

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Тіара Тріо®
(Tiara Trio)

Склад:

1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кроскармелоза натрію, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай II 85 F рожевий.

1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кроскармелоза натрію, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай II 85 F білий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг/12,5 мг/160 мг – круглої форми, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею;

таблетки по 10 мг/12,5 мг/160 мг – круглої форми, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації.

Код АТХ С09D Х01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

До складу препарату Тіара Тріо® входять три антигіпертензивних засоби з різними механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які доповнюють один одного: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II, а гідрохлортіазид – до класу тіазидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнювальною антигіпертензивною дією.

Амлодипін

Амлодипін, що входить до складу препарату Тіара Тріо®, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Антигіпертензивна дія амлодипіну відбувається шляхом прямого релаксаційного впливу на гладкі м'язи судин, що спричиняє зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується у дигідропіридинових і негідропіридинових місцях зв'язку. Скоротливість серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежить від проходження позаклітинного кальцію в клітини через специфічні іонні канали. Амлодипін у терапевтичних дозах спричинює вазодилатацію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, 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.

Концентрації амлодипіну у плазмі крові співвідносяться з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах спричиняє зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації та ефективного ниркового плазматокру 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 AT₁ рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією валсартан сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на частоту 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, як правило, протягом 2–4 тижнів.

Гідрохлортіазид

Місцем дії тіазидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тіазидних діуретиків і інгібіції транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тіазидів полягає у інгібіції переносників NaCl⁻, можливо, шляхом конкуренції за центри Cl⁻, що, в свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно рівною мірою і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію з сечею, а також зниженням рівня калію у сироватці крові.

Фармакокінетика.

Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлортіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Після перорального застосування препарату, який містить амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид дорослими добровольцями максимальні концентрації амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду у плазмі крові досягалися протягом 6–8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду при застосуванні препарату були аналогічними показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих препаратів.

Амлодипін

Абсорбція. Після перорального застосування у терапевтичних дозах тільки амлодипіну максимальна концентрація у плазмі крові досягалася через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становила від 64 % до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження амлодипіну *in vitro* показали, що 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 у два етапи, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин. Рівноважний стан у плазмі крові досягається після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Валсартан

Абсорбція. Після перорального застосування тільки валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Прийом їжі знижує експозицію валсартану приблизно на 40 % (як визначено за AUC), а максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{max}) – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

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

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

Виведення. Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненої речовини. Після внутрішньовенного введення плазматичний кліренс валсартану становить близько 2 л/год, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

Гідрохлортіазид

Абсорбція. Абсорбція гідрохлортіазиду після перорального застосування відбувається швидко (T_{max} – приблизно 2 години). Підвищення середньої AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігалось змін кінетики гідрохлортіазиду 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 гідрохлортіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду становить 60–80 % після перорального застосування.

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

Біотрансформація. Гідрохлортіазид виводиться у незміненому вигляді.

Виведення. Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді з сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації і активної секреції в ниркових каналцях. Період напіввиведення – 6–15 годин.

Окремі групи пацієнтів

Діти (віком до 18 років)

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Час досягнення C_{max} амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, спричиняючи збільшення площі під кривою (AUC) та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому підвищують дозу таким пацієнтам з обережністю.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Деякі дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлортіазиду знижений як у здорових осіб літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

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

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок суттєво не впливає на фармакокінетику амлодипіну. Для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % від загального плазматичного кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану. Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40–60 %. У пацієнтів з хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня тяжкості експозиція (визначено за показником AUC) валсартану в середньому у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців.

З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид не тестувалася на генотоксичність та канцерогенність, оскільки ознак взаємодії між цими препаратами виявлено не було. Однак амлодипін, валсартан і гідрохлортіазид були протестовані кожен окремо щодо генотоксичності і канцерогенності – результати негативні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини.
- Протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестааз.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²), нирурія, а також перебування на діалізі.
- Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (БРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Тяжка гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії препарату Тіара Три[®] з іншими лікарськими препаратами не проводились. У таблиці нижче представлена лише інформація про взаємодію кожної окремої діючої речовини з іншими лікарськими препаратами.

Однак важливо враховувати, що препарат Тіара Три[®] може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

<u>Одночасне застосування не рекомендоване</u>		
<i>Окремі компоненти препарату Тіара Три[®]</i>	<i>Відомі взаємодії з такими засобами</i>	<i>Ефекти при взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>
Валсартан і гідрохлортіазид	Літій	Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося під час одночасного застосування літію з іАПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі валсартану або тіазидів, таких як гідрохлортіазид. Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, ймовірно, може збільшуватися із застосуванням препарату. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові під час сумісного застосування препаратів.

Валсартан	Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замітники солі, що містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівні калію	Якщо необхідно застосування лікарського препарату, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.
Амлодипін	Грейпфрут чи грейпфрутовий сік	Застосування амлодипіну з грейпфрутом чи грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів така комбінація посилює ефект зниження кров'яного тиску.
<u>Одночасне застосування потребує обережності</u>		
<i>Окремі компоненти препарату Тіара Trio®</i>	<i>Відомі взаємодії з такими засобами</i>	<i>Ефекти при взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>
Амлодипін	Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)	Дослідження за участі пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участі СYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 %, і ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну у плазмі крові більш виражено, ніж дилтіазем.
	Індуктори СYP3A4 (протисудомні препарати [такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон], рифампіцин, звіробій)	Одночасне застосування може призводити до зниження концентрацій амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг і коригувати дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни, якщо необхідно.
	Симвастатин	Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно з застосуванням тільки симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.
	Датролен (інфузії)	У тварин спостерігались летальні випадки вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.

Валсартан і гідрохлортіазид	<p>Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ–2, ацетилсаліцилову кислоту (>3 г/добу) і неселективні НПЗП</p> <p>Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)</p>	<p>НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування препарату Тіара Три® і НПЗП може призводити до погіршення ниркової функції та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг ниркової функції на початку лікування, а також забезпечувати відповідну гідратацію пацієнта.</p> <p>Результати досліджень <i>in vitro</i> з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.</p>
Гідрохлортіазид	Алкоголь, анестетики і седативні препарати	Може спостерігатися потенціювання ортостатичної гіпотензії.
	Амантадин	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, підвищують ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.
	Антихолінергічні препарати (такі як атропін, біпериден)	Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден), очевидно внаслідок зниження шлунково-кишкової перистальтики та швидкості випорожнення шлунка.
	Антидіабетичні препарати (наприклад інсулін і пероральні антидіабетичні засоби) Метформін	<p>Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.</p> <p>Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлортіазиду.</p>
	Бета-блокатори і діазоксид	Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з бета-блокаторами посилює ризик розвитку гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.
	Карбамазепін	У пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому таких пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також спостерігати за їх станом.
	Холестирамін і смоли холестиполу	Абсорбцію тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, знижує холестирамін та інші аніонообмінні смоли.
	Циклоспорин	Одночасне лікування з циклоспорином посилює ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.

	Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат) Глікозиди наперстянки	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їхній мієлосупресивний ефект. Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що сприяють розвитку дигіталісіндукованої серцевої аритмії.
	Йодовмісні контрастні засоби	У випадку діуретикіндукованої дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.
	Лікарські препарати, що впливають на рівні калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти)	Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G та похідні саліцилової кислоти. Якщо такі препарати призначають з комбінацією амлодипін/валсартан /гідрохлортіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.
	Лікарські препарати, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)	Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських препаратів, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, підвищується частота виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.
	Метилдопа	Є дані про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і метилдопи.
	Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, потенціюють дію похідних кураре.
	Пресорні аміни (наприклад норадреналін, адреналін)	Ефект пресорних амінів може бути послаблений.
	Вітамін D і солі кальцію	Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може підвищувати рівень кальцію у сироватці крові.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з БРА, іАПФ або аліскіреном. Супутнє застосування БРА, включаючи валсартан, або іАПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м²).

Особливості застосування.

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувалась.

Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією

У пацієнтів з активованою системою ренін-ангіотензин (пацієнти з дефіцитом солей та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах), які застосовують антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II), може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія. Рекомендовано коригувати такий стан перед застосуванням препарату Тіара Трі® або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні препарату Тіара Трі® виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтальне положення, припіднявши йому ноги, і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

Зміни рівнів електролітів сироватки крові

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Необхідно періодично перевіряти рівні електролітів сироватки крові, щоб виявити можливий електролітний дисбаланс.

Визначення рівнів електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний дисбаланс в анамнезі.

Валсартан

Одночасне застосування з калієвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівні калію (наприклад гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівні калію.

Гідрохлортіазид

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, в тому числі гідрохлортіазидом.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призводити до гіперкальціємії.

У всіх пацієнтів, які отримують тіазидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

Порушення функції нирок

Немає необхідності у коригуванні дози препарату Тіара Трі® для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ >30 мл/хв/1,73 м²). При застосуванні препарату Тіара Трі® рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові пацієнтів з порушенням функції нирок.

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушенням функції нирок (ШКФ <60 мг/хв/1,73 м²).

Стеноз ниркової артерії

Препарат Тіара Трі® потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однібічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки рівні сечовини та креатиніну в сироватці крові можуть збільшуватись.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо безпеки застосування препарату Тіара Трі® пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки

Валсартан головним чином виводиться у незмінену вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується, а показник АUC (концентрація в плазмі – час) вищий у пацієнтів з порушенням функції печінки; рекомендації щодо дозування не встановлені. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня, що не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини препарат Тіара Трі® не показаний для таких пацієнтів.

Ангіоневротичний набряк

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика спостерігалися у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ). Застосування

препарату слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/стан після перенесеного інфаркту міокарда

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися зміни функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомлялося щодо валсартану.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі – 10 мг/25 мг/320 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені.

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензин. Тому препарат Тіара Три® не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

Системний червоний вовчак

Повідомлялось, що тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, загострюють перебіг системного червоного вовчака.

Інші порушення метаболізму

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом. Оскільки препарат Тіара Три® містить гідрохлортіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлортіазид може підвищувати рівні сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію з сечею і спричиняти періодичне незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

Фоточутливість

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялось при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому препарату Тіара Три®, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Закритокутова глаукома

Гідрохлортіазид, сульфонамід були асоційовані з алергічною реакцією, що призвела до гострої транзиторної міопії та закритокутової глаукоми. Симптоми включали різке зниження гостроти зору або біль в очах які звичайно з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

В першу чергу необхідно якомога швидше припинити застосування гідрохлортіазиду. У випадку коли внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Загальні застереження

З обережністю призначають препарат пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлортіазиду більш ймовірно у пацієнтів з алергією та астмою.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози препарату Тіара Трі® 10 мг/25 мг/320 мг, оскільки дані щодо застосування препарату пацієнтам цієї групи обмежені. У цих пацієнтів потрібно контролювати артеріальний тиск.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що діють як РААС, збільшує частоту виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок порівняно з монотерапією. Необхідно спостерігати за кров'яним тиском, функцією нирок та рівнем електролітів у пацієнтів, що застосовують препарат Тіара Трі® та інші агенти, що діють як РААС.

Необхідно з обережністю застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, з іншими агентами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Амлодипін

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

Валсартан

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

Гідрохлортіазид

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

Гідрохлортіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлортіазиду дає підстави стверджувати, що застосування цього препарату в 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/гідрохлортіазид

Немає досвіду застосування препарату Тіара Трі® вагітним жінкам. Наявні дані стосовно компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування препарату Тіара Трі® протипоказано.

Період годування груддю

Немає інформації про застосування валсартану та/або амлодипіну в період годування груддю.

Гідрохлортіазид екскретується в грудне молоко, тому застосування препарату Тіара Трі® протипоказано протягом періоду годування груддю.

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

У пацієнтів, що застосовують препарат Тіара Трі®, може виникати запаморочення чи 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, їхня реакція може порушуватися.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Препарат Тіара Трі® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

Дозування

Рекомендована доза препарату Тіара Трі® – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування препарату Тіара Три® стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза препарату Тіара Три® повинна відповідати дозам окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату Тіара Три® – 10 мг/25 мг/320 мг.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Оскільки до складу входить гідрохлортіазид, препарат Тіара Три® протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Супутнє застосування препарату Тіара Три® з аліскіреном протипоказано пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мг/хв/1,73 м²).

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості.

Цукровий діабет

Супутнє застосування препарату Тіара Три® з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Оскільки до складу препарату входять гідрохлортіазид і валсартан, препарат Тіара Три® протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, які не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому препарат Тіара Три® не показаний для цієї групи пацієнтів.

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені.

Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій

Досвід застосування препарату Тіара Три®, 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 препарату Тіара Три® 10 мг/25 мг/320 мг.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо максимальні дози препарату Тіара Три® – 10 мг/25 мг/320 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цій групі пацієнтів обмежені. У таких пацієнтів потрібно контролювати артеріальний тиск.

Педіатричні популяції

Немає відповідних даних про застосування препарату Тіара Три® в педіатричних популяціях (пацієнтам віком до 18 років) за показанням артеріальна гіпертензія.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлена, тому препарат не застосовують пацієнтам цієї вікової групи.

Передозування.

Симптоми

Немає даних про передозування препарату Тіара Три®. Основний можливий симптом передозування – виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражену і потенційну пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком.

Лікування

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні препарату Тіара Три® потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи моніторинг функції серця і дихальної системи, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Пацієнту слід перебувати в лежачому положенні з припіднятими нижніми кінцівками. Судинозвужувальні препарати можуть бути доцільними для відновлення тону судин і артеріального тиску за умов, 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. Після застосування активованого вугілля відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція амлодипіну у здорових добровольців виражено знижувалась.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

Валсартан

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

Гідрохлортіазид

Передозування гідрохлортіазидом 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 препаратів. Частка гідрохлортіазиду, яка виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлена.

Побічні реакції.

Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду.

З боку системи крові та лімфатичної системи: агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту, гемолітична анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, іноді з пурпурою.

З боку імунної системи: гіперчутливість.

З боку метаболізму та живлення: анорексія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіперхлоремічний алкалоз, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, посилення метаболічних ознак діабету.

З боку психіки: депресія, безсоння або порушення сну, зміни настрою, зняковілість.

З боку нервової системи: порушення координації, запаморочення, запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні, дисгевзія, екстрапірамідний синдром, головний біль, гіпертонія, летаргія, парестезія, периферична нейропатія, сонливість, синкопе, тремор.

З боку органів зору: порушення зору, розлади зору, гостра закритокутова глаукома.

З боку органів слуху: дзвін у вухах, вертиго.

З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда.

З боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпертонія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбофлебіт, васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, диспное, респіраторний дистрес, набряк легень, пневмоніт, риніт, подразнення горла.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота, неприємний запах при диханні, зміна частоти дефекації, запор, блювання, зниження апетиту, діарея, сухість у роті, диспепсія, гіперплазія ясен, нудота, панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові, гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, шкірні реакції, подібні червоному вовчаку, реактивація шкірної форми червоного вовчака, мультиформна еритема, екзантема, гіпергідроз, реакції фоточутливості, свербіж, пурпура, висипання, зміна кольору шкіри, кропив'янка, некротичний васкуліт і токсичний епідермальний некроліз, ексфолювативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, набряк Квінке.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: артралгія, біль у спині, опухання суглобів, спазми м'язів, м'язова слабкість, міалгія, біль у кінцівках, набряк щиколотки.

З боку нирок і сечовидільної системи: підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, порушення сечовипускання, ніктурія, полакіурія, ниркова дисфункція, гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність і порушення функції нирок.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: еректильна дисфункція, гінекомастія, імпотенція.

Загальні порушення: абазія, порушення ходи, астенія, дискомфорт, нездужання, слабкість, некардіальний біль у грудній клітці, набряки.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: підвищення рівня ліпідів, підвищення рівня азоту сечовини, підвищення рівня сечової кислоти у крові, глюкозурія, зниження рівня калію у сироватці крові, підвищення рівня калію у сироватці крові, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Тиара Трио (Tiara Trio)

Состав:

1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг содержит:

действующие вещества: амлодипина бесилата в пересчете на амлодипин 5 мг, гидрохлортиазида 12,5 мг, валсартана 160 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, опадрай II 85 F розовый.

1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг содержит:

действующие вещества: амлодипина бесилата в пересчете на амлодипин 10 мг, гидрохлортиазида 12,5 мг, валсартана 160 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, опадрай II 85 F белый.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 5 мг/12,5 мг/160 мг – круглой формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью;

таблетки по 10 мг/12,5 мг/160 мг – круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакологическая группа. Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ С09D Х01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

В состав препарата Тиара Трио входят три антигипертензивных средства с дополняющими друг друга механизмами контроля артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией: амлодипин относится к классу антагонистов кальция, валсартан – к классу антагонистов ангиотензина II, а гидрохлортиазид – к классу тиазидных диуретиков. Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющим антигипертензивным действием.

Амлодипин

Амлодипин, который входит в состав препарата Тиара Трио, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие мышцы сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина происходит путем прямого релаксирующего воздействия на гладкие мышцы сосудов, что вызывает снижение резистентности периферических сосудов и артериального давления. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах связи. Сократительность сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависит от прохождения внеклеточного кальция в клетки через специфические ионные каналы.

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

Концентрации амлодипина в плазме крови соотносятся 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 повышению скорости клубочковой фильтрации 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, которые отвечают за известные эффекты ангиотензина II.

У пациентов с артериальной гипертензией валсартан способствует снижению артериального давления без влияния на частоту пульса.

У большинства пациентов после перорального применения однократной дозы начало гипотензивного эффекта наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение артериального давления достигается в течение 4–6 часов. Антигипертензивный эффект продолжается в течение 24 часов после применения препарата. При повторном применении максимальное снижение артериального давления (при всех режимах дозирования) достигается, как правило, в течение 2–4 недель.

Гидрохлортиазид

Местом действия тиазидных диуретиков является преимущественно дистальные извилистые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют сходные по строению рецепторы, которые являются основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибиции транспортировки NaCl в дистальные извилистые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в ингибиции переносчиков Na⁺Cl⁻, возможно, путем конкуренции за центры Cl⁻, что, в свою очередь, действует на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает экскрецию натрия и хлора в приблизительно эквивалентной степени и опосредованно, благодаря мочегонному эффекту, снижает объем плазмы с дальнейшим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выведением калия с мочой, а также снижением уровня калия в сыворотке крови.

Фармакокинетика.

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

После перорального применения препарата, содержащего амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид взрослыми добровольцами максимальные концентрации амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида в плазме крови достигались в течение 6–8 часов, 3 часов и 2 часов соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида при применении препарата были аналогичны показателям, которые наблюдались при применении его компонентов как отдельных препаратов.

Амлодипин

Абсорбция. После перорального приема в терапевтических дозах только амлодипина максимальная концентрация в плазме крови достигалась через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляла от 64 % до 80 %. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. Исследования амлодипина *in vitro* показали, что приблизительно 97,5 % препарата, находящегося в циркулирующей крови, связывается с белками плазмы крови.

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

Выведение. Амлодипин выводится из плазмы крови в два этапа, конечный период полувыведения составляет примерно 30–50 часов. Равновесное состояние в плазме крови достигается после постоянного применения в течение 7–8 дней. 10 % амлодипина и 60 % метаболитов амлодипина выводится с мочой.

Валсартан

Абсорбция. После перорального применения только валсартана его максимальные концентрации достигаются через 2–4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23 %. Прием пищи снижает экспозицию валсартана приблизительно на 40 % (как определено по AUC), а максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) – примерно на 50 %, хотя приблизительно через 8 ч после применения концентрация валсартана является сходной в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое уменьшение показателя 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, что указывает на то, что валсартан не экстенсивно распределяется в тканях. Валсартан активно связывается с белками сыворотки крови (94–97 %), главным образом с альбуминами сыворотки крови.

Биотрансформация. Валсартан не трансформируется в значительной мере, поскольку лишь примерно 20 % дозы выводится в виде метаболитов. Гидроксиметаболит был идентифицирован в плазме крови в низких концентрациях (менее 10 % от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

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

Гидрохлортиазид

Абсорбция. Абсорбция гидрохлортиазида после перорального применения происходит быстро (T_{max} – около 2 часов). Повышение средней AUC является линейным и пропорциональным дозе при применении в терапевтическом диапазоне доз. Не наблюдалось изменений в кинетике гидрохлортиазида при повторном применении, а кумуляция была минимальной при приеме 1 раз в сутки. При одновременном приеме с пищей отмечалось как повышение, так и снижение системной доступности гидрохлортиазида по сравнению с приемом натощак. Выраженность этих эффектов незначительна и имеет небольшую клиническую значимость. Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида составляет 60–80 % после перорального применения.

Распределение. Видимый объем распределения составляет 4–8 л/кг. Гидрохлортиазид в циркулирующей крови связывается с белками плазмы крови (40–70 %), главным образом с альбуминами сыворотки крови. Гидрохлортиазид также накапливается в эритроцитах в количестве, которое в 1,8 раза превышает уровни в плазме крови.

Биотрансформация. Гидрохлортиазид выводится в неизмененном виде.

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

Отдельные группы пациентов

Дети (в возрасте до 18 лет)

Нет данных относительно фармакокинетики у детей.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Время достижения C_{\max} амлодипина сходно у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, вызывая увеличение площади под кривой (AUC) и периода полувыведения. Средний системный показатель AUC валсартана выше на 70 % у пациентов пожилого возраста, чем у молодых пациентов, поэтому повышают дозу таким пациентам с осторожностью.

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

Некоторые данные указывают на то, что системный клиренс гидрохлортиазида снижен как у здоровых лиц пожилого возраста, так и у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами.

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

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению показателя AUC приблизительно на 40–60 %. У пациентов с хроническими заболеваниями легкой и умеренной степени тяжести экспозиция (определено по показателю AUC) валсартана в среднем в 2 раза выше, чем у взрослых добровольцев.

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями печени.

Комбинация амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид не тестировалась на генотоксичность и канцерогенность, поскольку признаков взаимодействия между этими препаратами обнаружено не было. Однако амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид были протестированы каждый в отдельности относительно генотоксичности и канцерогенности – результаты отрицательные.

Клинические характеристики

Показания.

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов с артериальным давлением, адекватно контролируемым комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида, которые применяют в виде трех отдельных препаратов или в виде двух препаратов, один из которых является комбинированным.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидам, производным дигидропиридина или к любому вспомогательному веществу.
- Противопоказано беременным и женщинам, планирующим забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Нарушение функции печени, билиарный цирроз или холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²), анурия, а также пребывание на диализе.
- Сопутствующее применение антагонистов рецепторов ангиотензина (БРА), включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выводящего 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 препарата Тиара Трио с другими лекарственными препаратами не проводились. В таблице ниже представлена только информация о взаимодействии каждого отдельного действующего вещества с другими лекарственными препаратами.

Однако важно учитывать, что препарат Тиара Трио может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

<u>Одновременное применение не рекомендовано</u>		
<i>Отдельные компоненты препарата Тиара Трио</i>	<i>Известны взаимодействия с такими средствами</i>	<i>Эффекты при взаимодействии с другими лекарственными препаратами</i>
Валсартан и гидрохлортиазид	Литий	Об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности сообщалось при одновременном применении лития с иАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, в том числе валсартана или тиазидов, таких как гидрохлортиазид. Поскольку почечный клиренс лития снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться при применении препарата. 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 вещества, которые могут повышать уровни калия	Если необходимо применение лекарственного препарата, влияющего 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 такая комбинация усиливает эффект снижения кровяного давления.
<u>Одновременное применение с осторожностью</u>		
<i>Отдельные компоненты препарата Тиара Трио</i>	<i>Известны взаимодействия с такими средствами</i>	<i>Эффекты при взаимодействии с другими лекарственными препаратами</i>

Амлодипин	<p>Ингибиторы СYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)</p> <p>Индукторы СYP3A4 (противосудорожные препараты [такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, зверобой)</p>	<p>Исследования с участием пациентов пожилого возраста показали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, возможно, при участии СYP3A4 (концентрация в плазме крови возрастает примерно на 50 %, и эффект амлодипина усиливается). Нельзя исключить того, что более мощные ингибиторы СYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови более выражено, чем дилтиазем.</p> <p>Одновременное применение может приводить к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Показано проводить клинический мониторинг и коррекцию дозы амлодипина во время лечения индуктором и после его отмены, если необходимо.</p>
	Симвастатин	<p>Применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с применением только симвастатина.</p> <p>Рекомендовано снижать суточную дозу симвастатина до 20 мг пациентам, которые применяют амлодипин.</p>
	Датролен (инфузии)	<p>У животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.</p>
Валсартан и гидрохлортиазид	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (>3 г/сутки) и неселективные НПВП	<p>НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлортиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение препарата Тиара Трио и НПВП может приводить к ухудшению почечной функции и повышению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также обеспечивать соответствующую гидратацию пациента.</p>

Гидрохлортиазид	Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир) Алкоголь, анестетики и седативные препараты	Результаты исследований <i>in vitro</i> на ткани печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного эфлюксного переносчика MRP2. Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана. Может наблюдаться потенцирование ортостатической гипотензии.
	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, повышают риск развития побочных реакций, вызванных амантадином.
	Антихолинергические препараты (такие как атропин, бипериден)	Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например атропин, бипериден), очевидно вследствие снижения желудочно–кишечной перистальтики и скорости опорожнения желудка.
	Антидиабетические препараты (например инсулин и пероральные антидиабетические средства) Метформин	Может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральных гипогликемических средств. Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлортиазида.
	Бета-блокаторы и diazoxid	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с бета-блокаторами повышает риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут усиливать гипергликемический эффект diazоксида.
	Карбамазепин	У пациентов, которые получают гидрохлортиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Поэтому таких пациентов следует предупредить о возможности гипонатриемических реакций, а также наблюдать за их состоянием.
	Холестирамин и смолы холестиопола	Абсорбцию тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазида, снижает холестирамин и другие анионообменные смолы.
	Циклоспорин	Одновременное лечение с циклоспорином усиливает риск гиперурикемии и осложнений подагрического типа.
	Цитотоксические препараты (например циклофосфамид, метотрексат)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивный эффект.

	Гликозиды наперстянки Йодсодержащие контрастные средства	Тиазидиндуцированная гипокалиемия или гипомagneмия могут возникнуть как нежелательные эффекты, способствующие развитию дигиталисиндуцированной сердечной аритмии. В случае диуретикиндуцированной дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию.
	Лекарственные препараты, влияющие на уровни калия (калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты)	Гипокалиемический эффект гидрохлортиазида могут усиливать калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, адренкортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G и производные салициловой кислоты. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин /валсартан/гидрохлортиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.
	Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)	Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических лекарственных препаратов, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, повышается частота возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.
	Метилдопа	Есть данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.
	Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, потенцируют действие производных кураре.
	Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)	Эффект прессорных аминов может быть ослаблен.
	Витамин D и соли кальция	Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с витамином D или солями кальция может повышать уровень кальция в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с БРА, иАПФ или алискиреном. Одновременное применение БРА, включая валсартан, или иАПФ с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Особенности применения.

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не исследовалась.

Пациенты с дефицитом натрия и дегидратацией

У пациентов с активированной системой ренин-ангиотензин (пациенты с дефицитом солей и/или дегидратацией, получающие диуретики в высоких дозах), которые применяют антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Рекомендовано корректировать такое состояние перед применением препарата Тиара Трио или внимательно наблюдать за пациентом в начале лечения.

Если при применении препарата Тиара Трио возникает выраженная артериальная гипотензия, пациенту следует придать горизонтальное положение, приподняв ему ноги и, если необходимо, внутривенно инфузионно ввести физиологический раствор. Лечение можно продолжать после стабилизации артериального давления.

Изменения уровней электролитов сыворотки крови

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Необходимо периодически проверять уровни электролитов сыворотки крови, чтобы выявить возможный электролитный дисбаланс.

Определение уровней 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 другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (например с гепарином), не рекомендовано. При необходимости следует контролировать уровень калия.

Гидрохлортиазид

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

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлортиазид, связано с развитием гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может приводить к гипомагниемии. При применении тиазидных диуретиков снижается экскреция кальция, что может приводить к гиперкальциемии.

У всех пациентов, которые получают тиазидные диуретики, необходимо проводить периодический мониторинг уровня электролитов, особенно калия, натрия и магния.

Нарушение функции почек

Нет необходимости в корректировке дозы препарата Тиара Трио для пациентов с нарушением функции почек от легкой до умеренной степени тяжести (СКФ >30 мл/мин/1,73 м²). При применении препарата Тиара Трио рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с нарушением функции почек.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с алискиреном противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Стеноз почечной артерии

Препарат Тиара Трио нужно применять с осторожностью при лечении гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

Трансплантация почки

Нет опыта относительно безопасности применения препарата Тиара Трио пациентам, которым недавно была проведена трансплантация почки.

Нарушение функции печени

Валсартан главным образом выводится в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется, а показатель AUC (концентрация в плазме – время) выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации относительно дозировки не установлены. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней тяжести, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг. По этой причине препарат Тиара Трио не показан для таких 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 наблюдались у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Применение препарата следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке; повторное применение не рекомендуется.

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

Вследствие угнетения ренин–ангиотензин–альдостероновой системы у пациентов с повышенной чувствительностью могут ожидать изменения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами ангиотензиновых рецепторов приводит к олигурии и/или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось в отношении валсартана.

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно в максимальной дозе – 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные относительно применения препарата в этой группе пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, с особой осторожностью назначают препарат пациентам со стенозом аортального и митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентов с первичным гиперальдостеронизмом не следует лечить антагонистом ангиотензина II валсартаном, поскольку у них не активирована система ренин–ангиотензин. Поэтому препарат Тиара Трио не рекомендуется для этой группы пациентов.

Системная красная волчанка

Сообщалось, что тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, обостряют течение системной красной волчанки.

Другие нарушения метаболизма

Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств пациентам с сахарным диабетом.

Поскольку препарат Тиара Трио содержит гидрохлортиазид, он противопоказан при системной гиперурикемии. Гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови вследствие снижения клиренса мочевой кислоты и может вызвать обострение гиперурикемии, а также внезапную подагру у чувствительных пациентов.

Тиазиды могут ослаблять экскрецию кальция с мочой и вызывать периодическое незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов функции паращитовидной железы.

Фоточувствительность

О случаях реакций фоточувствительности сообщалось при применении тиазидных диуретиков. Если реакции фоточувствительности возникают в течение приема препарата Тиара Трио, рекомендуется прекратить лечение. Если восстановление применения диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового облучения.

Закротоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, сульфонамид были ассоциированы с аллергической реакцией, которая привела к острой транзиторной миопии и закрытоугольной глаукоме. Симптомы включали резкое снижение остроты зрения или боль в глазах, которые обычно появлялись в первые часы или в первую неделю после начала лечения. Нелеченая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

В первую очередь необходимо как можно скорее прекратить применение гидрохлортиазида. В случае, когда 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 предостережения

С осторожностью назначают препарат пациентам, у которых наблюдалась гиперчувствительность к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлортиазиду более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендовано с осторожностью назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы препарата Тиара Трио 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные относительно применения препарата пациентам этой группы ограничены. У этих пациентов нужно контролировать артериальное давление.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими агентами, действующими как РААС, увеличивает частоту возникновения гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек по сравнению с монотерапией. Необходимо наблюдать за кровяным давлением, функцией почек и уровнем электролитов у пациентов, принимающих препарат Тиара Трио и другие агенты, действующие как РААС.

Необходимо с осторожностью применять антагонисты рецепторов ангиотензина, включая валсартан, с другими агентами, блокирующие РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Амлодипин

Исследования в отношении безопасности амлодипина при беременности не проводились. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность наблюдалась при применении высоких доз. Применение во время беременности рекомендуется только если отсутствует более безопасное альтернативное лекарственное средство и если само заболевание несет больший риск для матери и эмбриона.

Валсартан

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

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида в период беременности, особенно в I триместре, ограничен. Данных, полученных во время исследований на животных, недостаточно.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Фармакологический механизм действия гидрохлортиазида дает основания утверждать, что применение этого препарата в период II и III триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать возникновение фетальных и неонатальных реакций, таких как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения, а также может ассоциироваться с другими побочными реакциями, которые наблюдаются у взрослых.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Нет опыта применения препарата Тиара Трио беременным женщинам. Имеющиеся данные относительно компонентов препарата дают возможность утверждать, что применение препарата Тиара Трио противопоказано.

Период кормления грудью

Нет информации о применении валсартана и/или амлодипина в период кормления грудью.

Гидрохлортиазид проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Тиара Трио противопоказано в течение периода кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.
У пациентов, применяющих препарат Тиара Трио, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении автотранспортом и работе с потенциально опасными механизмами.

Амлодипин может слабо или умеренно влиять на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Если пациенты при применении амлодипина испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

Способ применения и дозы.

Способ применения

Препарат Тиара 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 препарата Тиара Трио – 1 таблетка в сутки, желательно утром.

Перед переходом на применение препарата Тиара Трио состояние пациента должно быть контролируемым неизменными дозами монопрепаратов, которые принимают одновременно. Доза препарата Тиара Трио должна соответствовать дозам отдельных компонентов комбинации, применяемых на момент смены препарата.

Максимальная рекомендованная доза препарата Тиара Трио – 10 мг/25 мг/320 мг.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Поскольку в состав препарата входит гидрохлортиазид, препарат Тиара Трио противопоказан пациентам с анурией и тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Одновременное применение препарата Тиара Трио с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м²).

Нет необходимости в коррекции дозы пациентам с нарушениями функции почек от легкой до умеренной степени тяжести.

Сахарный диабет

Сопутствующее применение препарата Тиара Трио с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени

Поскольку в состав препарата входят гидрохлортиазид и валсартан, препарат Тиара Трио противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести, не сопровождающимися холестаазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, поэтому препарат Тиара Трио не показан для этой группы пациентов.

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендации по дозировке амлодипина не установлены.

Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий

Опыт применения препарата Тиара Трио, особенно в максимальных дозах, пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий ограничен. Рекомендовано с осторожностью применять препарат пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно максимальную дозу препарата Тиара Трио 10 мг/25 мг/320 мг.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Рекомендовано с осторожностью назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы препарата Тиара Трио 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные относительно применения препарата в этой группе пациентов ограничены. У таких пациентов нужно контролировать артериальное давление.

Педиатрические популяции

Нет соответствующих данных о применении препарата Тиара Трио в педиатрических популяциях (пациентам в возрасте до 18 лет) по показанию артериальная гипертензия.

Дети.

Безопасность и эффективность применения детям не установлена, поэтому препарат не назначают пациентам этой возрастной группы.

Передозировка.

Симптомы

Нет данных о передозировке препарата Тиара Трио. Основным возможным симптомом передозировки – выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может приводить к выраженной вазодилатации периферических сосудов и рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциально пролонгированной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

Лечение

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Клинически выраженная артериальная гипотензия при передозировке препарата Тиара Трио требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг функций сердца и дыхательной системы, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Пациенту следует пребывать в положении лежа с приподнятыми нижними конечностями. Сосудосуживающие препараты могут быть уместными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Внутривенное 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 промывания желудка. При применении активированного угля здоровым добровольцам сразу или через 2 часа после приема амлодипина абсорбция амлодипина выражено снижалась.

Маловероятно, что амлодипин выводится при гемодиализе.

Валсартан

Маловероятно, что валсартан выводится при гемодиализе.

Гидрохлортиазид

Передозировка гидрохлортиазидом сопровождается дефицитом электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией) и гиповолемией вследствие чрезмерного диуреза. Наиболее частыми симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к спазмам мышц и/или обострению аритмии, связанной с одновременным применением гликозидов наперстянки или некоторых антиаритмических лекарственных препаратов.

Доля гидрохлортиазида, которая выводится при проведении гемодиализа, не установлена.

Побочные реакции.

Побочные реакции представлены относительно комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид и отдельно в отношении амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, угнетение костного мозга, снижение уровней гемоглобина и гематокрита, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны метаболизма и питания: анорексия, гиперкальциемия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперхлоремический алкалоз, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, усиление метаболических признаков диабета.

Со стороны психики: депрессия, бессонница или нарушение сна, изменения настроения, смущение.

Со стороны нервной системы: нарушение координации, головокружение, головокружение постуральное, головокружение при напряжении, дисгевзия, экстрапирамидный синдром, головная боль, гипертония, летаргия, парестезия, периферическая нейропатия, сонливость, синкопе, тремор.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, расстройства зрения, острая закрытоугольная глаукома.

Со стороны органов слуха: звон в ушах, вертиго.

Со стороны сердца: пальпитация, тахикардия, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Со стороны сосудистой системы: приливы крови, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, постуральное головокружение, головокружение, вызванное физической нагрузкой, флебит, тромбофлебит, васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, диспноэ, респираторный дистресс, отек легких, пневмонит, ринит, раздражение горла.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота, неприятный запах при дыхании, изменение частоты дефекации, запор, рвота, снижение аппетита, диарея, сухость во рту, диспепсия, гиперплазия десен, тошнота, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гепатит, внутripеченочный холеста́з, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки, мультиформная эритема, экзантема, гипергидроз, реакции фоточувствительности, зуд, пурпура, сыпь, изменение цвета кожи, крапивница, некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке,

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия, боль в спине, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях, отек щиколотки.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: повышение уровня креатинина в сыворотке крови, нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия, почечная дисфункция, острая почечная недостаточность, почечная недостаточность и нарушение функции почек.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция, гинекомастия, импотенция.

Общие нарушения: абазия, нарушения походки, астения, дискомфорт, недомогание, слабость, некардиальная боль в грудной клетке, отеки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение уровня липидов, повышение уровня азота мочевины, повышение уровня мочевой кислоты в крови, глюкозурия, снижение уровня калия в сыворотке крови, повышение уровня калия в сыворотке крови, увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2, по 4 или по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.