ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Tiapa Tpio®

(Tiara Trio)

Склад: amlodipine, hydrochlorothiazide, valsartan;

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. Блокатори рецепторів ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін і гідрохлортіазид. Код АТХ С09D Х01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

До складу лікарського засобу 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 рецепторів ангіотензину II (АРА II), а гідрохлортіазид – до класу тіазидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів характеризується взаємодоповнювальною антигіпертензивною дією.

Амлодипін

Амлодипін, що входить до складу лікарського засобу 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 (ШКФ) та ефективного ниркового плазмотоку без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

Валсартан

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним АРА II. Валсартан діє селективно на підтип AT_1 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 лікарського засобу. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається, зазвичай протягом 2–4 тижнів.

Гідрохлортіазид

Місцем дії тіазидних діуретиків є переважно дистальні звивисті канальці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок наявні високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тіазидних діуретиків та інгібіції транспортування NaCl у дистальні звивисті канальці. Механізм дії тіазидів полягає в 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 приблизно в однаковій мірі та опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію із сечею, а також зниженням рівня калію у сироватці крові.

Немеланомний рак шкіри:

На підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлортіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Є дані, що одне дослідження включало популяцію, яка складалася із 71 533 випадків базальноклітинної карциноми і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми, у контрольній групі з 1 430 833 і 172 462 випадків відповідно. Застосування високих доз гідрохлортіазиду (сумарна доза ≥ 50 000 мг) характеризувалося таким скоригованим ставленням шансів: 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) для базальноклітинної карциноми і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для плоскоклітинної карциноми. При базальноклітинній і плоскоклітинній карциномі спостерігалася виражена кумулятивна залежність доза-ефект. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи плоскоклітинної карциноми і впливом гідрохлортіазиду: 633 випадки раку губи відповідали 63 067 випадків у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Кумулятивна залежність доза-ефект була продемонстрована за допомогою скоригованих відносин шансів, яке становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6). Показник збільшувався до 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз гідрохлортіазиду (~ 25000 мг) і до 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлортіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Після перорального застосування лікарського засобу, який містить амлодипін/ валсартан/гідрохлортіазид дорослими добровольцями максимальні концентрації амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду у плазмі крові (C_{max}) досягалися протягом 6–8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду при застосуванні лікарського засобу були аналогічні показникам, що спостерігалися при застосуванні його компонентів як окремих лікарських засобів.

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 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження амлодипіну *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % лікарського засобу, 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 %. Вживання їжі знижує експозицію валсартану приблизно на 40 % (як визначено за площею під фармакокінетичною кривою «концентрація – час» (AUC), а C_{max} – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому лікарського засобу натще і після їди. Однак таке зменшення показника AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Розподіл. Об’єм розподілу валсартану у рівноважному стані після 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 приблизно 2 л/годину, 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 спостерігалося 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 та 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 (віком 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 AUC та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодих пацієнтів, тому підвищують дозу таким пацієнтам з обережністю.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з більш молодими 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 більш молодими здоровими добровольцями.

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

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок суттєво не впливають на фармакокінетику амлодипіну. Для лікарського засобу, нирковий кліренс якого становить лише 30 % від загального плазмового кліренсу, не спостерігалося взаємозв’язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану. Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати лікарський засіб у звичайній початковій дозі.

Порушення функції печінки

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

З обережністю слід призначати лікарський засіб пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид не тестувалася на генотоксичність та канцерогенність, оскільки ознак взаємодії між цими лікарськими засобами 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 лікарських засобів або у вигляді двох лікарських засобів, один з яких є комбінованим.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

· II та III триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаз.

· Тяжкі порушення функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2), анурія, а також перебування на діалізі.

· Одночасне застосування Тіара Тріо® з аліскірен-вмісними засобами у пацієнтів з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

· 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 лікарського засобу Тіара Тріо® з іншими лікарськими засобами не проводились. Далі представлена лише інформація про взаємодію кожної окремої діючої речовини з іншими лікарськими засобами.

Однак важливо враховувати, що лікарський засіб Тіара Тріо® може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Одночасне застосування не рекомендоване

Взаємодії, пов'язані як з валсартаном, так і з гідрохлоротіазидом

Літій.

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність повідомлялося під час сумісного застосування літію з інгібіторами АПФ, АРА II, у тому числі валсартану або тіазидів, таких як гідрохлортіазид.

Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, ймовірно, може збільшуватися із застосуванням лікарського засобу. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові під час сумісного застосування лікарських засобів.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, що містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівень калію.

Якщо необхідно застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Грейпфрут чи грейпфрутовий сік.

Застосування амлодипіну з грейпфрутом чи грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів така комбінація посилює ефект зниження артеріального тиску.

Одночасне застосування потребує обережності

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Інгібітори CYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір).

Дослідження за участі пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує 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.

Одночасне застосування амлодипіну зі сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) можуть призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічні прояви цих фармакокінетичних змін можуть бути більш виражені у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.

Індуктори CYP3A4 (протисудомні лікарські засоби (такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій).

Немає даних про вплив індукторів CYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою) може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг і коригувати дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни.

Амлодипін слід з обережністю застосовувати разом з індукторами CYP3A4.

Симвастатин.

Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із 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.

Взаємодії, пов'язані як з валсартаном, так і з гідрохлортіазидом

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ–2, ацетилсаліцилову кислоту (>3 г/добу) і неселективні НПЗЗ.

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як АРА II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування лікарського засобу Тіара Тріо® і НПЗЗ може призводити до порушення функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг функції нирок на початку лікування, а також забезпечувати відповідну гідратацію пацієнта.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір).

Результати досліджень *in vitro* 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.

Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

Алкоголь, анестетики і седативні лікарські засоби.

Одночасне введення тіазидних діуретиків із речовинами, які також мають ефект зниження артеріального тиску (наприклад, із такими, що знижують симпатичну активність центральної нервової системи або пряму вазодилатацію), може посилити ортостатичну гіпотензію.

Амантадин.

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, підвищують ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

Антихолінергічні лікарські засоби та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка.

Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні лікарські засоби (наприклад, атропін, біперіден), очевидно, внаслідок зниження шлунково-кишкової

перистальтики та швидкості випорожнення шлунка.

І навпаки, передбачається, що прокінетичні речовини, такі як цизаприд, можуть знизити біодоступність тіазидних діуретиків.

Антидіабетичні лікарські засоби (наприклад, інсулін і пероральні антидіабетичні засоби).

Тіазиди можуть змінювати толерантність до глюкози. Може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних гіпоглікемічних засобів.

Метформін.

Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки є ризик розвитку лактоацидозу, індукованого функціональною нирковою недостатністю, що пов’язана із застосуванням гідрохлортіазиду.

β-блокатори і діазоксид.

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з β-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 їхнім станом.

Циклоспорин.

Одночасне лікування циклоспорином посилює ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.

Цитотоксичні лікарські засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних лікарських засобів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їхній мієлосупресивний ефект.

Глікозиди наперстянки.

Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що спричиняють розвиток серцевої аритмії, індукованої дигіталісом.

Йодовмісні контрастні засоби.

У разі спричиненої діуретиком дегідратації є підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах лікарських засобів, що містять йод. Перед

застосуванням слід провести регідратацію.

Іонообмінні смоли.

Абсорбцію тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, знижує холестирамін або колестиполом. Це може призвести до субтерапевтичних ефектів тіазидних діуретиків. Однак необхідно змістити прийом гідрохлортіазиду та смоли таким чином, щоб гідрохлоротіазид приймати не менше ніж за 4 години до, або через 4–6 годин після застосування смол, що потенційно мінімізує їхню взаємодію.

Лікарські засоби, що впливають на рівень калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, адренокортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти) та антиаритмічні засоби.

Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні засоби, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти та антиаритмічні засоби. Якщо такі лікарські засоби призначають із комбінацією амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію.

Гіпонатріємічний ефект діуретиків при одночасному застосуванні можуть посилювати антидепресанти, антипсихотичні та антиепілептичні лікарські засоби тощо. Необхідна обережність при тривалому застосуванні цих лікарських засобів.

Лікарські засоби, які можуть викликати torsades de pointes.

Зважаючи на ризик гіпокаліємії, гідрохлортіазид слід з обережністю застосовувати із лікарськими засобами, які можуть викликати *torsades de pointes*, зокрема з антиаритмічними лікарськими засобами класу Ia та класу III, а також із деякими антипсихотичними лікарськими засобами.

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол).

Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських засобів, 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.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби.

Тіазиди потенціюють антигіпертензивну дію інших антигіпертензивних лікарських засобів (таких як гуанетидин, метилдопа, β-блокатори, судинорозширювальні засоби, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, інгібітори блокаторів рецепторів ангіотензину II та прямих інгібіторів реніну).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін).

Гідрохлортіазид може зменшувати реакцію на пресорні аміни, такі як норадреналін. Клінічне значення цього ефекту невизначене та недостатнє для припинення їх застосування.

Вітамін D і солі кальцію.

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може підвищувати рівень кальцію у сироватці крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може призвести до гіперкальціємії у схильних до цього пацієнтів (наприклад, гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення або вітамін-D-опосередковані стани) через збільшення канальцевої реабсорбції кальцію.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном.

Клінічні дані продемонстрували, що подвійна блокада РААС за допомогою супутнього застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену пов’язана із підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з монотерапією речовиною, що впливає на РААС.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

Пацієнти з дефіцитом натрію та дегідратацією

Надмірна гіпотензія, включаючи ортостатичну гіпотензію, спостерігалася у 1,7 % пацієнтів, які отримували максимальну дозу Тіара Тріо® (10 мг/320 мг/25 мг), порівняно з 1,8 % пацієнтів, які отримували валсартан/гідрохлоротіазид (320 мг/25 мг), 0,4 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан (10 мг/320 мг), та 0,2 % пацієнтів, які отримували гідрохлортіазид/амлодипін (25 мг/10 мг), у контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із помірною або тяжкою неускладненою гіпертензією.

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

Якщо при застосуванні лікарського засобу Тіара Тріо® виникає виражена артеріальна

гіпотензія, пацієнта слід покласти в горизонтальне положення, з припіднятими ногами, і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

Зміни рівнів електролітів сироватки крові

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид.

За даними проведених клінічних досліджень, протидіючий ефект валсартану 320 мг та гідрохлортіазиду 25 мг на рівень калію в сироватці крові приблизно врівноважує один одного у багатьох хворих. В інших пацієнтів один або інший ефект може бути домінуючим.

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

Періодичне визначення рівня 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, застосування інших лікарських засобів та електролітний дисбаланс в анамнезі.

Валсартан.

Одночасне застосування з калійвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими лікарськими засобами, що можуть підвищувати рівень калію (наприклад, із гепарином), не рекомендоване. За необхідності слід контролювати рівень калію.

Гідрохлортіазид.

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

Застосування лікарського засобу слід починати тільки після корекції гіпокаліємії та будь-якої співіснуючої гіпомагніємії. Тіазидні діуретики можуть призвести до появи гіпокаліємії або загострення наявної гіпокаліємії. Тіазидні діуретики слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, що включають втрату калію, наприклад, солевтратна нефропатія та преренальне (кардіогенне) порушення функції нирок. Якщо гіпокаліємія розвивається під час терапії гідрохлортіазидом, застосування лікарського засобу слід припинити до стабільної корекції калієвого балансу.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлортіазид, пов’язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу або із загостренням наявної гіпонатріємії. Спостерігається гіпонатріємія, що супроводжується неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія). Лікування гідрохлортіазидом слід починати лише після корекції наявної гіпонатріємії. У разі розвитку тяжкої або швидкої гіпонатріємії під час терапії лікарським засобом його прийом слід припинити до нормалізації натріємії.

Тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призвести до гіперкальціємії.

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

Порушення функції нирок

Тіазидні діуретики можуть прискорити азотемію у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок.

Немає необхідності у коригуванні дози лікарського засобу Тіара Тріо® для пацієнтів із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості (ШКФ > 30 мл/хв/1,73м^2). При застосуванні лікарського засобу Тіара Тріо® рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти у сироватці крові пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном протипоказано пацієнтам із порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, анурією або пацієнтам, які знаходяться на діалізі.

Стеноз ниркової артерії

Лікарський засіб Тіара Тріо® потрібно з обережністю застосовувати для лікування гіпертензії у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові може збільшуватись.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо безпеки застосування лікарського засобу 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 вищий у пацієнтів із порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозування не встановлені. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини лікарський засіб 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 застосуванні інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування лікарського засобу слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке, повторне застосування не рекомендоване.

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

Внаслідок пригнічення РААС у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися зміни функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, в яких функція нирок може залежати від активності РААС, лікування інгібіторами АПФ та 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. Оцінка хворих із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функцій нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну (PRAISE-2) у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою, незважаючи на незначну різницю у появі чи погіршенні серцевої недостатності порівняно з такою при застосуванні плацебо.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летального наслідку.

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

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Вагітність

Лікування АРА II не слід починати під час вагітності. Якщо продовження терапії АРА II є необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на лікування альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. У разі настання вагітності лікування АРА II потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, почати альтернативну терапію.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати АРА II валсартаном, оскільки у них не активована система ренін-ангіотензин. Тому лікарський засіб 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 рівень холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки лікарський засіб Тіара Тріо® містить гідрохлортіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлортіазид може підвищувати рівень 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 зі сечею і спричиняти періодичне незначне підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо під час лікування розвивається гіперкальціємія. Під час лікування тіазидами періодично слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові. 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 лікарського засобу Тіара Тріо®, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Гідрохлортіазид, сульфонамід або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт із дефектом зорового поля, гострої транзиторної міопії та закритокутової глаукоми. Симптоми включали раптове зниження гостроти зору або біль в очах, які зазвичай з’являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Нелікована закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

Насамперед 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 лікарський засіб пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших АРА II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлортіазиду більш ймовірне у пацієнтів з алергією та астмою.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

Подвійна блокада РААС

Є докази того, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену підвищує ризик

гіпотензії, може призводити до підвищення випадків гіпотензії, гіперкаліємії та порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену не рекомендується.

Якщо подвійна блокада потрібна, то її слід проводити під ретельним наглядом фахівця і при постійному контролі функцій нирок, рівня електролітів і артеріального тиску. Супутнє застосування інгібіторів АПФ і АРА II не рекомендується пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Немеланомний рак шкіри

У двох епідеміологічних дослідженнях на базі Данського Національного Реєстру Раку, було відмічене можливе підвищення ризику немеланомного раку шкіри (базальноклітинної і плоскоклітинної карциноми), пов'язаного зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлортіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може бути причиною розвитку немеланомного раку шкіри.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик немеланомного раку шкіри та необхідність регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячних і ультрафіолетових променів, у разі впливу слід порадити пацієнтам відповідний захист, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно вивчити, потенційно включаючи гістологічні дослідження біопсій. Застосування гідрохлортіазиду також має бути переглянуте у пацієнтів, які хворіли на немеланомний рак шкіри (див. також розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлортіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Важлива інформація про допоміжні речовини.

Цей лікарський засіб містить сполуки натрію, тому пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію, слід бути обережними під час застосування даного лікарського засобу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Амлодипін

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

Валсартан

Застосування АРА II не рекомендується протягом I триместру вагітності. Застосування АРА II протипоказано в II та III триместрах вагітності.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не були переконливими; однак невелике збільшення ризику не виключається. Поки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування АРА II, подібні ризики можуть існувати і для цього класу лікарських засобів. Якщо триваюча терапія АРА II не вважається необхідною у пацієнтів які планують вагітність, слід змінити на альтернативні антигіпертензивні методи лікування, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності.

Якщо під час лікування АРА II підтверджується вагітність, слід негайно припинити лікування АРА II і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Відомо, що вплив терапії АРА II у II та III триместрах вагітності викликає фетотоксичність людини (зниження ниркової функції, олігогідрамніоз, затримка осифікації черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо АРА II застосовувалися з II триместру вагітності, рекомендується ультразвукова діагностика функції нирок та черепа плоду. У немовлят, матері яких приймали АРА II, слід ретельно спостерігати за гіпотонією.

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 лікарського засобу в 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 лікарського засобу Тіара Тріо® вагітним жінкам. Наявні дані щодо компонентів лікарського засобу дають можливість стверджувати, що застосування лікарського засобу Тіара Тріо® не рекомендується в I триместрі та протипоказано в II та III триместрах вагітності.

Період годування груддю

Амлодипін виділяється у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям,

оцінювалася з міжквартильним діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Інформація щодо застосуванння валсартану під час годування груддю відсутня. Гідрохлоротіазид виявляється у грудному молоці у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, що викликають сильний діурез, можуть перешкоджати виробленню грудного молока.

Застосування лікарського засобу Тіара Тріо® під час годування груддю не рекомендується. Якщо під час годування груддю необхідне застосування Тіара Тріо®, слід дотримуватись якомога нижчих дози. Під час годування груддю рекомендується альтернативні антигіпертензивні методи лікування з більш встановленими профілями безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

Фертильність

Клінічних досліджень, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу Тіара Тріо®, щодо фертильності немає.

Валсартан

Валсартан не мав жодного шкідливого впливу на репродуктивну функцію самців або самок щурів при пероральних дозах до 200 мг/кг/добу. Ця доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану в мг/м^2 (розрахунки передбачають пероральну дозу 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

Амлодипін

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

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

У пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Тіара Тріо®, може виникати запаморочення чи відчуття слабкості після прийому лікарського засобу, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

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

Дозування

Рекомендована доза лікарського засобу Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

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

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

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

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

Супутнє застосування лікарського засобу Тіара Тріо® з аліскіреном протипоказане пацієнтам із порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мг/хв/1,73 м^2).

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

Цукровий діабет

Супутнє застосування лікарського засобу Тіара Тріо® з аліскіреном протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом.

Порушення функції печінки

Оскільки до складу лікарського засобу входять гідрохлортіазид і валсартан, лікарський засіб Тіара Тріо® протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, які не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому лікарський засіб Тіара Тріо® не показаний для цієї групи пацієнтів.

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені. При переведенні пацієнтів із гіпертонічною хворобою з порушеннями функції печінки на Тіара Тріо® потрібно застосовувати найнижчу прийнятну дозу амлодипіну.

Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій

Досвід застосування лікарського засобу Тіара Тріо®, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із серцевою недостатністю та

захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу лікарського засобу Тіара Тріо® 10 мг/25 мг/320 мг.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

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

При переведенні пацієнтів літнього віку на Тіара Тріо® потрібно застосовувати найнижчу прийнятну дозу амлодипіну.

Педіатричні популяції

Немає відповідних даних про застосування лікарського засобу Тіара Тріо® у педіатричних популяціях (пацієнтам віком до 18 років) із показанням артеріальна гіпертензія.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дітям не встановлені, тому лікарський засіб не застосовують пацієнтам цієї вікової групи.

Передозування.

Симптоми

Немає даних про передозування лікарського засобу 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 із летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування

Амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні лікарського засобу 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 лікарські засоби можуть бути доцільними для відновлення тонусу 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 лікарського засобу 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 засобів.

Частка гідрохлортіазиду, яка виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлена.

Побічні реакції.

Профіль безпеки застосування комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид, представлений далі, базується на клінічних дослідженнях та відомого профілю безпеки окремих його компонентів: амлодипіну, валсартану та гідрохлортіазиду.

Всі побічні реакції, наведені за системою класів та органів (MedDRA) та частотою, представлені щодо комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид і окремо щодо кожного компонента: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

Частота побічних реакцій, пов'язаних з комбінацією амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид:

З боку органів зору: нечасто – порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – кашель, диспное, подразнення горла.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – диспепсія; нечасто – абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота, неприємний запах при диханні, діарея, сухість у роті, нудота, блювання.

З боку нирок та сечовидільної системи: часто – полакіурія; нечасто – підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, гостра ниркова недостатність.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто – гіпокаліємія; нечасто – анорексія, гіперкальціємія, гіперліпідемія, гіперурикемія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль; нечасто – порушення координації, запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні, дисгевзія, летаргія, парестезія, периферична нейропатія, нейропатія, сонливість, синкопе.

З боку психіки: нечасто – безсоння/порушення сну.

З боку серця: нечасто – тахікардія.

З боку судин: часто – артеріальна гіпотензія; нечасто – ортостатична гіпотензія, флебіт, тромбофлебіт.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто – біль у спині, опухання суглобів, спазми м’язів, м’язова слабкість, міалгія, біль у кінцівках.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: нечасто – імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто – слабкість, набряки; нечасто – абазія, порушення ходи, астенія, дискомфорт, нездужання, некардіальний біль у грудній клітці.

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня азоту сечовини, підвищення рівня сечової кислоти у крові, зниження рівня калію у крові, збільшення маси тіла.

Частота побічних реакцій, пов’язаних з амлодипіном:

З боку органів зору: нечасто – порушення зору, розлади зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – дзвін у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – диспное, риніт; дуже рідко – кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота; нечасто – зміна частоти дефекації, діарея, сухість у роті, диспепсія; дуже рідко – гастрит, гіперплазія ясен, панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця, підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові (більше пов’язано з холестазом).

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – порушення сечовипускання, ніктурія, полакіурія.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже рідко – гіперглікемія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, сонливість; нечасто – дисгевзія, парестезія, синкопе, тремор, гіпоестезія; дуже рідко – гіпертензія, периферична нейропатія, нейропатія; частота невідома – екстрапірамідний синдром.

З боку психіки: нечасто – депресія, безсоння/порушення сну, зміни настрою; рідко –

зніяковілість.

З боку серця: часто – пальпітація; дуже рідко – аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда.

З боку судин: часто – припливи крові; нечасто – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія, іноді з пурпурою.

З боку імунної системи: дуже рідко – гіперчутливість.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – свербіж, висипання, пурпура, алопеція, екзантема, гіпергідроз, зміна кольору шкіри; дуже рідко – кропив'янка, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування». Фоточутливість), ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, набряк Квінке; частота невідома – некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – набряк щиколотки; нечасто – артралгія, біль у спині, спазми м'язів, міалгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: нечасто – гінекомастія, імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто – слабкість, набряки; нечасто – біль, астенія, дискомфорт, нездужання, некардіальний біль у грудній клітці.

Лабораторні показники: нечасто – збільшення/зниження маси тіла.

Частота побічних реакцій, пов'язаних з валсартаном:

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: частота невідома – підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові.

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома – підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, ниркова недостатність і порушення функції нирок.

З боку судин: частота невідома – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, іноді з пурпурою.

З боку імунної системи: частота невідома – гіперчутливість.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: частота невідома – висипання, свербіж, бульозний дерматит, ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: частота невідома – міалгія.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто – слабкість.

Лабораторні показники: частота невідома – підвищення рівня калію у крові.

Частота побічних реакцій, пов’язаних з гідрохлортіазидом:

З боку органів зору: рідко – порушення зору; частота невідома – гостра закритокутова глаукома, хоріоїдний випіт.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»),набряк легень, пневмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – зниження апетиту, нудота, блювання; рідко – запор, діарея, абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота; дуже рідко – панкреатит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: рідко – внутрішньопечінковий холестаз, жовтяниця.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – ниркова недостатність і порушення функції нирок; частота невідома – ниркова дисфункція, гостра ниркова недостатність.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – гіпокаліємія; часто – гіперурикемія, гіпомагніємія, гіпонатріємія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, погіршення метаболічних ознак діабету; дуже рідко – гіперхлоремічний алкалоз.

З боку нервової системи: рідко – запаморочення, головний біль, парестезія.

З боку психіки: рідко – депресія, безсоння/порушення сну.

З боку серця: рідко – аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь).

З боку судин: часто – ортостатична гіпотензія.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; дуже рідко – лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, недостатність кісткового мозку; частота невідома – апластична анемія.

З боку імунної системи: дуже рідко – гіперчутливість.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – висипання, кропив’янка; рідко – пурпура, реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування». Фоточутливість); дуже рідко – шкірні реакції, подібні червоному вовчаку, реактивація шкірної форми червоного вовчака, некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз; частота невідома – мультиформна еритема.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включно з кістами та поліпами): частота невідома – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна та плоскоклітина карцинома).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: частота невідома – спазми м’язів.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: часто – імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: частота невідома – пропасниця, астенія.

Лабораторні показники: дуже часто – підвищення рівня ліпідів; рідко – глюкозурія.

Опис обраних побічних реакцій.

Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлортіазидом і немеланомним раком шкіри (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 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 або 4 контурні чарункові упаковки в пачці; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1, по 2 або по 6 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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