

## **Состав**

*действующие вещества:* амлодипина бесилат в пересчете на амлодипин 10 мг гидрохлоротиазида 12,5 мг валсартана 160 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ С09D Х01.

## **Фармакодинамика**

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

### *Амлодипин*

Амлодипин, входящий в состав препарата Тиара Трио®, ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в мышцы сердца и гладкие мышцы сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина происходит путем прямого релаксационного воздействия на гладкие мышцы сосудов, что вызывает снижение резистентности периферических сосудов и артериального давления. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах связи. Сократимость сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависит от прохождения

внеклеточного кальция в клетки через специфические ионные каналы.

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

Концентрации амлодипина в плазме крови соотносятся с эффектом как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

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

### *Валсартан*

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

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

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

### *Гидрохлортиазид*

Местом действия тиазидных диуретиков является преимущественно дистальные извитые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек существуют високоспориднени рецепторы, которые являются основным центром связывания

для тиазидных диуретиков и ингибирования транспортировки NaCl в дистальные извитые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в ингибции переносчиков Na + Cl<sup>-</sup>, возможно, путем конкуренции за центры Cl<sup>-</sup>, что, в свою очередь, действует на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает выведение натрия и хлора в примерно равной степени и опосредованно, благодаря мочегонным эффекта, снижает объем плазмы с последующим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выводом калия с мочой, а также снижением уровня калия в сыворотке крови.

## **Фармакокинетика**

### *Линейность*

Амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

### *Амлодипин/валсартан /гидрохлортиазид*

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

### Амлодипин

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

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

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

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

### Валсартан

*Абсорбция.* После перорального применения только валсартана его максимальная концентрация достигается через 2-4 часа. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. Прием пищи снижает экспозицию валсартана примерно на 40% (как определено по AUC), а максимальную концентрацию в плазме крови (C<sub>max</sub>) - примерно на 50%, хотя примерно через 8 часов после применения концентрация валсартана аналогична в группах приема препарата натощак и после еды. Однако такое уменьшение показателя AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема пищи.

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

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

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

### Гидрохлортиазид

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

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

*Метаболизм.* Гидрохлортиазид выводится в неизменном виде.

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

### Отдельные группы пациентов

#### *Дети (до 18 лет)*

Нет данных о фармакокинетике у детей.

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

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

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

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

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

#### *Нарушение функции почек*

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

#### *Нарушение функции печени*

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

*С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями печени.*

Комбинация амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид не испытывалась на генотоксичность и канцерогенность, поскольку признаков взаимодействия между этими препаратами не выявлено. Однако амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид были протестированы по отдельности по генотоксичности и канцерогенности - результаты отрицательные.

## **Показания**

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

## **Противопоказания**

- Чувствительность к действующим веществам, других сульфаниламидам, производных дигидропиридина или к вспомогательному веществу;
- противопоказано беременным и женщинам, планирующим беременность (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- нарушение функции печени, билиарный цирроз или холестаза;
- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), анурия, а также пребывание на диализе;
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (БРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (ИАПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия;
- тяжелая гипотензия;
- шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выводного тракта левого желудочка (например гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени).;
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

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

Исследование взаимодействия препарата Тиара Трио® с другими лекарственными препаратами не проводилось. В таблице ниже представлена лишь информация о взаимодействии каждой отдельной действующего вещества с другими лекарственными препаратами.

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

Одновременное применение не рекомендуется

Отдельные компоненты препарата Тиара Трио®	Известны взаимодействия с такими средствами	Эффекты при взаимодействии с другими лекарственными препаратами
Валсартан и гидрохлортиазид	Литий	<p>Об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности сообщалось во время одновременного применения лития с иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, в том числе валсартана или тиазидов, таких как гидрохлортиазид.</p> <p>Поскольку почечный клиренс снижается тиазидами, риск токсичности лития, вероятно, может увеличиваться с применением препарата. В связи с этим рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови во время совместного применения препаратов.</p>
Валсартан	Калийсберегающие диуретики, добавки калия, заменители соли, содержащие калий и другие средства, которые могут повышать уровень калия	Если необходимо применение лекарственного препарата, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто проверять уровень калия в плазме крови.
Амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов такая комбинация усиливает эффект снижения кровяного давления.

Одновременное применение требует осторожности



Отдельные компоненты препарата Тиара Трио®	Известны взаимодействия с такими средствами	Эффекты при взаимодействии с другими лекарственными препаратами
Амлодипин	Ингибиторы СYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир)	Исследование с участием пациентов пожилого возраста показали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, возможно, с участием СYP3A4 (концентрация в плазме крови возрастает примерно на 50%, и эффект амлодипина усиливается). Нельзя исключить того, что более мощные ингибиторы СYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови более выражено, чем дилтиазем.
	Индукторы СYP3A4 (противосудорожные препараты [такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон], рифампицин, зверобой)	Одновременное применение может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Показано проводить клинический мониторинг и корректировать дозы амлодипина в течение лечения индуктором и после его отмены, если необходимо.
	Симвастатин	Применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с применением только симвастатина. Рекомендуется снижать дозу симвастатина до 20 мг пациентам, которые применяют амлодипин.

	Датролен (инфузии)	У животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена в. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать совместного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.
Валсартан и гидрохлортиазид	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (>3 г/сут) и неселективные НПВП	НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлортиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременное применение препарата Тиара Трио® и НПВП может приводить к ухудшению функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также обеспечивать соответствующую гидратацию пациента.
	Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир)	Результаты исследований in vitro с тканью печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного ефлюксного переносчика MRP2. Одновременное применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или ефлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.
Гідрохлортиазид	Алкоголь, анестетики и седативные препараты	Может наблюдаться потенцирование ортостатической гипотензии.

	Амантадин	Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, повышают риск развития побочных реакций, амантадина.
	Антихолинергические препараты (такие как атропин, биперидена)	Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например атропин, биперидена), очевидно вследствие снижения желудочно-кишечной перистальтики и скорости опорожнения желудка.
	Противодиабетические препараты (например инсулин и пероральные противодиабетические средства)	Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические препараты (например атропин, биперидена), очевидно вследствие снижения желудочно-кишечной перистальтики и скорости опорожнения желудка. Может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральных противодиабетических средств.
	Метформин	Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.
	Бета-блокаторы и диазоксид	Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами усиливает риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

	Карбамазепин	У пациентов, получающих гидрохлортиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Поэтому таких пациентов следует предупредить о возможности гипонатриемических реакций, а также наблюдать за их состоянием.
	Холестирамин и смолы холестипола	Абсорбцию тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлортиазид, Снижает холестирамин и другие анионообменные смолы.
	Циклоспорин	Одновременное лечение с циклоспорином усиливает риск гиперурикемии и осложнения подагрического типа.
	Цитотоксические препараты (например циклофосфамид, метотрексат)	Тиазиды, включая гидрохлортиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например циклофосфамида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивный эффект.
	Гликозиды наперстянки	Тиазидиндукована гипокалиемия или гипомагниемия могут возникать как побочные эффекты, способствующие развитию дигиталисиндукованой сердечной аритмии.
	Йодсодержащие контрастные средства	В случае диуретикиндукованой дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препаратов йода. Перед применением следует провести регидратацию.

	<p>Лекарственные препараты, влияющие на уровень калия (при одновременном назначении диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты)</p>	<p>Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида могут усиливать при одновременном назначении диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G и производные салициловой кислоты. Если такие препараты назначают с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.</p>
	<p>Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)</p>	<p>Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических лекарственных препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость в повышении дозы пробенецида или сульфинпиразона.</p> <p>В случае одновременного применения тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, повышается частота возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.</p>
	<p>Метилдопа</p>	<p>Есть данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы</p>
	<p>Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)</p>	<p>Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие производных кураре.</p>
	<p>Прессорные амины (например норадреналин, адреналин)</p>	<p>Эффект прессорных аминов может быть ослаблен.</p>

	Витамин D и соли кальция	Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или с солями кальция может повышать уровень кальция в сыворотке крови.
--	--------------------------	---

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с БРА, иАПФ или алискиреном.

Одновременное применение БРА, включая валсартан, или иАПФ с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### **Особенности применения**

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертоническом кризе не исследовалась.

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

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

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

#### *Изменения уровней электролитов сыворотки крови*

##### *Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид*

Необходимо периодически контролировать уровень электролитов сыворотки крови, чтобы выявить возможный электролитный дисбаланс.

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

## *Валсартан*

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

## *Гидрохлортиазид*

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

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

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

Нарушение функции почек Нет необходимости в коррекции дозы препарата Тиара Трио® для пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ > 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). При применении препарата Тиара Трио® рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с нарушением функции почек.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ < 60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## *Стеноз почечной артерии*

Препарат Тиара Трио® нужно применять с осторожностью у гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или



стенозом артерии единственной почки, поскольку уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови могут увеличиваться.

### *Трансплантация почки*

Нет опыта относительно безопасности применения препарата Тиара Трио® пациентам, которым недавно проведено трансплантации почки.

### *Нарушение функции печени*

Валсартан главным образом выводится в неизменном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется, а показатель AUC (концентрация в плазме - время) выше у пациентов с нарушением функции печени рекомендации по дозировке не установлены. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени, не сопровождающихся холестаазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг. По этой причине препарат Тиара Трио® не показан для таких пациентов.

### *Ангионевротический отек*

Отек Квинке, в том числе отек гортани и голосовой щели, что может привести к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или языка наблюдались у пациентов, получавших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при приеме других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ (ИАПФ). Применение препарата следует немедленно прекратить при возникновении отека Квинке повторное применение не рекомендуется.

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

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-у пациентов с повышенной чувствительностью могут ожидать изменения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, в которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-, лечение ингибиторами АПФ (ИАПФ) и антагонистами ангиотензиновых рецепторов приводит к олигурии и/или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось о валсартана.

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

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

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

### *Первичный гиперальдостеронизм*

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

### *Системная красная волчанка*

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

### *Другие нарушения метаболизма*

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

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

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

### *Фоточувствительность*

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

### *Глаукома*

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

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

### *Общие предостережения*

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

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

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы препарата Тиара Трио® 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные по применению препарата пациентам этой группы ограничены. У этих пациентов следует контролировать артериальное давление.

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

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

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

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

У пациентов, применяющих препарат Тиара Трио®, может возникать головокружение или ощущение слабости после приема препарата, поэтому они должны учитывать это при управлении автотранспортом и работы с потенциально опасными механизмами.

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

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

#### *Беременность*

#### *Амлодипин*

Исследование безопасности амлодипина при беременности не проводилось. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность наблюдалась при применении высоких доз. Применение во время беременности рекомендуется, только если отсутствует более безопасный альтернативный препарат и если само заболевание несет большой риск для матери и эмбриона.

### *Валсартан*

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

### *Гидрохлортиазид*

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

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

### *Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид*

Нет опыта применения препарата Тиара Трио® беременным женщинам. Имеющиеся данные о компонентах препарата дают возможность утверждать, что применение препарата Тиара Трио® противопоказано.

### *Период кормления грудью*

Нет информации о применении валсартана и/или амлодипина в период кормления грудью. Гидрохлортиазид выводится в грудное молоко, поэтому применение препарата Тиара Трио® противопоказано в период кормления

грудью.

## **Способ применения и дозы**

Препарат Тиара Трио® можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком, запивая водой, в одно и то же время суток, желательно утром.

### *Дозировка*

Рекомендуемая доза Тиара Трио® - 1 таблетка в сутки, желательно утром.

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

Максимальная рекомендованная доза Тиара Трио® - 10 мг/25 мг/320 мг.

### Отдельные группы пациентов

#### *Нарушение функции почек*

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

Одновременное применение препарата Тиара Трио® с алискиреном противопоказано пациентам с нарушениями функции почек (СКФ <60 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

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

#### *Сахарный диабет*

Одновременное применение препарата Тиара Трио® с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом.

### *Нарушение функции печени*

Поскольку в состав препарата входят гидрохлортиазид и валсартан, препарат Тиара Трио® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести, которые не сопровождаются холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, поэтому препарат Тиара Трио® не показан для этой группы пациентов.

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

### *Сердечная недостаточность и заболевания коронарных артерий*

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

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

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат пациентам пожилого возраста, особенно максимальные дозы препарата Тиара Трио® - 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные по применению препарата этой группе пациентов ограничены. У таких пациентов следует контролировать артериальное давление.

### *Педиатрические популяции*

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

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения у детей не установлена, поэтому препарат не применяют у пациентов этой возрастной группы.

## **Передозировка**

### Симптомы

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

### Лечение

#### *Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид*

Клинически выраженная артериальная гипотензия при передозировке препарата Тиара Трио® требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг функции сердца и дыхательной системы, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Пациенту следует находиться в лежачем положении с приподнятыми нижними конечностями. Сосудосуживающие препараты могут быть целесообразными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Введение кальция глюконата может быть эффективным для реверсии эффектов блокады кальциевых каналов.

#### *Амлодипин*

Если после приема препарата прошло немного времени, следует рассмотреть вопрос об индукции рвоты или промывание желудка. После применения активированного угля сразу или через 2 часа после приема амлодипина абсорбция амлодипина у здоровых добровольцев выражено снижалась.

Маловероятно, что амлодипин выводится при гемодиализе.

#### *Валсартан*

Маловероятно, что валсартан выводится при гемодиализе.



## *Гидрохлортиазид*

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

Доля гидрохлортиазид, которая выводится при проведении гемодиализа не установлена.

### **Побочные реакции**

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

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

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность.

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

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

*Со стороны нервной системы:* нарушение координации, головокружение, головокружение постуральное, головокружение при напряжении, дисгевзия, экстрапирамидные симптомы, головная боль, гипертония, летаргия, парестезии, периферическая нейропатия, сонливость, синкопе, тремор.

*Со стороны органа зрения:* нарушение зрения, расстройства зрения, острая глаукома.

*Со стороны органов слуха:* звон в ушах, вертиго.

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

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

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

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

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гепатит, внутрипеченочный холестааз, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, ангионевротический отек, буллезный дерматит, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки, мультиформная эритема, сыпь, гипергидроз, фотосенсибилизация, зуд, пурпура, сыпь, изменение цвета кожи, кропил ' Каменка, некротический васкулит и токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, боль в спине, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия,

боль в конечностях, отек лодыжки.

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

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

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

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

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные упаковки в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ЗАО Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

**Источник инструкции**

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