) было связано с скорректированным коэффициентом риска 1,29 (95% доверительный интервал (CI): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% CI: 3,68 -4,31) для ПКК. Четкий кумулятивный дозозависимый связь наблюдался как для БКК, так и для ПКК.

Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и применением гидрохлоротиазида: случаи рака губы (ПКК) сравнивали с пациентами контрольной популяции, используя стратегию случайной выборочной совокупности. Кумулятивный дозозависимый связь был продемонстрирован со скорректированным коэффициентом риска 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), который увеличивался с коэффициентом риска 3,9 (3,0-4,9) для высоких доз ( $\sim 25000$  мг) и коэффициента риска 7,7 (5,7-10,5) для высокой кумулятивной дозы ( $\sim 100\ 000$  мг) (см. раздел «Особенности применения»).

## **Фармакокинетика**

### Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид демонстрируют линейную фармакокинетическую.

### *Амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид*

После перорального применения комбинации амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида их максимальная концентрация в плазме крови достигались в течение 6-8 часов, 3-х часов и 2-х часов соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида при применении их

комбинации аналогичные показателям, которые наблюдались при их применении в качестве отдельных препаратов.

## *Амлодипин*

### Абсорбция

После приема внутрь в терапевтических дозах отдельно амлодипина максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 6-12 часов. Биодоступность составляет от 64 до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

### Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л / кг. Примерно 97,5% препарата находится в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

### Метаболизм

Амлодипин активно (около 90%) метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

### Выведение

Амлодипин выводится из плазмы крови в два этапа, конечный период полувыведения составляет примерно 30-50 часов. Уровни равновесного состояния в плазме крови достигается после постоянного применения в течение 7-8 дней. 10% исходного амлодипина и 60% метаболитов амлодипина выводятся с мочой.

## *Валсартан*

### Абсорбция

После перорального применения отдельно валсартана его максимальная концентрация достигается через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Еда снижает площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) валсартана примерно на 40%, а максимальная концентрация - примерно на 50%, хотя примерно через 8 часов после применения концентрация валсартана аналогична в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема пищи.

### Распределение

Объем распределения валсартана в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет примерно 17 литров, это указывает на то, что он не распределяется экстенсивно в тканях. Валсартан активно связывается с белками плазмы крови (94-97%), главным образом с альбуминами.

### Метаболизм

Валсартан не трансформируется в значительной степени, поскольку только примерно 20% дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит было идентифицировано в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

### Выведение

Валсартан выводится преимущественно с калом (примерно 83% дозы) и мочой (13% дозы), главным образом в неизмененном виде. После введения клиренс валсартана составляет около 2 л / час, а почечный клиренс - 0,62 л / час (примерно 30% от общего клиренса). Период полувыведения валсартана - 6 часов.

### *Гидрохлоротиазид*

### Абсорбция

Абсорбция гидрохлоротиазида после перорального применения происходит быстро ( $T_{max}$  - примерно 2 часа). Повышение среднего AUC является линейным и пропорциональным дозе при применении в терапевтическом диапазоне доз. Не наблюдается изменений кинетики гидрохлоротиазида при повторном применении, а кумуляции была минимальной при приеме 1 раз в сутки. При одновременном приеме с пищей отмечалось как повышение, так и снижение системной доступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом натощак. Выраженность этих эффектов незначительна и имеет небольшую клиническую значимость. Биодоступность гидрохлоротиазида составляет 60-80% после перорального применения.

### Распределение

Видимый объем распределения составляет 4-8 л / кг. Гидрохлоротиазид в циркулирующей крови связывается с белками плазмы крови (40-70%), главным образом с альбуминами. Гидрохлоротиазид также накапливается в эритроцитах в количестве, в 1,8 раза превышает таковую в плазме крови.

### Метаболизм

Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

## Выведение.

Более 95% абсорбированной дозы выводится в неизменном виде с мочой. Почечный клиренс состоит из пассивной фильтрации и активной секреции в почечных канальцах. Период полувыведения - 6-15 часов.

## Отдельные группы пациентов

### *Дети (до 18 лет)*

Нет данных о фармакокинетике у детей.

### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Время до достижения максимальной концентрации амлодипина подобный у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, вызывая повышение AUC и периода полувыведения. Средний системный показатель AUC валсартана выше на 70% у пациентов пожилого возраста, чем у более молодых пациентов, поэтому дозу таким пациентам повышают с осторожностью.

Системная экспозиция валсартана несколько выше у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, но это не имеет клинической значимости.

Ограниченные данные указывают на то, что системный клиренс гидрохлоротиазида снижен как у здоровых добровольцев пожилого возраста, так и у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией по сравнению с младшими здоровыми добровольцами.

Поскольку три компонента препарата одинаково хорошо переносятся молодыми пациентами и пациентами пожилого возраста, пациентам пожилого возраста рекомендуется обычный режим дозирования.

### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек существенно не влияет на фармакокинетику амлодипина. Как и ожидалось, для препарата, почечный клиренс которого составляет лишь 30% от общего клиренса, не наблюдалось взаимосвязи между функцией почек и системной экспозицией валсартана. Поэтому пациенты с нарушениями функции почек легкой и средней степени могут применять препарат в обычной начальной дозе.

При наличии почечной недостаточности средние пиковые уровни гидрохлоротиазида в плазме крови и значение AUC увеличиваются, а скорость его выведения с мочой снижается. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек наблюдается 3-кратное увеличение AUC гидрохлоротиазида. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек наблюдалось 8-кратное увеличение AUC. Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, анурией или диализом.

### *Нарушение функции печени*

Существуют очень ограниченные клинические данные по применению амлодипина пациентам с нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению показателя AUC примерно на 40-60%. В среднем у пациентов с хроническими заболеваниями легкой и средней степени AUC валсартана в 2 раза выше, чем у взрослых добровольцев (сгруппированные по возрасту, полу и массой тела).

Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио противопоказано пациентам с печеночной недостаточностью из-за наличия в составе валсартана.

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов с артериальным давлением, адекватно контролируемым комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида, которые применяют три отдельных препараты или два препарата, один из которых является комбинированным.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфаниламидам, производным дигидропиридинам или к вспомогательному веществу препарата;
- беременность или планирование беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- печеночная недостаточность, билиарный цирроз или холестаз;
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ  $<30$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>), анурия, а также пребывание на диализе;
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном в случае сахарного диабета или при нарушении функции почек (СКФ  $<60$  мл / мин /

1,73 м2)

- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия;
- тяжелая гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выводного тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Исследование взаимодействия комбинации валсартан / амлодипин / гидрохлоротиазид с другими лекарственными средствами не проводились. Ниже представлена только информация о взаимодействии с другими лекарственными средствами, известная для каждой отдельной действующего вещества.

Однако важно учитывать, что лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

### Одновременное применение не рекомендуется

#### *Валсартан и гидрохлоротиазид*

##### *Литий*

О обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность сообщалось течение одновременного применения лития с ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, в том числе с вальсартаном или тиазидами, такими как гидрохлоротиазид.

Поскольку почечный клиренс снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться с применением лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови во время совместного применения препаратов.

#### *Валсартан*

Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заменители соли, содержащие калий и другие средства, которые могут повышать уровень калия

Если необходимо применение лекарственного средства, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто проверять уровень калия в плазме крови.

### *Амлодипин*

#### *Грейпфрут или грейпфрутовый сок*

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может приводить к увеличению эффекта снижения артериального давления.

#### Одновременное применение требует осторожности

### *Амлодипин*

Ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)

Исследование с участием пациентов пожилого возраста показали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, возможно, с участием CYP3A4 (концентрация в плазме крови возрастает примерно на 50% и эффект амлодипина усиливается). Нельзя исключить вероятности того, что более мощные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови более выражено, чем дилтиазем.

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления этих фармакокинетических изменений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. Таким образом, могут потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы CYP3A4 (противосудорожные препараты, (такие как карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный

Нет данных о влиянии индукторов CYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Показано проводить клинический мониторинг с возможным корректировкой дозы амлодипина в течение лечения индуктором и после его отмены.

Амлодипин следует применять с осторожностью вместе с индукторами CYP3A4.

## *Симвастатин*

Применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением одного симвастатина. Рекомендуется снижать дозу симвастатина до 20 мг пациентам, которые применяют амлодипин.

## *Дантролен (инфузии)*

У животных наблюдались летальные случаи в результате вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.

## *Валсартан и гидрохлоротиазид*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (> 3 г / сут) и неселективные НПВП

НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио с НПВП может приводить к нарушению функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также соответствующую гидратацию пациента.

Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир)

Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир) может увеличивать системную экспозицию валсартана.

## Гидрохлоротиазид

### *Алкоголь, барбитураты или наркотические препараты*

Одновременное введение тиазидных диуретиков с веществами, которые также имеют эффект снижения артериального давления (например, с такими, снижающие симпатическую активность центральной нервной системы или прямую вазодилатацию), может усилить ортостатической гипотензии.

## Амантадин

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут повышать риск развития побочных реакций, амантадина.

Антихолинергические препараты и другие лекарственные средства, влияющие на моторику желудка

Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например, атропин, биперидена), очевидно, вследствие снижения желудочно-кишечной подвижности и скорости опорожнения желудка.

И наоборот, предполагается, что прокинети́ческим вещества, такие как цизаприд, могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

Противодиабетические препараты (например, инсулин и пероральные противодиабетические средства)

Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе, из-за чего может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральных противодиабетических средств.

## *Метформин*

Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.

## *β-блокаторы и диазоксид*

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с β-блокаторами может усиливать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксид.

## *Карбамазепин*

У пациентов, получающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Поэтому пациентов следует предупредить о возможности гипонатриемических реакций, а также наблюдать за их состоянием.

## *Циклоспорин*

Одновременное лечение циклоспорином может усиливать риск гиперурикемии и осложнения подагрического типа.

*Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например, циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивный эффект.

*Гликозиды наперстянки*

Тиазидиндукована гипокалиемия или гипомагниемия могут возникать как побочные эффекты, которые вызывают развитие дигиталисиндукованной сердечной аритмии.

*Йодсодержащие контрастные средства*

В случае диуретикиндукованной дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию.

*Ионообменные смолы*

Поглощение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида снижается холестирамином или колестиполом. Это может привести к субтерапевтической эффективности тиазидных диуретиков. Однако впечатляющая доза гидрохлоротиазида и смолы такова, что гидрохлоротиазид применяется менее чем за 4 часа до или через 4-6 ч после применения смол, потенциально минимизирует взаимодействие.

Лекарственные средства, влияющие на уровень калия (при одновременном назначении диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты), и антиаритмические средства

Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида могут усиливать при одновременном назначении диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты и антиаритмические средства. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

*Лекарственные средства, влияющие на уровень натрия*

Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться при одновременном применении таких лекарственных средств как антидепрессанты, нейролептики, противосудорожные препараты. Следует с осторожностью назначать препарат АДЕНИЗ-Трио при длительном лечении вышеприведенными

препаратами.

*Лекарственные средства, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes)*

В связи с риском развития гипокалиемии гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью одновременно с лекарственными средствами, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes), в частности, антиаритмическими средствами класса Ia и класса III и некоторыми нейролептиками.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических лекарственных средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфинпиразона.

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Метилдопа*

Были отдельные сообщения о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин)

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие производных кураре.

Другие антигипертензивные лекарственные средства

Тиазидные диуретики потенцируют гипотензивное действие других антигипертензивных препаратов (например, гуанетидин, метилдопа,  $\beta$ -блокаторы, вазодилататоры, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и прямые ингибиторы ренина).

Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)

Эффект прессорных аминов может быть ослаблен.

Клиническое значение этого эффекта является неопределенным и недостаточным для исключения их применения.

### *Витамин D и соли кальция*

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или с солями кальция может усиливать повышение уровня кальция в сыворотке крови.

Одновременное применение тиазидных диуретиков может привести к гиперкальциемии (например, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования или витамин D-опосредованные состояния) у предрасположенных пациентов за счет увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном

Клинические данные показали, что двойная блокада РААС с помощью одновременного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенным риском развития побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией веществом, влияющим на РААС.

### **Особенности применения**

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не исследовали.

### *Пациенты с дефицитом натрия и / или дегидратацией*

Чрезмерная гипотензия, включая ортостатической гипотензии, наблюдалась у 1,7% пациентов, получавших максимальную дозу комбинации амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид (10 мг / 320 мг / 25 мг) по сравнению с 1,8% пациентов, получавших валсартан / гидрохлоротиазид ( 320 мг / 25 мг), 0,4% пациентов, получавших амлодипин / валсартан (10 мг / 320 мг), и 0,2% пациентов, получавших гидрохлоротиазид / амлодипин (25 мг / 10 мг), в контролируемом исследовании с участием пациентов с умеренной или тяжелой неосложненной гипертензией.

У пациентов с дефицитом натрия и / или дегидратацией, которые получают диуретики в высоких дозах, может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Рекомендуется корректировать такое положение перед

применением лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио или внимательно наблюдать за пациентом в начале лечения.

Если при применении лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио возникает выраженная артериальная гипотензия, пациенту следует придать горизонтальное положение и приподнять нижние конечности и, если необходимо, инфузионно ввести физиологический раствор. Лечение можно продолжать после стабилизации артериального давления.

### *Изменения уровня электролитов сыворотки крови*

#### Амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид

В контролируемом исследовании комбинации амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид противодействующий эффект валсартана 320 мг и гидрохлоротиазида 25 мг на уровень калия в сыворотке крови примерно уравнивает друг друга у многих больных. У остальных пациентов один из эффектов может быть доминирующим.

Необходимо периодически, с соответствующими интервалами проверять уровень электролитов сыворотки крови, чтобы определить возможный электролитный дисбаланс.

Периодическое определение уровня электролитов и калия в сыворотке крови следует проводить через соответствующие промежутки времени для предупреждения возможного электролитного дисбаланса, особенно у пациентов с такими факторами риска, как нарушение функции почек, лечение другими препаратами и электролитный дисбаланс в анамнезе.

### *Валсартан*

Одновременное применение с калийсодержащими добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или с другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (например, с гепарином), не рекомендуется. При необходимости следует контролировать уровень калия.

### *Гидрохлоротиазид*

Сообщалось о развитии гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом.

Лечение препаратом АДЕНИЗ-Трио следует начинать только после коррекции гипокалиемии и любой сосуществующего гипомagneмии. Тиазидные диуретики могут привести к появлению гипокалиемии или обострять существующую

гипокалиемию, поэтому их следует применять с осторожностью пациентам с состояниями, включающих потерю калия, например солевтратна нефропатия и Преренальная (кардиогенный) нарушение функции почек. Если гипокалиемия развивается во время терапии гидрохлоротиазидом, применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио следует прекратить до стабильной коррекции калиевого баланса.

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид, связанное с развитием гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза или с обострением существующей гипонатриемии. Наблюдается гипонатриемия, сопровождающаяся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Лечение гидрохлоротиазидом следует начинать только после коррекции существующей гипонатриемии. В случае тяжелой или скорой гипонатриемии при лечении АДЕНИЗ-Трио применение препарата следует прекратить до нормализации натриемия. Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. При применении тиазидных диуретиков снижается экскреция кальция, что может привести к гиперкальциемии.

Всем пациентам, которые получают тиазидные диуретики, необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов, особенно калия, натрия и магния.

### *Немеланомный рак кожи*

Повышение риска возникновения немеланомного рака кожи с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида было обнаружено в двух фармакоэпидемиологических исследованиях. Фотосенсибилизувальна действие гидрохлоротиазида может быть механизмом развития этой патологии.

Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске развития немеланомного рака кожи, особенно при длительном применении, о необходимости регулярно осматривать кожу и немедленно сообщать врачу о новых поражениях или о любых подозрительных новообразованиях на коже, изменениях поражений кожи или родинок.

Для снижения риска развития рака кожи пациентов следует проинформировать о возможных профилактических мероприятиях, таких как ограничение влияния солнечного света и УФ-облучения, а в случае их воздействия - о необходимости адекватной защиты кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала.

Пациентам, которые перенесли немеланомный рак кожи, также может понадобиться просмотр применения гидрохлоротиазида.

### *Нарушение функции почек*

Тиазидные диуретики могут ускорить азотемию у пациентов с хроническим заболеванием почек.

Нет необходимости в коррекции дозы лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени (СКФ  $\geq 30$  мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>).

Лекарственный препарат противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, анурией и пациентам, находящимся на диализе.

Рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с нарушениями функции почек при применении лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио.

### *Стеноз почечной артерии*

Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио нужно применять с осторожностью у гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом единственной почки, поскольку уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови может увеличиваться.

### *Трансплантация почки*

На сегодняшний день нет информации о безопасности применения лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио пациентам, которым недавно проведено трансплантации почки.

### *Нарушение функции печени*

Валсартан главным образом выводится в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется и AUC выше у пациентов с нарушениями функции печени рекомендации по дозировок не установлены. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени, не сопровождающихся холестаозом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг. По этой причине лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио не показан для такой группы пациентов.

### *Ангионевротический отек*

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, которые могут привести к обструкции дыхательных путей и / или отек лица, губ, глотки и / или языка зафиксировано у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ. Применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке повторное применение не рекомендуется.

Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий / состояние после перенесенного инфаркта миокарда

Вследствие угнетения РААС у пациентов с повышенной чувствительностью могут ожидаться нарушение функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензиновых рецепторов приводит к олигурии и / или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и / или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось о валсартана. Оценка больных с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда должна всегда включать оценку функции почек.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании амлодипина (PRAISE-2) у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше, несмотря на незначительную разницу в появлении или ухудшении сердечной недостаточности по сравнению с таковой при применении плацебо.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и приводить к летальному исходу.

Рекомендуется с осторожностью назначать пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно в максимальной дозе лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио - 320 мг / 10 мг / 25 мг, поскольку данные по применению препарата этой группе пациентов ограничены.

*Стеноз аортального и митрального клапанов*

Как и при применении других вазодилататоров, с особой осторожностью назначают пациентам со стенозом аортального и митрального клапанов невысокой степени.

### *Беременность*

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАИИ) не следует начинать во время беременности. Если продолжения терапии АРАИ необходимо, пациентам, которые планируют беременность, необходимо перейти на лечение альтернативными антигипертензивными средствами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения беременным. В случае наступления беременности лечение АРАИ нужно немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациентов с первичным гиперальдостеронизмом следует лечить антагонистом ангиотензина II - вальсартаном, поскольку у них не активирована ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио не рекомендуется для этой группы пациентов.

### *Системная красная волчанка*

Сообщалось, что тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, обостряют или активируют течение системной красной волчанки.

### *Другие нарушения метаболизма*

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и пидвищува

ты уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость корректировки дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств пациентам с сахарным диабетом.

Поскольку лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан при системной гиперурикемии. Гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения клиренса мочевой кислоты и может вызвать обострение гиперурикемии, а также внезапную подагрой в чувствительных пациентов.

Тиазиды могут ослаблять выведение кальция с мочой и вызывать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция.

Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио противопоказан пациентам с гиперкальциемией. Его можно применять таким пациентам только после коррекции имеющейся гиперкальциемии. При развитии гиперкальциемии во время лечения следует прекратить применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио.

Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов по функции паращитовидных желез.

### *Фоточувствительность*

О случаях реакций фоточувствительности сообщалось при применении тиазидных диуретиков. Если фотосенсибилизация возникает в течение приема лекарственного средства АДЕНИЗ-трио рекомендуется прекратить. Если восстановление применения диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового облучения.

### *Миопия и глаукома*

Гидрохлоротиазид, сульфонамид были ассоциированы с идиосинкратический реакцией, которая приводила к хориоидальной выпота с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включали острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно появлялись в первые часы или первую неделю после начала лечения.

Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Прежде всего необходимо как можно скорее прекратить применение препарата. В случае если внутриглазное давление остается неконтролируемым, следует рассмотреть необходимость немедленного медикаментозного или хирургического лечения. Факторами риска развития закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

### *Общие*

С осторожностью назначают препарат пациентам, у которых наблюдалась повышенная чувствительность к другим антагонистов рецепторов ангиотензина II. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлоротиазида более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать АДЕНИЗ-Трио пациентам пожилого возраста, особенно его максимальные дозы (320 мг / 10 мг / 25 мг), поскольку данные по применению лекарственного средства пациентам этой группы ограничены.

### *Двойная блокада РААС*

Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном связана с более высокой частотой возникновения нежелательных побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Поэтому не рекомендуется использовать двойную блокаду РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном.

Если терапия с помощью двойной блокады считается абсолютно необходимым, она должна проходить только под наблюдением врача с постоянным мониторингом АД, функции почек и уровня электролитов. Ингибиторы АПФ и АРА не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

У пацієнтів, які застосовують лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность.

#### *Амлодипин*

Исследование безопасности применения амлодипина при беременности не проводились. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность наблюдалась при применении высоких доз амлодипина. Применение во время беременности рекомендуется, только если отсутствует более безопасный

альтернативный препарат и если заболевание несет большой риск для беременной и плода.

### *Валсартан*

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения валсартаном подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и, если необходимо, - заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

### *Гидрохлоротиазид*

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в I триместре, ограничен. Данных, полученных в ходе исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида дает возможность утверждать, что применение этого препарата в период II и III триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и привести к возникновению фетальных и неонатальных реакций, таких как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения, а также может ассоциироваться с другими побочными реакциями, наблюдаемых у взрослых.

### *Амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид*

Нет опыта применения лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио беременным женщинам. Имеющиеся данные по компонентам препарата дают возможность утверждать, что применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио в период беременности противопоказано.

### Период кормления грудью.

Амлодипин выводится в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученной младенцем, оценивалась с межквартильным диапазоном 3-7%, максимально 15%. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Информация о застосуванні валсартана во время кормления грудью отсутствует. Гидрохлоротиазид оказывается в грудном молоке в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывают сильный диурез, могут препятствовать выработке грудного молока.

Применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио противопоказано в период кормления грудью.

## Фертильность

Клинических исследований, связанных с применением комбинации амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид, по фертильности нет.

### *Валсартан*

Валсартан не имел никакого вредного влияния на репродуктивную функцию самцов или самок крыс при пероральных дозах до 200 мг / кг / сут. Эта доза в 6 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека, рассчитанную в миллиграммах на квадратный метр (расчеты предусматривают перорально дозу 320 мг / сут для пациента с массой тела 60 кг).

### *Амлодипин*

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были зарегистрированы обратные биохимические изменения головок сперматозоидов. Клинические данные недостаточны относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было выявлено неблагоприятное влияние на мужскую фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### Способ применения

Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, запивая водой, в одно и то же время суток, желательно утром.

### *Дозировка*

Рекомендуемая доза лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио - 1 таблетка в сутки, желательно утром.

Перед переходом на применение лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио состояние пациента должен быть контролируемым неизменными дозами монопрепаратов, которые принимают одновременно. Доза лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио должна зависеть от доз отдельных компонентов комбинации, применяемые на момент смены препарата.

Максимальная рекомендованная доза лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио - 320 мг / 10 мг / 25 мг.

### Отдельные группы пациентов

### *Нарушение функции почек*

Поскольку в состав препарата входит гидрохлоротиазид, лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио противопоказан пациентам с анурией и тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>).

Нет необходимости в коррекции дозы пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени.

### *Нарушение функции печени*

Поскольку в состав препарата входит валсартан, лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, поэтому лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио не показан для этой группы пациентов. Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени рекомендации по дозировке амлодипина не установлены.

При применении пациентам с печеночной недостаточностью лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио следует применять самую низкую дозу одного из компонентов препарата - амлодипина.

### *Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий*

Опыт применения лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио, особенно в максимальных дозах, пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий ограничен. Рекомендуется с осторожностью применять пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно максимальную дозу лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио - 320 мг / 10 мг / 25 мг.

### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

Рекомендуется с осторожностью, в частности часто контролируя артериальное давление, назначать пациентам пожилого возраста, особенно в максимальных дозах (320 мг / 10 мг / 25 мг), поскольку данные по применению препарата этой группе пациентов ограничены.

При применении у пациентов пожилого возраста лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио следует применять самую низкую дозу одного из компонентов лекарственного средства - амлодипина.

## Дети

Лекарственное средство АДЕНИЗ-Трио не назначают детям в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности его применения.

## Передозировка

### Симптомы

Нет данных о передозировке лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио. Основным симптом передозировки - возможна выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может привести к выраженной вазодилатации периферических сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциальную пролонгированное системную гипотензию, включая шок с летальным исходом.

### Лечение

#### *Амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид*

Клинически выраженная артериальная гипотензия при передозировке лекарственным средством АДЕНИЗ-Трио требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг функции сердца и дыхательной системы, содержание нижних конечностей в приподнятом положении, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Сосудосуживающие препараты могут быть уместными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Введение кальция глюконата может быть эффективным для реверсии эффектов блокады кальциевых каналов.

#### *Амлодипин*

Если после приема препарата прошло немного времени, следует рассмотреть вопрос об индукции рвоты или промывание желудка. При применении активированного угля сразу или через 2:00 после приема амлодипина абсорбция последнего выражено снижалась.

Маловероятно, что амлодипин выводится при гемодиализе.

#### *Валсартан*

Маловероятно, что валсартан выводится при гемодиализе.

#### *Гидрохлоротиазид*

Передозировка гидрохлоротиазидом сопровождается дефицитом электролитов (гипокалиемией, гипохлоремия) и гиповолемией вследствие чрезмерного диуреза. Частыми симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к спазмам мышц и / или обострение аритмии, связанной с одновременным применением гликозидов наперстянки или некоторых антиаритмических лекарственных средств.

Уровень, до которого гидрохлоротиазид выводится при проведении гемодиализа, не установлен.

## Побочные реакции

При применении лекарственного средства АДЕНИЗ-Трио (амлодипин / валсартан / гидрохлоротиазид) и амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида в качестве монотерапии могут наблюдаться нижеприведенные побочные эффекты, которые по частоте распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (не может быть определена согласно имеющейся информации).

| MedDRA<br><br>Классы систем органов             | Побочные реакции                              | Частота     |            |                    |                  |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|------------|--------------------|------------------|
|                                                 |                                               | АДЕНИЗ-Трио | Амлодипин  | Валсартан          | Гидрохлоротиазид |
| <i>Со стороны крови и лимфатической системы</i> | Агранулоцитоз, недостаточность костного мозга | –           | –          | –                  | Очень редко      |
|                                                 | Снижение уровня гемоглобина и гематокрита     | –           | –          | Частота неизвестна | –                |
|                                                 | гемолитическая анемия                         | –           | –          | –                  | Очень редко      |
|                                                 | Лейкопения                                    | –           | Дуже рідко | –                  | Очень редко      |

|                                        |                            |             |                    |                    |             |
|----------------------------------------|----------------------------|-------------|--------------------|--------------------|-------------|
| Нейтропения                            | –                          | –           | Частота неизвестна | –                  |             |
| Тромбоцитопения, иногда с пурпурой     | –                          | Очень редко | Частота неизвестна | Редко              |             |
| Апластическая анемия                   | –                          | –           | –                  | Частота неизвестна |             |
| <i>Со стороны иммунной системы</i>     | Гиперчувствительность      | –           | Очень редко        | Частота неизвестна | Очень редко |
| Нарушение метаболизма и обмена веществ | Анорексия                  | Нечасто     | –                  | –                  | –           |
|                                        | Гиперкальциемия            | Нечасто     | –                  | –                  | Редко       |
|                                        | Гипергликемия              | –           | Очень редко        | –                  | Редко       |
|                                        | Гиперлипидемия             | Нечасто     | –                  | –                  | –           |
|                                        | Гиперурикемия              | Нечасто     | –                  | –                  | Часто       |
|                                        | гиперхлоремический алкалоз | –           | –                  | –                  | Очень редко |
|                                        | Гипокалиемия               | Часто       | –                  | –                  | Очень часто |
|                                        | Гіпомагніємія              | –           | –                  | –                  | Часто       |
|                                        | Гипомагниемия              | Нечасто     | –                  | –                  | Часто       |

|                                                     |                                                                     |         |                       |       |       |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------|-------|-------|
| Ухудшение<br>метаболических<br>признаков<br>диабета | –                                                                   | –       | –                     | Редко |       |
| Со стороны<br>психики                               | Депрессия                                                           | –       | Нечасто               | –     | Редко |
|                                                     | Бессонница /<br>нарушение сна                                       | Нечасто | Нечасто               | –     | Редко |
|                                                     | Изменения настроения                                                | –       | Нечасто               | –     | –     |
|                                                     | Смущение                                                            | –       | Редко                 | –     | –     |
| Со стороны<br>нервной<br>системы                    | нарушение<br>координации                                            | Нечасто | –                     | –     | –     |
|                                                     | головокружение                                                      | Часто   | Часто                 | –     | Редко |
|                                                     | Головокружение<br>постуральное,<br>головокружение при<br>напряжении | Нечасто | –                     | –     | –     |
|                                                     | Дисгевзия                                                           | Нечасто | Нечасто               | –     | –     |
|                                                     | экстрапирамидные<br>симптомы                                        | –       | Частота<br>неизвестна | –     | –     |
|                                                     | Головная боль                                                       | Часто   | Часто                 | –     | Редко |
|                                                     | Гипертензия                                                         | –       | Очень<br>редко        | –     | –     |

|                                                      |                             |                |         |         |                       |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|---------|---------|-----------------------|
| Летаргия                                             | Нечасто                     | –              | –       | –       |                       |
| Парестезия                                           | Нечасто                     | Нечасто        | –       | Редко   |                       |
| Периферическая<br>нейропатия,<br>нейропатия          | Нечасто                     | Очень<br>редко | –       | –       |                       |
| Сонливость                                           | Нечасто                     | Часто          | –       | –       |                       |
| Синкопе                                              | Нечасто                     | Нечасто        | –       | –       |                       |
| Тремор                                               | –                           | Нечасто        | –       | –       |                       |
| Гипестезия                                           | –                           | Нечасто        | –       | –       |                       |
| <i>Со стороны<br/>органов зрения</i>                 | Острая закрытая<br>глаукома | –              | –       | –       | Частота<br>неизвестна |
|                                                      | Нарушение зрения            | Нечасто        | Нечасто | –       | Редко                 |
|                                                      | Снижение остроты<br>зрения  | Нечасто        | Нечасто | –       | Редко                 |
|                                                      | хориоидальной выпот         | –              | –       | –       | Частота<br>неизвестна |
| <i>Со стороны<br/>органов слуха и<br/>равновесия</i> | Звон в ушах                 | –              | Нечасто | –       | –                     |
|                                                      | Вертиго                     | Нечасто        | –       | Нечасто | –                     |
| <i>Со стороны<br/>сердца</i>                         | Пальпитация                 | –              | Часто   | –       | –                     |

|                                                                                     |                                                |             |             |                    |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------|
| Тахикардия                                                                          | Нечасто                                        | –           | –           | –                  |             |
| Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий) | –                                              | Очень редко | –           | Редко              |             |
| Инфаркт миокарда                                                                    | –                                              | Очень редко | –           | –                  |             |
| 3 боку судин                                                                        | приливы крови                                  | –           | Часто       | –                  | –           |
|                                                                                     | Гипотензия                                     | Часто       | Нечасто     | –                  | –           |
|                                                                                     | ортостатическая гипотензия                     | Нечасто     | –           | –                  | Часто       |
|                                                                                     | Флебит, тромбофлебит                           | Нечасто     | –           | –                  | –           |
|                                                                                     | Васкулит                                       | –           | Очень редко | Частота неизвестна | –           |
| Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения              | Кашель                                         | Нечасто     | Очень редко | Нечасто            | –           |
|                                                                                     | Диспное                                        | Нечасто     | Нечасто     | –                  | –           |
|                                                                                     | Респираторный дистресс, отек легких, пневмонит | –           | –           | –                  | Очень редко |

|                                                 |                                                             |         |         |         |       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------|---------|---------|-------|
| Ринит                                           | –                                                           | Нечасто | –       | –       |       |
| Раздражение<br>горла                            | Нечасто                                                     | –       | –       | –       |       |
| Со стороны<br>желудочно-<br>кишечного<br>тракта | Абдоминальный<br>дискомфорт, боль в<br>верхней части живота | Нечасто | Часто   | Нечасто | Редко |
|                                                 | Неприятный запах при<br>дыхании                             | Нечасто | –       | –       | –     |
|                                                 | Изменение частоты<br>дефекации                              | –       | Нечасто | –       | –     |
|                                                 | Запор                                                       | –       | –       | –       | Редко |
|                                                 | Снижение аппетита                                           | –       | –       | –       | Часто |
|                                                 | Диарея                                                      | Нечасто | Нечасто | –       | Редко |
|                                                 | Сухость во рту                                              | Нечасто | Нечасто | –       | –     |
|                                                 | Диспепсия                                                   | Часто   | Нечасто | –       | –     |

|                                                      |                                                                                                      |         |                |                       |                |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------|-----------------------|----------------|
|                                                      | Гастрит                                                                                              | –       | Очень<br>редко | –                     | –              |
|                                                      | Гиперплазия десен                                                                                    | –       | Очень<br>редко | –                     | –              |
|                                                      | Тошнота                                                                                              | Нечасто | Часто          | –                     | Часто          |
|                                                      | Панкреатит                                                                                           | –       | Очень<br>редко | –                     | Очень<br>редко |
|                                                      | Рвота                                                                                                | Нечасто | Нечасто        | –                     | Часто          |
| <i>Со стороны<br/>гепатобилиарной<br/>системы</i>    | Повышение уровня<br>ферментов печени,<br>включая повышение<br>уровня билирубина<br>в сыворотке крови | –       | Очень<br>редко | Частота<br>неизвестна | –              |
|                                                      | Гепатит                                                                                              | –       | Очень<br>редко | –                     | –              |
|                                                      | Внутрипеченочный<br>холестаз, желтуха                                                                | –       | Очень<br>редко | –                     | Редко          |
| <i>Со стороны кожи и<br/>подкожной<br/>клетчатки</i> | Алопеция                                                                                             | –       | Нечасто        | –                     | –              |
|                                                      | ангионевротический<br>отек                                                                           | –       | Очень<br>редко | Частота<br>неизвестна | –              |

|                                                                                      |         |             |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------|--------------------|--------------------|
| Бульозный дерматит                                                                   | -       | -           | Частота неизвестна | -                  |
| Кожные реакции, подобные красной волчанки, реактивация кожной формы красной волчанки | -       | -           | -                  | Очень редко        |
| Мультиформная эритема                                                                | -       | Очень редко | -                  | Частота неизвестна |
| Экзантема                                                                            | -       | Нечасто     | -                  | -                  |
| Гипергидроз                                                                          | Нечасто | Нечасто     | -                  | -                  |
| реакции фото чувствительности                                                        | -       | Очень редко | -                  | Редко              |
| зуд                                                                                  | Нечасто | Нечасто     | Частота неизвестна | -                  |
| Пурпура                                                                              | -       | Нечасто     | -                  | Редко              |
| Высыпание                                                                            | -       | Нечасто     | Частота неизвестна | Часто              |
| Изменение цвета кожи                                                                 | -       | Нечасто     | -                  | -                  |
| Крапивница и другие формы сыпи                                                       | -       | Очень редко | -                  | Часто              |

|                                                               |                    |                    |         |                    |                    |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|---------|--------------------|--------------------|
| Некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз | –                  | Частота неизвестна | –       | Очень редко        |                    |
| эксфолиативный дерматит                                       | –                  | Очень редко        | –       | –                  |                    |
| Синдром Стивенса-Джонсона                                     | –                  | Очень редко        | –       | –                  |                    |
| Отек Квинке                                                   | –                  | Очень редко        | –       | –                  |                    |
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани     | Артралгия          | –                  | Нечасто | –                  | –                  |
|                                                               | боль в спине       | Нечасто            | Нечасто | –                  | –                  |
|                                                               | Отек суставов      | Нечасто            | –       | –                  | –                  |
|                                                               | Спазмы мышц        | Нечасто            | Нечасто | –                  | Частота неизвестна |
|                                                               | Мышечная слабость  | Нечасто            | –       | –                  | –                  |
|                                                               | Миалгия            | Нечасто            | Нечасто | Частота неизвестна | –                  |
|                                                               | боль в конечностях | Нечасто            | –       | –                  | –                  |
|                                                               | отек лодыжки       | –                  | Часто   | –                  | –                  |

|                                                    |                                                    |         |         |                    |                    |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|---------|--------------------|--------------------|
| Со стороны почек и мочевыделительной системы       | Повышение уровня креатинина в сыворотке крови      | Нечасто | –       | Частота неизвестна | –                  |
|                                                    | нарушение мочеиспускания                           | –       | Нечасто | –                  | –                  |
|                                                    | Никтурия                                           | –       | Нечасто | –                  | –                  |
|                                                    | Полакиурия                                         | Часто   | Нечасто | –                  | –                  |
|                                                    | Ренальная дисфункция                               | –       | –       | –                  | Частота неизвестна |
|                                                    | Острая почечная недостаточность                    | Нечасто | –       | –                  | Частота неизвестна |
|                                                    | Почечная недостаточность и нарушение функции почек | –       | –       | Частота неизвестна | Редко              |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Импотенция                                         | Нечасто | Нечасто | –                  | Часто              |
|                                                    | Гинекомастия                                       | –       | Нечасто | –                  | –                  |
| Общие нарушения                                    | Абазия, нарушение походки                          | Нечасто | –       | –                  | –                  |
|                                                    | Астения                                            | Нечасто | Нечасто | –                  | Частота неизвестна |

|                                           |                                                |         |         |                       |                |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|---------|-----------------------|----------------|
| Дискомфорт,<br>недомогание                | Нечасто                                        | Нечасто | –       | –                     |                |
| Утомляемость                              | Часто                                          | Часто   | Нечасто | –                     |                |
| Некардиальный<br>боль в грудной<br>клетке | Нечасто                                        | Нечасто | –       | –                     |                |
| Отеки                                     | Часто                                          | Часто   | –       | –                     |                |
| Боль                                      | –                                              | Нечасто | –       | –                     |                |
| Гипертермия                               | –                                              | –       | –       | Частота<br>неизвестна |                |
| лабораторные<br>показатели                | Повышение уровня<br>липидов                    | –       | –       | –                     | Очень<br>часто |
|                                           | Повышение уровня<br>азота мочевины             | Нечасто | –       | –                     | –              |
|                                           | Повышение уровня<br>мочевой кислоты в<br>крови | Нечасто | –       | –                     | –              |
|                                           | Глюкозурия                                     | –       | –       | –                     | Редко          |
|                                           | Зниження рівня<br>калію у сироватці<br>крові   | Нечасто | –       | –                     | –              |

|                                          |                                   |         |                    |   |                    |
|------------------------------------------|-----------------------------------|---------|--------------------|---|--------------------|
| Повышение уровня калия в сыворотке крови | -                                 | -       | Частота неизвестна | - |                    |
| Повышение массы тела                     | Нечасто                           | Нечасто | -                  | - |                    |
| Умньшение массы тела                     | -                                 | Нечасто | -                  | - |                    |
| <i>Новообразования</i>                   | Немеланомный рак кожи (БКК и ПКК) | -       | -                  | - | Частота неизвестна |

**Срок годности**

2 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО НПФ «МИКРОХИМ».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 93400, Луганская обл., Г. Северодонецк, ул. Промышленная, д. 24-в.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).