

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.04.2016 № 320
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15069/01/01
UA/15070/01/01

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 C09D X01.

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 тiazидних 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 Na⁺Cl⁻, 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 аналогічні 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 плазмовий 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 канальцях. 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 плазмового 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 холестаз.
- Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²), анурія, 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 Тріо® 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 Тріо® може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

<u>Одночасне застосування не рекомендоване</u>		
<i>Окремі компоненти препарату Тіара Тріо®</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, замінники 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 Тріо®</i>	<i>Відомі взаємодії з такими засобами</i>	<i>Ефекти при взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>
Амлодипін	Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол,	Дослідження за участі пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує

	ітраконазол, ритонавір)	метаболізм амлодипіну, можливо, за участі CYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 %, і ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити того, що більш потужні інгібітори CYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну у плазмі крові більш виражено, ніж дилтіазем.
	Індуктори CYP3A4 (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	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 гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування препарату Тіара Тріо® 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.
	Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного	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

	переносника (ритонавір)	ефлюксного переносника (ритонавір) можуть збільшувати системну експозицію валсартану.
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	Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлортіазиду.
	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)	Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їхній мієлосупресивний ефект.
	Глікозиди наперстянки	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.

Супутне застосування БРА, включаючи валсартан, або іАПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функцій нирок (ШКФ < 60 мл/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 Тріо® або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні препарату Тіара Тріо® 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

Однчасне 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 гіпомagneмії. 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 Тріо® для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ >30 мл/хв/1,73м²). При застосуванні препарату Тіара Тріо® 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 мл/хв/1,73 м²).

Стеноз ниркової артерії

Препарат Тіара Тріо® потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з однобічним 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 Тріо® пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки

Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується, а показник AUC (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 холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини препарат Тіара Тріо® 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 Тріо® 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 Тріо® 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 Тріо®, 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 ймовірне 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 Тріо® 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 Тріо® 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 Тріо® вагітним жінкам. Наявні дані стосовно компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування препарату Тіара Тріо® 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 Тріо® протипоказано протягом періоду годування груддю.

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

У пацієнтів, що застосовують препарат Тіара Тріо®, 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 відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їхня реакція може порушуватися.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Препарат Тіара Тріо® 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 Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування препарату Тіара Тріо® стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза препарату Тіара Тріо® повинна відповідати дозам окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 10 мг/25 мг/320 мг.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

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

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

Порушення функції печінки

Оскільки до складу препарату входять гідрохлортіазид і валсартан, препарат Тіара Тріо® протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, які не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому препарат Тіара Тріо® 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 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 препарату Тіара Тріо[®] 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 Тріо[®] – 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 Тріо[®] 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 Тріо[®]. 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 Тріо[®] 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 холестаз, 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, ексфоліативний 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.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

