

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**08.07.2020 № 1562**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ УА/18176/01/01**  
**№ УА/18176/01/02**

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## АДЕНІЗ-Тріо (ADENIZ-Trio)

**Склад:**  
**діючі речовини:** valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide; 1 таблетка містить: 160 мг валсартану, амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану, амлодипіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллозу, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), гіпрометоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фізико-хімічні властивості:** двоопуклі таблетки круглої форми, від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

#### Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-анготензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипіну та гідрохлоротіазид. Код АТХ С09D Х01.

#### Фармакологічні властивості.

##### Фармакодінаміка.

До складу лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо входять три антигіпертензивні засоби з доповнюючими один одного механізмами для контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: *амлодипін* належить до класу антагоністів кальцію, *валсартан* – до класу антагоністів ангіотензину II, а *гідрохлоротіазид* – до класу тiazидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

##### Амлодипін

Амлодипін, що входить до складу лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Антигіпертензивна дія амлодипіну здійснюється шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, спричиняючи зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску.

Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрація в плазмі крові співвідноситься з ефектом як у молодих пацієнтів, так і в пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективного ниркового плазматому без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

##### Валсартан

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Валсартан діє селективно на підтип АТ<sub>1</sub>-рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами за артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається зазвичай протягом 2–4 тижнів.

##### Гідрохлоротіазид

Місцем дії тiazидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналиці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тiazидних діуретиків та інгібіці транспортування NaCl у дистальні звивисті каналиці. Механізм дії тiazидів полягає в інгібіції переносників Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl<sup>-</sup>, що, в свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секрещі альдостерону та виведенням калію із сечого, а також зниженням рівня калію у сироватці крові.

##### Немеланомний рак шкіри

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК).

Одне дослідження включало пацієнтів з БКК і ПКК, які порівнювали з пацієнтами із контрольної популяції. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 1,29 (95 % довірчий інтервал (СІ): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % СІ: 3,68–4,31) для ПКК. Чіткий кумулятивний дозозалежний зв'язок спостерігався як для БКК, так і для ПКК.

Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) і застосуванням гідрохлоротіазиду: випадки раку губи (ПКК) порівнювали з пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв'язок був продемонстрований зі скоригованим коефіцієнтом ризику 2,1 (95 % СІ: 1,7–2,6), що збільшувалася до коефіцієнта ризику 3,9 (3,0–4,9) для високих доз (~ 25000 мг) і коефіцієнта ризику 7,7 (5,7–10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»), *Фармакокінетика.*

##### Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

##### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Після перорального застосування комбінації амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду їх максимальні концентрації у плазмі крові досягалися протягом 6–8 годин, 3-х годин і 2-х годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду при застосуванні їх комбінації аналогічні показникам, що спостерігалися при їх застосуванні як окремих препаратів.

##### Амлодипін

##### Абсорбція

Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну максимальна концентрація в плазмі крові (С<sub>max</sub>) досягається через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

##### Розподіл

Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

##### Біотрансформація

Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

##### Виведення

Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин. Рівні рівноважного стану в плазмі крові досягаються після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % вихідного амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечого.

##### Валсартан

##### Абсорбція

Після перорального застосування окремо валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Вживання їжі знижує площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) валсартану приблизно на 40 %, а С<sub>max</sub> – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Однак таке зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

##### Розподіл

Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовеноного введення становить приблизно 17 літрів, це вказує на те, що він не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), головним чином з альбумінами.

##### Біотрансформація

Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано в плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

##### Виведення

Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечого (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовеноного введення плазмовий кліренс валсартану становить приблизно 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

##### Гідрохлоротіазид

##### Абсорбція

Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування відбувається швидко (Т<sub>max</sub> – приблизно 2 години). Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігається змін кінетики гідрохлоротіазиду при повторному застосуванні, а кумуляція була мінімальною при прийомі 1 раз на добу. При одночасному прийомі з їжею відмічалось як підвищення, так і зниження системної доступності гідрохлоротіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60–80 % після перорального застосування.

##### Розподіл

Видимий об'єм розподілу становить 4–8 л/кг. Гідрохлоротіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40–70 %), головним чином з альбумінами. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що в 1,8 рази перевищує таку у плазмі крові.

##### Біотрансформація

Гідрохлоротіазид виводиться у незміненому вигляді.

##### Виведення

Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді із сечого. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації й активної секреції у ниркових каналцях. Період напіввиведення – 6–15 годин.

##### Окремі групи пацієнтів

##### Діти (віком до 18 років)

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей. *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)* Час до досягнення С<sub>max</sub> амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, спричиняючи підвищення AUC та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому дозу таким пацієнтам підвищують з обережністю.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості. Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і в пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, пацієнтам літнього віку рекомендовано звичайний режим дозування.

##### Порушення функцій нирок

Порушення функцій нирок суттєво не впливає на фармакокінетику

амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % від загального плазмового кліренсу, не спостерігалося взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану. Тому пацієнти з порушеннями функцій нирок від легкого до помірного ступеня можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні гідрохлоротіазиду в плазмі крові та значення AUC збільшуються, а швидкість його виведення із сечого знижується. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функцій нирок спостерігається 3-кратне збільшення AUC гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій нирок спостерігалось 8-кратне збільшення AUC. Лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій нирок, анурією або діалізом.

##### Порушення функцій печінки

Існують дуже обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушеннями функцій печінки. У пацієнтів із порушеннями функцій печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40–60 %. У середньому в пацієнтів із хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня AUC валсартану у 2 рази вища, ніж у здорових добровольців (згрупувано за віком, статтю і масою тіла).

Лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо протипоказаний пацієнтам із печінковою недостатністю через наявність у складі валсартану.

##### Клінічні характеристики.

##### Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим.

##### Протипоказання.

– Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини препарату; – вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); – печінкова недостатність, білірній цироз або холестаза; – тяжкі порушення функцій нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі; – сукупне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном у разі цукрової діабету або при порушенні функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>); – рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія; – тяжка гіпотензія; – шок (включаючи кардіогенний шок); – обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіомопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня); – гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

##### Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид з іншими лікарськими засобами не проводилися. Нижче представлено лише інформація про взаємодію з іншими лікарськими засобами, що відома для кожної окремої діючої речовини. Однак важливо враховувати, що лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів. *Одночасне застосування не рекомендоване* *Валсартан та гідрохлоротіазид* *Літію* Про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування літію з інгібіторами АТФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі з валсартаном або з тiazидами, такими як гідрохлоротіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тiazидами, ризик токсичності літію, імовірно, може збільшуватися із застосуванням лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові під час сумісного застосування препаратів.

*Валсартан* *Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, які містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівень калію* Якщо необхідне застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.

##### Амлодипін

##### Грейпфрут або грейпфрутовий сік

Застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів може призводити до збільшення ефекту зниження артеріального тиску. *Одночасне застосування потребує обережності* *Амлодипін* *Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)* Дослідження за участю пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилітазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участю СYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 % та ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити вірогідності того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну в плазмі крові більш виражено, ніж дилітазем.

Одночасне застосування амлодипіні із сильними або помірними інгібіторами СYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилітазем) може призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічні прояви цих фармакокінетичних змін можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози. *Індуктори СYP3A4 (протисудинні препарати, такі як карбамазепін, фенobarбітал, феноїтол, фосфенітоін, примідон), рифампіцин, зєробілі зувачиній* Немає даних про вплив індукторів СYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів СYP3A4 (наприклад, рифампіцину, зєробію) може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг із можливим коригуванням дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни. Амлодипін слід застосовувати з обережністю разом з індукторами СYP3A4.

##### Симвастатин

Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знизувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін. *Дантролен (інфузія)* У тварин спостерігалися летальні випадки внаслідок вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовеноно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати сумісного застосування блокаторів кальцевих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злюякісних гіпертермій.

##### Валсартан та гідрохлоротіазид

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (> 3 г/добу) і неселективні НПЗП*

НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні.

Крім того, одночасне застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо з НПЗП може призводити до порушення функції нирок та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг функції нирок на початку лікування, а також відповідну дієтотацию пацієнта. *Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксоного переносника (ритонавір)*

Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксоного переносника (ритонавір) може збільшувати системну експозицію валсартану.

##### Гідрохлоротіазид

##### Алкоголь, барбітурати або наркотичні препарати

Одночасне введення тiazидних діуретиків з речовинами, які також мають ефект зниження артеріального тиску (наприклад з такими, що знижують симпатичну активність центральної нервової системи або пряму вазодилатацію), може посилити ортостатичну гіпотензію. *Амантадин* Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином. *Антихолінергічні препарати та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка* Біодоступність діуретиків тiazидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден), очевидно, внаслідок зниження шлуноково-кишкової рухливості та швидкості випорожнення шлунка.

І навпаки, передбачається, що прокінетичні речовини, такі як цизаприд, можуть знизувати біодоступність діуретиків тiazидного типу.

*Антидіабетичні препарати (наприклад, інсулін і пероральні антидіабетичні засоби)*

Tiazидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози, через що може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.

##### Метформін

Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлоротіазиду. *β-блокатори та діазоксид*

Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з β-блокаторами може посилювати ризик гіперлікемії. Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперлікемічний ефект діазоксиду. *Карбамазепін* У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому пацієнти слід попередити про можливі гіпонатріємічних реакцій, а також спостерігати за їх станом.

##### Циклоспорин

Одночасне лікування циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подгарічного типу.

*Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)* Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивний ефект.

##### Глікозиди наперстянки

Tiazиддіуретикова гіпокаліємія або гіпомангіємія можуть виникати як небажані ефекти, що спричиняють розвиток дигіталісіндукованої серцевої аритмії.

##### Іодовмісні контрастні засоби

У разі дигіталізуваною дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів їодоу. Перед застосуванням слід провести реїдратацію.

##### Іонообмінні смолы

Погоблиння тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується холестираміном або коlestиполом. Це може призвести до субтерапевтичних ефектів тiazидних діуретиків. Проте вражаюча доза гідрохлоротіазиду та смоли така, що гідрохлоротіазид застосовується щонайменше за 4 години до або через 4–6 годин після застосування смол, що потенційно збільшує взаємодію.

*Лікарські засоби, що впливають на рівень калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, адренокортикотропний гормон (АКТГ), амфотеричин, карбенксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти), та антиаритмічні засоби*

### Інші порушення метаболізму

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптовою подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію із сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію.

Лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо протипоказаний пацієнтам з гіперкальціємією. Його можна застосовувати таким пацієнтам лише після корекції наявної гіперкальціємії. При розвитку гіперкальціємії під час лікування слід припинити застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратироз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паратиреоїдної залози.

### Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялося при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного ультрафіолетового опромінення.

### Мілія та закритокотова язва

Гідрохлоротіазид, сульфонамід були асоційовані з ідіосинкратичною реакцією, що призводила до хоріоїдального вилоту з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гострою закритокотовою глаукомою.

Симптоми включали гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Непікована гостра закритокотова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

Насамперед необхідно якомога швидше припинити застосування лікарського засобу. У разі якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокотової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

### Загальні

З обережністю призначають лікарський засіб пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш ймовірно у пацієнтів з алергією та астмою.

### Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати АДЕНІЗ-Тріо пацієнтам літнього віку, особливо його максимальні дози (320 мг/10 мг/25 мг), оскільки дані щодо застосування лікарського засобу пацієнтам цієї групи обмежені.

### Подвійна блокада РААС

Подвійна блокада РААС за рахунок комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену пов'язана з більш високою частотою виникнення небажаних побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому не рекомендується використовувати подвійну блокаду РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену.

Якщо терапія за допомогою подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, вона повинна проходити лише під ретельним наглядом лікаря з постійним моніторингом артеріального тиску, функції нирок та рівня електролітів. Інгібітори АПФ та АРА не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

### Вагітність.

#### Амлодипін

Дослідження щодо безпеки застосування амлодипіну під час вагітності не проводились. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при застосуванні високих доз амлодипіну. Застосування під час вагітності рекомендовано, тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо захворювання несе більший ризик для вагітної та плода.

#### Валсартан

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування валсартаном підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

#### Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату у період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

#### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Немає досвіду застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо вагітним жінкам. Наявні дані щодо компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо у період вагітності протипоказано.

### Період годування груддю.

Амлодипін виводиться у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з міжквартильного діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Інформація щодо застосування валсартану під час годування груддю відсутня. Гідрохлоротіазид виявляється у грудному молоці у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, що викликають сильний діурез, можуть перешкоджати виробленню грудного молока. Застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо протипоказано у період годування груддю.

### Фертильність

Клінічних досліджень, пов'язаних із застосуванням комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлоротіазид, щодо фертильності немає.

#### Валсартан

Валсартан не мав жодного шкідливого впливу на репродуктивну функцію самців або самок шурів при пероральних дозах до 200 мг/кг/добу. Ця доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану в міліграмах на квадратний метр (розрахунки передбачають пероральну дозу 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

#### Амлодипін

У деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів, були зареєстровані оборотні біохімічні зміни головок сперматозоїдів. Клінічні дані є недостатніми щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність. В одному дослідженні на шурах було виявлено несприятливий вплив на чоловічу фертильність.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

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

### Спосіб застосування та дози.

#### Спосіб застосування

Лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

#### Дозування

Рекомендована доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо – 320 мг/10 мг/25 мг.

#### Окремі групи пацієнтів

##### Порушення функції нирок

Оскільки до складу препарату входить гідрохлоротіазид, лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня.

##### Порушення функції печінки

Оскільки до складу препарату входить валсартан, лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня, що не супроводжується холестаозом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо не показаний для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені. При застосуванні пацієнтам із печінковою недостатністю лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо слід застосовувати найнижчу дозу одного з компонентів препарату – амлодипіну.

**Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій**

Досвід застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо – 320 мг/10 мг/25 мг.

#### Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо у максимальних дозах (320 мг/10 мг/25 мг), оскільки дані щодо застосування препарату цієї групи пацієнтів обмежені.

При застосуванні пацієнтам літнього віку лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо слід застосовувати найнижчу дозу одного з компонентів лікарського засобу – амлодипіну.

#### Діти.

Лікарський засіб АДЕНІЗ-Тріо не застосовують дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

### Передозування.

#### Симптоми

Немає даних щодо передозування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражені у потенційну ренольговану системну гіпотензію, включаючи шок із летальним наслідком.

#### Лікування

##### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні лікарським засобом АДЕНІЗ-Тріо потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у пригнідному положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску при умові, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для реверсії ефектів блокади кальцієвих каналів.

#### Амлодипін

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про індукцію блювання або промивання шлунка. При застосуванні активованого вугілля відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція останнього виражено знижувалася.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

#### Валсартан

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

### Гідрохлоротіазид

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів. Рівень, до якого гідрохлоротіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

### Побічні реакції.

Під час застосування лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо (амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид) та амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду у монотерапії можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота			
		АДЕНІЗ-Тріо	Амлодипін	Валсартан	Гідрохлоротіазид
3 боку крові та лімфатичної системи	Агранулоцитоз, недостатність кісткового мозку	–	–	–	Дуже рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та гематокритну	–	–	Частота невідома	–
	Гемолітична анемія	–	–	–	Дуже рідко
	Лейкопенія	–	Дуже рідко	–	Дуже рідко
	Нейтропенія	–	–	Частота невідома	–
	Тромбоцитопенія, іноді з пурпурою	–	Дуже рідко	Частота невідома	Рідко
3 боку імунної системи	Апластична анемія	–	–	–	Частота невідома
	Гіперчутливість	–	Дуже рідко	Частота невідома	Дуже рідко
	Анорексія	Нечасто	–	–	–
	Гіперкальціємія	Нечасто	–	–	Рідко
Порушення метаболізму та обміну речовин	Гіперлікемія	–	Дуже рідко	–	Рідко
	Гіперліпідемія	Нечасто	–	–	–
	Гіперурикемія	Нечасто	–	–	Часто
	Гіперхлоремічний алкалоз	–	–	–	Дуже рідко
	Гіпокаліємія	Часто	–	–	Дуже часто
	Гіпомagneмія	–	–	–	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто	–	–	Часто
3 боку психіки	Погіршення метаболічних ознак діабету	–	–	–	Рідко
	Депресія	–	Нечасто	–	Рідко
	Безсоння/порушення сну	Нечасто	Нечасто	–	Рідко
	Зміни настрою	–	Нечасто	–	–
	Зніяковілість	–	Рідко	–	–
3 боку нервової системи	Порушення координації	Нечасто	–	–	–
	Запаморочення	Часто	Часто	–	Рідко
	Запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні	Нечасто	–	–	–
	Дисгевсія	Нечасто	Нечасто	–	–
	Екстрапірамідний синдром	–	Частота невідома	–	–
	Головний біль	Часто	Часто	–	Рідко
	Гіпертензія	–	Дуже рідко	–	–
	Летаргія	Нечасто	–	–	–
	Парестезія	Нечасто	Нечасто	–	Рідко
	Гіпестезія	–	Нечасто	–	–
3 боку органів зору	Гостра закритокотова глаукома	–	–	–	Частота невідома
	Порушення зору	Нечасто	Нечасто	–	Рідко
	Зниження гостроти зору	Нечасто	Нечасто	–	Рідко
	Хоріоїдальний випіт	–	–	–	Частота невідома
3 боку органів слуху та лабіринту	Дзвін у вухах	–	Нечасто	–	–
	Вертиго	Нечасто	–	Нечасто	–
	Пальпitaція	–	Часто	–	–
3 боку серця	Тахікардія	Нечасто	–	–	–
	Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь)	–	Дуже рідко	–	Рідко
	Інфаркт міокарда	–	Дуже рідко	–	–
	Припливи крові	–	Часто	–	–
3 боку судин	Гіпотензія	Часто	Нечасто	–	–
	Ортостатична гіпотензія	Нечасто	–	–	Часто
	Флебіт, тромбофлебіт	Нечасто	–	–	–
	Васкуліт	–	Дуже рідко	Частота невідома	–
	Кашель	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто	–
3 боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Диспное	Нечасто	Нечасто	–	–
	Респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт	–	–	–	Дуже рідко
	Риніт	–	Нечасто	–	–
	Подразнення горла	Нечасто	–	–	–
	Абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота	Нечасто	Часто	Нечасто	Рідко
3 боку шлунково-кишкового тракту	Неприємний запах при диханні	Нечасто	–	–	–
	Зміна частоти дефекації	–	Нечасто	–	–
	Запор	–	–	–	Рідко
	Зниження апетиту	–	–	–	Часто
	Діарея	Нечасто	Нечасто	–	Рідко
	Сухість у роті	Нечасто	Нечасто	–	–
	Диспенсія	Часто	Нечасто	–	–
	Гастрит	–	Дуже рідко	–	–
	Гіперплазія ясен	–	Дуже рідко	–	–
	Нудота	Нечасто	Часто	–	Часто
Новоутворення	Панкреатит	–	Дуже рідко	–	Дуже рідко
	Блювання	Нечасто	Нечасто	–	Часто

3 боку гепатобілярної системи	Підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові	–	Дуже рідко	–	Частота невідома	–
	Гепатит	–	Дуже рідко	–	–	–
	Внутрішньо-печінковий холестаз, жовтяниця	–	Дуже рідко	–	–	Рідко
	Алопеція	–	Нечасто	–	–	–
	Ангіоневротичний набряк	–	Дуже рідко	–	Частота невідома	–
	Більозний дерматит	–	–	–	Частота невідома	–
3 боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірні реакції, подібні до червоного вовчак, реактивація шкірної форми червоного вовчак	–	–	–	–	Дуже рідко
	Мультиформна еритема	–	Дуже рідко	–	–	Частота невідома
	Екзантема	–	Нечасто	–	–	–
	Гіпергідроз	Нечасто	Нечасто	–	–	–
	Реакції фоточутливості	–	Дуже рідко	–	–	Рідко
	Свербіж	Нечасто	Нечасто	Частота невідома	–	–
	Пурпура	–	Нечасто	–	–	Рідко
	Висипання	–	Нечасто	Частота невідома	Часто	–
	Зміна кольору шкіри	–	Нечасто	–	–	–
	Кропив'янка та інші форми висипу	–	Дуже рідко	–	–	Часто
	Некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз	–	–	Частота невідома	–	Дуже рідко
	Ексофліативний дерматит	–	Дуже рідко	–	–	–
Синдром Стівенса–Джонсона	–	Дуже рідко	–	–	–	
Набряк Квінке	–	Дуже рідко	–	–	–	
3 боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Артралгія	–	Нечасто	–	–	–
	Біль у спині	Нечасто	Нечасто	–	–	–
	Набряк суглобів	Нечасто	–	–	–	–
	Спазми м'язів	Нечасто	Нечасто	–	–	Частота невідома
	М'язова слабкість	Нечасто	–	–	–	–
	Міалгія	Нечасто	Нечасто	Частота невідома	–	–
3 боку нирок і сечовидільної системи	Біль у кінцівках	Нечасто	–	–	–	–
	Набряк щиколотки	–	Часто	–	–	–
	Підвищення рівня креатиніну у сироватці крові	Нечасто	–	–	Частота невідома	–
	Порушення сечовипускання	–	Нечасто	–	–	–
	Ніктурія	–	Нечасто	–	–	–
	Полакіурія	Часто	Нечасто	–	–	–
	Ренальна дисфункція	–	–	–	–	Частота невідома
	Гостра ниркова недостатність	Нечасто	–	–	–	Частота невідома
	Ниркова недостатність і порушення функції нирок	–	–	–	Частота невідома	Рідко
	3 боку репродуктивної системи та молочних залоз	Імпотенція	Нечасто	Нечасто	–	Часто
Гінекомастія		–	Нечасто	–	–	–
Загальні порушення	Абазія, порушення ходи	Нечасто	–	–	–	–
	Астенія					