

Состав

amlodipine, hydrochlorothiazide, valsartan;

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

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

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

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

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

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

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Блокаторы рецепторов ангиотензина II, другие комбинации. Валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид. Код АТХ C09D X01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

В состав лекарственного средства 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 рецепторов ангиотензина – в класс тиазидных диуретиков. Комбинация этих трех компонентов характеризуется взаимодополняющим антигипертензивным действием.

Амлодипин

Амлодипин, входящий в состав препарата Тиара Трио[®], подавляет трансмембранное проникновение ионов кальция в сердечную мышцу и гладкие мышцы сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина происходит путем прямого релаксационного воздействия на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению резистентности периферических сосудов и АД. Экспериментальные данные подтверждают, что амлодипин связывается в дигидропиридиновых и негидропиридиновых местах. Сократительность сердечной мышцы и гладких мышц сосудов зависит от прохождения внеклеточного кальция в клетки через специфические ионные каналы.

Амлодипин в терапевтических дозах вызывает вазодилатацию у пациентов с артериальной гипертензией, что приводит к снижению АД в положении пациента лежа и стоя. Такое снижение АД 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 (СКФ) и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

Валсартан

Валсартан активен при пероральном применении, мощным и специфическим АРА II. Валсартан действует селективно на подтип AT_1 рецепторов, отвечающих за известные эффекты ангиотензина II.

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

У большинства пациентов после перорального применения однократной дозы начало гипотензивного эффекта наступает в течение 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6 часов. Антигипертензивный эффект длится 24 часа после применения лекарственного средства. При повторном применении максимальное снижение АД (при всех режимах дозирования) достигается обычно в течение 2–4 недель.

Гидрохлоротиазид

Местом действия тиазидных диуретиков являются преимущественно дистальные извилистые каналцы почек. Подтверждено, что в корковом слое почек имеются высокородственные рецепторы, являющиеся основным центром связывания для тиазидных диуретиков и ингибирования транспортировки $NaCl$ в дистальные извилистые каналцы. Механизм действия тиазидов заключается в ингибировании переносчиков Na^+Cl^- , возможно, путем конкуренции за центры Cl^- , что, в свою очередь, действует на механизмы реабсорбции электролитов: непосредственно усиливает экскрецию натрия и хлора

примерно в одинаковой степени и опосредованно, благодаря мочегонному эффекту, снижает объем плазмы с последующим повышением активности ренина в плазме крови, секреции альдостерона и выведением калия с мочой, а также снижением уровня калия в сыворотке крови.

Немеланомный рак кожи:

На основании данных эпидемиологических исследований была обнаружена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи. Есть данные, что одно исследование включало популяцию, состоявшую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы, в контрольной группе с 1430833 и 172462 случаев соответственно. Применение высоких доз гидрохлоротиазида (суммарная доза $\geq 50\,000$ мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов: 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной и плоскоклеточной карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы плоскоклеточной карциномы и влиянием гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы соответствовали 63 067 случаям в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована с помощью скорректированных отношений шансов, составлявших 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0–4,9) при применении высоких доз гидрохлоротиазида ($\sim 25\,000$ мг) и до 7,7 (5,7–10,5) при применении высокой кумулятивной дозы ($\sim 100\,000$ мг) (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика.

Линейность

Амлодипин, валсартан и гидрохлортиазид демонстрируют линейную фармакокинетику.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

После перорального применения лекарственного средства, содержащего амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид взрослыми добровольцами, максимальные концентрации амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида в плазме крови (C_{max}) достигались в течение 6–8 часов, 3 часов и 2 часов соответственно. Скорость и объем абсорбции амлодипина, валсартана и гидрохлортиазида при применении лекарственного средства были аналогичны показателям, которые наблюдались при применении его компонентов в качестве отдельных лекарственных средств.

Амлодипин

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

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

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

Выведение. Амлодипин выводится из плазмы крови в два этапа, конечный период полувыведения составляет около 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 %. Употребление пищи снижает экспозицию валсартана примерно на 40 % (как определено по площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), а $C_{\max}$ – примерно на 50 %, хотя примерно через 8 часов после применения концентрация валсартана подобна в группах приема лекарственного препарата натощак и после еды, однако такое уменьшение показателя AUC не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно применять независимо от приема еды.

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

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

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

Гидрохлоротиазид

Абсорбция. Абсорбция гидрохлоротиазида после перорального применения происходит быстро ($T_{\max}$ – примерно 2 часа). Повышение средней AUC является линейным и пропорциональным дозе при

использовании в терапевтическом диапазоне доз. Не наблюдалось изменений кинетики гидрохлоротиазида при повторном применении, а кумуляция была минимальной при приеме 1 раз в сутки. При одновременном приеме с пищей отмечалось как повышение, так и снижение системной доступности гидрохлоротиазида по сравнению с приемом натощак. Выраженность этих эффектов незначительна и имеет небольшую клиническую значимость. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет 60-80 % после перорального применения.

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

Биотрансформация. Гидрохлоротиазид выводится в неизмененном виде.

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

Отдельные группы пациентов

Дети (до 18 лет)

Нет данных о фармакокинетике у детей.

Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Время достижения $C_{\max}$ амлодипина подобно у молодых и пожилых пациентов. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к увеличению AUC и периоду полувыведения. Средний системный показатель AUC валсартана выше на 70 % у пожилых пациентов, чем у молодых пациентов, поэтому повышают дозу таким пациентам с осторожностью.

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

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

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

Нарушение функции почек

Нарушения функции почек не влияют на фармакокинетику амлодипина. Для лекарственного средства, почечный клиренс которого составляет лишь 30 % общего плазменного клиренса, не наблюдалось взаимосвязи между функцией почек и системной экспозицией валсартана. Поэтому пациенты с нарушениями функции почек от легкой до умеренной тяжести могут применять лекарственное средство 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 умеренной степени тяжести (определено по показателю AUC) экспозиция валсартана в среднем в 2 раза выше, чем у взрослых добровольцев.

С осторожностью следует назначать лекарственное средство пациентам с заболеваниями печени.

Комбинация амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид не тестировалась на генотоксичность и канцерогенность, поскольку признаков взаимодействия между этими лекарственными средствами обнаружено

не было. Однако амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид были протестированы по отдельности в отношении генотоксичности и канцерогенности – результаты отрицательные.

Показания

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов с АД, адекватно контролируемым комбинацией амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида, которые применяют в виде трех отдельных лекарственных средств или в виде двух лекарственных средств, одно из которых является комбинированным.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонамидам, производным дигидропиридина или любому вспомогательному веществу лекарственного средства.
- II и III триместр беременности (см. раздел «Применение в период беременности или кормление грудью»).
- Нарушение функции печени, билиарный цирроз или холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), анурия, а также нахождение на диализе.
- Одновременное применение Тиара Трио[®] с алискирен-содержащими агентами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин /1,73 м²).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выводящего тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия лекарственного средства Тиара Трио[®] с другими лекарственными средствами не проводились. Далее представлена только информация о взаимодействии каждого отдельного действующего вещества с другими лекарственными средствами.

Однако важно учитывать, что лекарственное средство Тиара Трио[®] может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных лекарственных средств.

Одновременное применение не рекомендовано

Взаимодействия, связанные как с валсартаном, так и с гидрохлоротиазидом

Литий.

Об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности сообщалось при совместном применении лития с ингибиторами АПФ, АРА II, в том числе валсартана или тиазидов, таких как гидрохлоротиазид.

Поскольку почечный клиренс лития снижается тиазидами, риск токсичности лития, возможно, может увеличиваться с применением лекарственного средства. В этой связи рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови при совместном применении лекарственных средств.

Взаимодействия, связанные с валсартаном

Калийсберегающие диуретики, добавки калия, содержащие калий заменители соли и другие средства, которые могут повышать уровень калия.

Если необходимо применение лекарственного средства, влияющего на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется часто

проверять уровень калия в плазме крови.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Грейпфрут или грейпфрутовый сок.

Применение амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов такое сочетание усиливает эффект снижения АД.

Одновременное применение требует осторожности

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир).

Исследования с участием пациентов пожилого возраста продемонстрировали, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, возможно при участии CYP3A4 (концентрация в плазме крови возрастает примерно на 50 %, и эффект амлодипина усиливается). Нельзя исключить, что более мощные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови более выражено, чем дилтиазем.

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) могут привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления этих фармакокинетических изменений могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы CYP3A4 (противосудорожные лекарственные средства (такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой).

Нет данных о влиянии индукторов CYP3A4 на амлодипин. Одновременное применение индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. Показано проводить клинический мониторинг и корректировать дозы амлодипина во время лечения индуктором и после его отмены.

Амлодипин следует с осторожностью применять вместе с индукторами CYP3A4.

Симвастатин.

Применение многократных доз 10 мг амлодипина из 80 мг симвастатина приводит к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с применением только симвастатина. Рекомендуется снижать суточную дозу симвастатина до 20 мг пациентам, применяющим амлодипин.

Дантролен (инфузия).

У животных наблюдались летальные случаи вентрикулярных фибрилляций и кардиоваскулярных коллапсов в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать сопутствующего применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, чувствительным к злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественных гипертермий.

Взаимодействия, связанные как с валсартаном, так и с гидрохлоротиазидом

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (>3 г/сутки) и неселективные НПВС.

НПВС могут ослаблять антигипертензивный эффект как АРА II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременный прием Тиара Трио[®] и НПВП может привести к

нарушению функции почек и повышению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется проводить мониторинг функции почек в начале лечения, а также обеспечивать соответствующую гидратацию пациента.

Взаимодействия, связанные с валсартаном

Ингибиторы переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир).

Результаты исследований *in vitro* с тканью печени человека показали, что валсартан является субстратом печеночного переносчика накопления OATP1B1 и печеночного эфлюксного переносчика MRP2. Сопутствующее применение ингибиторов переносчика накопления (рифампицин, циклоспорин) или эфлюксного переносчика (ритонавир) могут увеличивать системную экспозицию валсартана.

Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом

Алкоголь, анестетики и седативные лекарственные средства.

Одновременное введение тиазидных диуретиков с веществами, которые также имеют эффект снижения АД (например, с снижающими симпатическую активность центральной нервной системы или прямую вазодилатацию), может усилить ортостатическую гипотензию.

Амантадин.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, повышают риск развития побочных реакций, вызванных амантадином.

Антихолинергические лекарственные средства и другие лекарственные средства, влияющие на моторику желудка.

Биодоступность диуретиков тиазидного типа могут повышать антихолинергические лекарственные средства (например, атропин, бипериден), очевидно вследствие снижения желудочно-кишечной перистальтики и скорости стула желудка.

И наоборот, предполагается, что прокинетические вещества, такие как цизаприд могут снизить биодоступность тиазидных диуретиков.

Антидиабетические лекарственные средства (например инсулин и пероральные антидиабетические средства).

Тиазиды могут изменять толерантность к глюкозе. Может возникнуть необходимость повторно скорректировать дозу инсулина и пероральные гипогликемические средства.

Метформин.

Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск развития лактоацидоза, индуцированного функциональной почечной недостаточностью, что связано с применением гидрохлортиазида.

β-блокаторы и диазоксид.

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с β-блокаторами усиливает риск развития гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, 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.

Циклоспорин.

Одновременное лечение циклоспорином увеличивает риск гиперурикемии и осложнения подагрического типа.

Цитотоксические лекарственные средства (например, циклофосфамид, метотрексат).

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут ослаблять почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например циклофосфамида, метотрексата) и потенцировать их миелосупрессивный эффект.

Гликозиды наперстянки.

Тиазидиндуцированная гипокалиемия или гипомagneмия могут возникать как нежелательные эффекты, вызывающие развитие сердечной аритмии, индуцированной дигиталисом.

Йодосодержащие контрастные средства.

В случае вызванной диуретиком дегидратации повышен риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах лекарственных средств, содержащих йод. Перед применением следует провести регидратацию.

Ионообменные смолы.

Абсорбция тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, снижает холестирамин или колестипол. Это может привести к субтерапевтическим эффектам тиазидных диуретиков. Однако необходимо сместить прием гидрохлоротиазида и смолы таким образом, чтобы гидрохлоротиазид принимать не менее чем за 4 часа до или через 4-6 часов после применения смол, что потенциально минимизирует их взаимодействие.

Лекарственные средства, влияющие на уровень калия (калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные, адренокортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты) и антиаритмические средства.

Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида могут усиливать калийуретические диуретики, кортикостероиды, слабительные средства, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G, производные салициловой кислоты и антиаритмические средства. Если

такие лекарственные средства назначают с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

Лекарственные средства, влияющие на уровень натрия.

Гипонатриемический эффект диуретиков при одновременном применении могут усиливать антидепрессанты, антипсихотические и антиэпилептические лекарственные средства. Необходима осторожность при длительном применении этих лекарственных средств.

Лекарственные средства, которые могут вызвать torsades de pointes.

Ввиду риска гипокалиемии, гидрохлортиазид следует с осторожностью применять с лекарственными средствами, которые могут вызвать *torsades de pointes*, в частности с антиаритмическими лекарственными средствами класса Ia и класса III, а также с некоторыми антипсихотическими лекарственными средствами.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических лекарственных средств, поскольку гидрохлортиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может возникнуть необходимость повышения дозы пробенецида или сульфинпиразона.

При одновременном применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, повышается частота возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Метилдопа.

Имеются данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин).

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие производных кураре.

Остальные антигипертензивные лекарственные средства.

Тиазиды потенцируют антигипертензивное действие других антигипертензивных лекарственных средств (таких как гуанетидин, метилдопа, β -блокаторы, сосудорасширяющие средства, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, ингибиторы блокаторов рецепторов ангиотензина II и прямых ингибиторов ренина).

Прессорные амины (например норадреналин, адреналин).

Гидрохлоротиазид может снижать реакцию на прессорные амины, такие как норадреналин. Клиническое значение этого эффекта неопределенно и недостаточно для прекращения их применения.

Витамин D и соли кальция.

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с витамином D или солями кальция может повышать уровень кальция в сыворотке крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может привести к гиперкальциемии у предрасположенных к этому пациентов (например, гиперпаратиреоз, злокачественные новообразования или витамин-D-опосредованные состояния) из-за увеличения канальцевой реабсорбции кальция.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном.

Клинические данные продемонстрировали, что двойная блокада РААС посредством сопутствующего применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с повышенным риском развития побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН), по сравнению с монотерапией веществ что влияет на РААС.

Особенности по применению

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не исследовались.

Пациенты с дефицитом натрия и дегидратацией

Чрезмерная гипотензия, включая ортостатическую гипотензию, наблюдалась у 1,7 % пациентов, получавших максимальную дозу Тиара Трио[®] (10 мг/320 мг/25 мг), по сравнению с 1,8 % пациентов, получавших валсартан/гидрохлоротиазид (320 мг/ 25 мг), 0,4 % пациентов, получавших амлодипин/валсартан (10 мг/320 мг), и 0,2 % пациентов, получавших гидрохлоротиазид/амлодипин (25 мг/10 мг), в контролируемом исследовании с участием пациентов тяжелой неосложненной гипертензией.

У пациентов с активированной системой ренин-ангиотензин (пациенты с дефицитом солей и/или дегидратацией, получающих диуретики в высоких дозах), применяющих АРА II, может возникать симптоматическая артериальная гипотензия после начала применения лекарственного средства. Рекомендуется исправить это состояние перед использованием Тиара Трио[®] или внимательно наблюдать за пациентом в начале лечения.

Если при использовании Тиара Трио[®] возникает тяжелая артериальная гипертензия, пациента следует поместить в горизонтальное положение с поднятыми ногами и, при необходимости, ввести физиологический раствор внутривенно. Лечение можно продолжать после стабилизации АД.

Изменения уровней электролитов сыворотки крови

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид.

По данным проведенных клинических исследований, противодействующий эффект валсартана 320 мг и гидрохлоротиазида 25 мг на уровень калия в сыворотке крови примерно уравнивает друг друга у многих больных. У других пациентов один или другой эффект может быть доминирующим.

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

Периодическое определение уровня 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, применение других лекарственных средств и электролитный дисбаланс в анамнезе.

Валсартан.

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

Гидрохлоротиазид.

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

Применение лекарственного средства следует начинать только после коррекции гипокалиемии и любой сосуществующей гипомagneмией. Тиазидные диуретики могут привести к появлению гипокалиемии или обострению имеющейся гипокалиемии. Тиазидные диуретики следует с осторожностью применять пациентам с состояниями, включающими потерю калия, например солевтратная нефропатия и преренальное (кардиогенное) нарушение функции почек. Если гипокалиемия развивается во время терапии гидрохлоротиазидом, то применение лекарственного средства следует прекратить до стабильной коррекции калиевого баланса.

Лечение тиазидными диуретиками, включая гидрохлоротиазид, связано с развитием гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза или с обострением имеющейся гипонатриемии. Наблюдается гипонатриемия,

сопровождаясь неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия). Лечение гидрохлоротиазидом следует начинать только после коррекции имеющейся гипонатриемии. В случае развития тяжелой или быстрой гипонатриемии во время терапии лекарственным средством прием следует прекратить до нормализации натриемии.

Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, усиливают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии. При применении тиазидных диуретиков снижается экскреция кальция, что может привести к гиперкальциемии.

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

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики могут ускорить азотемию у пациентов с хроническим заболеванием почек.

Нет необходимости в корректировке дозы лекарственного средства Тиара Трио для пациентов с нарушениями функции почек от легкой до умеренной степени тяжести ($\text{СКФ} > 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$). При применении лекарственного средства Тиара Трио рекомендуется периодически контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с нарушением функции почек.

Сопутствующее применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном, противопоказано пациентам с нарушениями функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$).

Лекарственное средство противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, анурией или пациентам, находящимся на диализе.

Стеноз почечной артерии

Тиара Трио[®] следует с осторожностью применять при лечении артериальной гипертензии у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, поскольку могут повышаться уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Трансплантация почки

Нет опыта безопасности применения лекарственного средства Тиара Трио[®] пациентам, которым недавно проведена трансплантация почки.

Нарушение функции печени

Валсартан главным образом выводится в неизмененном виде с желчью. Период полувыведения амлодипина удлиняется, а показатель AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Для пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени, не сопровождающихся холестазом, максимальная рекомендованная доза валсартана составляет 80 мг. По этой причине таким пациентам не назначают Тиара Трио[®].

Ангионевротический отек

Отек Квинке, включая отек гортани и голосовой щели, что может привести к обструкции дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или языка наблюдались у пациентов, применявших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при применении других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ. Применение лекарственного средства следует прекратить при возникновении отека Квинке, повторное применение не рекомендовано.

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

В результате угнетения РААС у пациентов с повышенной чувствительностью могут ожидать изменения функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ

и антагонистами рецепторов ангиотензина приводит к олигурии и/или прогрессирующей азотемии (редко) с острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. О подобных результатах сообщалось о валсартане. Оценка больных с сердечной недостаточностью или после перенесенного инфаркта миокарда всегда должна включать оценку функций почек.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании амлодипина (PRAISE-2) у пациентов с сердечной недостаточностью неишемического происхождения класса III и IV по классификации NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше, несмотря на незначительную разницу в появлении или ухудшении сердечной недостаточности по сравнению с таковой при применении плацебо.

Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летального исхода.

Рекомендуется с осторожностью назначать лекарственное средство пациентам с сердечной недостаточностью и заболеваниями коронарных артерий, особенно в максимальной дозе – 10 мг/25 мг/320 мг, поскольку данные о применении лекарственного средства этой группе пациентов ограничены.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

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

Беременность

Лечение АРА II не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии АРА II необходимо, пациентам, которые планируют беременность, необходимо перейти на лечение альтернативными антигипертензивными средствами, имеющими установленный профиль безопасности для применения беременным. В случае наступления беременности лечение АРА II следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом не следует лечить АРА II валсартаном, поскольку у них не активирована система ренин-ангиотензина. Таким образом, 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 гипогликемических средств пациентам с сахарным диабетом.

Поскольку 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 внезапное подагре у чувствительных пациентов.

Тиазиды могут ослаблять экскрецию кальция с мочой и вызывать периодическое незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция.

Применение лекарственного средства следует прекратить, если во время лечения развивается гиперкальциемия. Во время лечения тиазидами периодически следует контролировать уровень кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов по функции паращитовидной железы.

Фоточувствительность

О случаях реакций фоточувствительности сообщалось при применении тиазидных диуретиков. Если при приеме Тиара Трио[®] возникают реакции светочувствительности, рекомендуется прекратить лечение. Если восстановление диуретика считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки тела от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения.

Хориоидальный выпот, острая близорукость и вторичная закрытоугольная глаукома.

Гидрохлоротиазид, сульфонамид или производные сульфонамида могут вызвать идиосинкратическую реакцию, вызывающую хориоидальный выпот с дефектом зрительного поля, острой транзиторной миопией и закрытоугольной глаукомой. Симптомы включали внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, обычно появлявшиеся в первые часы или первую неделю после начала лечения. Нелеченная закрытоугольная глаукома может приводить к необратимой потере зрения.

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

Общие предостережения

С осторожностью назначают лекарственное средство пациентам, у которых наблюдалась гиперчувствительность к другим АРА II. Возникновение реакций гиперчувствительности к гидрохлоротиазиду более вероятно у пациентов с аллергией и астмой.

Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Рекомендуется с осторожностью применять препарат у пожилых людей, особенно в максимальных дозах препарата Тиара Трио[®] 10 мг//25 мг/320 мг, так как данные о применении препарата пациентами этой группы ограничены. У этих пациентов следует контролировать артериальное давление.

Двойная блокада РААС

Есть доказательства того, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск гипотензии, может приводить к повышению случаев гипотензии, гиперкалиемии и нарушению функции почек (включая ОПН).

В этой связи двойная блокада РААС путем сопутствующего применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада нужна, ее следует проводить под тщательным наблюдением специалиста и при постоянном контроле функций почек, уровня электролитов и артериального давления. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и АРА II не рекомендуется пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на базе Датского Национального Реестра Рака было отмечено возможное повышение риска немеланомного рака кожи (базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы), связанного с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может являться причиной развития немеланомного рака кожи.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске нееланомного рака кожи и необходимости регулярно проверять кожу на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Возможные профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей, в случае воздействия следует посоветовать пациентам соответствующую защиту, чтобы минимизировать риск развития рака кожи. Подозрительные поражения кожи следует немедленно изучить, потенциально включая гистологические исследования биопсии. Применение гидрохлоротиазида также должно быть пересмотрено у пациентов, которые болели немеланомным раком кожи (см. также раздел «Побочные реакции»).

Острая респираторная токсичность

Очень редки тяжелые случаи острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром. После приема гидрохлоротиазида сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая ОРДС. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. Если есть подозрение на ОРДС, гидрохлоротиазид следует прекратить и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, ранее перенесшим ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Важная информация о вспомогательных веществах.

Это лекарственное средство содержит соединения натрия, поэтому пациентам, придерживающимся диеты с контролируемым содержанием натрия, следует соблюдать осторожность при применении данного лекарственного средства.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Амлодипин

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

Валсартан

Применение АРА II не рекомендуется в течение I триместра беременности. Применение АРА II противопоказано во II и III триместрах беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности не были убедительными; однако небольшое увеличение риска не исключается. Пока нет контролируемых эпидемиологических данных по риску применения АРА II, подобные риски могут существовать и для этого класса лекарственных средств. Если продолжающаяся терапия АРА II не считается необходимой у пациентов с планирующей беременностью, следует изменить на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности.

Если во время лечения АРА II подтверждается беременность, следует немедленно прекратить лечение АРА II и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Известно, что влияние терапии АРА II во II и III триместрах беременности вызывает фетотоксичность человека (снижение почечной

функции, олигогидрамниоз, задержка оссификации черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если АРА II применялась с II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковая диагностика функции почек и черепа плода. У грудных детей, матери которых принимали АРА II, следует тщательно наблюдать за гипотонией.

Гидрохлоротиазид

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

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида дает основания утверждать, что применение этого лекарственного средства во II и III триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать возникновение фетальных и неонатальных реакций, таких как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопении, а также может ассоциироваться с другими побочными реакциями, наблюдаемыми у взрослых.

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Нет опыта применения препарата Тиара Трио[®] у беременных. Имеющиеся данные относительно компонентов лекарственного средства позволяют утверждать, что применение лекарственного средства Тиара Трио[®] не рекомендуется в I триместре и противопоказано во II и III триместрах беременности.

Период кормления грудью

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученной младенцем, оценивалась с межквартальным диапазоном 3-7 %, максимально 15 %. Влияние амлодипина на младенца неизвестно. Информация о применении валсартана при кормлении грудью

отсутствует. Гидрохлоротиазид выявляется в грудном молоке в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие сильный диурез, могут препятствовать выработке грудного молока.

Использование Тиара Трио[®] во время грудного вскармливания не рекомендуется. Если Тиара Трио[®] требуется во время кормления грудью, следует соблюдать минимально возможную дозу. При кормлении грудью рекомендуются альтернативные антигипертензивные методы лечения с более установленными профилями безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного младенца.

Фертильность

Клинических исследований, связанных с применением лекарственного средства Тиара Трио[®], относительно фертильности нет.

Валсартан

Валсартан не оказывал никакого вредного воздействия на репродуктивную функцию самцов или самок крыс при пероральных дозах до 200 мг/кг/сутки. Эта доза в 6 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека в мг/м² (расчеты предполагают пероральную дозу 320 мг/день для пациента с массой тела 60 кг).

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были зарегистрированы обратимые биохимические изменения головок сперматозоидов. Клинические данные недостаточны относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на мужскую фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Пациенты, принимающие Тиара Трио[®], могут испытывать головокружение или слабость после приема лекарства, поэтому им следует учитывать это при управлении транспортными средствами или работе с потенциально опасными механизмами.

Амлодипин может оказывать слабое или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Если пациенты во время применения амлодипина испытывают головокружение, головные боли, усталость или тошноту, их реакция может нарушаться.

Способ применения и дозы

Способ применения

Тиара Трио[®] можно использовать как с едой, так и без нее. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой, в одно и то же время суток, желательно утром.

Дозировка

Рекомендуемая доза Тиара Трио[®] составляет 1 таблетку в день, желательно утром.

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

Максимальная рекомендуемая доза Тиара Трио[®] составляет 10 мг/25 мг/320 мг.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Поскольку гидрохлоротиазид включен, Тиара Трио[®] противопоказано у больных с анурией и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин).

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

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

Сахарный диабет

Одновременный прием препарата Тиара Трио[®] с алискиреном противопоказан пациентам с сахарным диабетом.

Нарушение функции печени

Поскольку лекарство содержит гидрохлоротиазид и валсартан, Тиара Трио[®] противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, которые не сопровождаются холестазом, максимальная рекомендуемая доза валсартана составляет 80 мг, поэтому Тиара Трио[®] не показан для этой группы пациентов.

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести рекомендации по дозировке амлодипина не установлены. При переводе пациентов с гипертонической болезнью и печеночной недостаточностью на Тиара Трио[®] следует использовать самую низкую допустимую дозу амлодипина.

Сердечная недостаточность и заболевание коронарных артерий

Опыт применения Тиара Трио[®], особенно в максимальных дозах, у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца ограничен. Рекомендуется с осторожностью применять препарат пациентам с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца, особенно при максимальной дозе препарата Тиара

Трио[®] 10 мг/25 мг/320 мг.

Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Рекомендуется с осторожностью применять препарат пожилым людям, особенно максимальная доза Тиара Трио[®] составляет 10 мг/25 мг/320 мг, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены. У таких пациентов следует контролировать артериальное давление.

При переводе пациентов пожилого возраста на Тиара Трио[®] следует использовать минимально допустимую дозу амлодипина.

Педиатрические популяции

Нет актуальных данных о применении препарата Тиара Трио[®] в педиатрической популяции (пациенты до 18 лет) с показанием артериальной гипертензии.

Дети.

Безопасность и эффективность применения не установлены, поэтому лекарственное средство не применяют пациентам этой возрастной группы.

Передозировка

Симптомы

Нет данных о передозировке лекарственного средства Тиара Трио[®]. Основным возможным симптом передозировки – выраженная артериальная гипотензия с головокружением. Передозировка амлодипина может приводить к выраженной вазодилатации периферических сосудов и рефлексорной тахикардии. Сообщалось о выраженной и потенциальной пролонгированной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

Редко сообщалось о развитии некардиогенного отека легких как следствие передозировки амлодипина, который может проявляться с отсроченным началом (через 24-48 часов после приема) и нуждаться в искусственной вентиляции легких. Факторами, способствующими развитию некардиогенного отека легких, могут быть ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса.

Лечение

Амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид

Клинически тяжелая гипотензия в случае передозировки Тиара Трио[®] требует активной сердечно-сосудистой поддержки, включая мониторинг сердечной и дыхательной функции, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Пациенту следует находиться в лежащем положении с приподнятыми нижними конечностями. Сосудосуживающие лекарственные средства могут быть целесообразными для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при условии, что нет противопоказаний для их применения. Внутривенное введение кальция глюконата может быть эффективным для реверсии эффектов блокады кальциевых каналов.

Амлодипин

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

Маловероятно, что амлодипин выводится при гемодиализе.

Валсартан

Маловероятно, что валсартан выводится при гемодиализе.

Гидрохлоротиазид

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

Доля гидрохлоротиазида, выводимая при проведении гемодиализа, не установлена.

Побочные эффекты

Профиль безопасности комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид, представленный далее, базируется на клинических исследованиях и известного профиля безопасности отдельных его компонентов: амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида.

Все побочные реакции, приведенные по системе классов и органов (MedDRA) и частоте, представлены по комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид и отдельно по каждому компоненту: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не могут быть оценены по имеющимся данным) данным).

Частота побочных реакций, связанных с комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид:

Со стороны органов зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: редко – вертиго.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – кашель, диспноэ, раздражение горла.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсия; нечасто – абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота, неприятный запах при дыхании, диарея, сухость во рту, тошнота, рвота.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: часто – полиурия; нечасто – повышение уровня креатинина в сыворотке крови, ОПН.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: часто – гипокалиемия; нечасто – анорексия, гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головные боли; нечасто – нарушение координации, головокружение постуральное, головокружение при напряжении, дисгевзия, летаргия, парестезия, периферическая нейропатия, нейропатия, сонливость, синкопе.

Со стороны психики: нечасто – бессонница/нарушение сна.

Со стороны сердца: нечасто – тахикардия.

Со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия; нечасто – ортостатическая гипотензия, флебит, тромбофлебит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – зуд, гипергидроз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: редко – боль в спине, опухание суставов, спазмы мышц, мышечная слабость, миалгия, боль в конечностях.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: редко – импотенция.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто – слабость, отеки; нечасто – абазия, нарушение походки, астения, дискомфорт, недомогание, некардиальная боль в грудной клетке.

Лабораторные показатели: редко – повышение уровня азота мочевины, повышение уровня мочевой кислоты в крови, снижение уровня калия в крови, увеличение массы тела.

Частота побочных реакций, связанных с амлодипином:

Со стороны органов зрения: редко – нарушение зрения, расстройства зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: редко – звон в ушах.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – диспноэ, ринит; очень редко – кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто тошнота, рвота, абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота; нечасто – изменение частоты дефекации, диарея, сухость во рту, диспепсия; очень редко – гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха, повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови (больше связано с холестазом).

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко - нарушение мочеиспускания, никтурия, полакиурия.

Со стороны обмена веществ, метаболизма : очень редко – гипергликемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головные боли, сонливость; нечасто – дисгевзия, парестезия, синкопе, тремор, гипозестезия; очень редко – гипертензия, периферическая нейропатия, нейропатия; частота неизвестна – экстрапирамидный синдром.

Со стороны психики: нечасто – депрессия, бессонница/нарушение сна, смены настроения; редко – смущение.

Со стороны сердца: часто – пальпитация; очень редко – аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда.

Со стороны сосудов: часто – приливы крови; нечасто – артериальная гипотензия; очень редко – васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой.

Со стороны иммунной системы: очень редко – гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – зуд, сыпь, пурпура, алопеция, экзантема, гипергидроз, изменение цвета кожи; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, реакции фоточувствительности (см. раздел «Особенности применения». Фоточувствительность), эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке; частота неизвестна – некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: часто – отек лодыжки; нечасто – артралгия, боли в спине, спазмы мышц, миалгия.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: редко – гинекомастия, импотенция.

Общие расстройства и реакции в месте введения: часто – слабость, отеки; нечасто – боль, астения, дискомфорт, недомогание, некардиальная боль в грудной клетке.

Лабораторные показатели: редко – увеличение/снижение массы тела.

Частота побочных реакций, связанных с валсартаном:

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: редко – вертиго.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – абдоминальный дискомфорт, боль в верхней части живота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение уровня ферментов печени, включая повышение уровня билирубина в сыворотке крови.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: частота неизвестна – повышение уровня креатинина в сыворотке крови, почечная недостаточность и нарушение функции почек.

Со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – снижение уровня гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частота неизвестна – сыпь, зуд, буллезный дерматит, ангионевротический отек.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: частота неизвестна – миалгия.

Общие расстройства и реакции в месте введения: редко – слабость.

Лабораторные показатели: частота неизвестна – повышение уровня калия в крови.

Частота побочных реакций, связанных с гидрохлоротиазидом:

Со стороны органов зрения: редко – нарушение зрения; частота неизвестна – острая закрытоугольная глаукома, хориоидный выпот.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – **острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)** (см. раздел «Особенности применения»), отек легких, пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – снижение аппетита, тошнота, рвота; редко – запор, диарея, абдоминальный дискомфорт, боли в верхней части живота; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – внутрипеченочный холестаз, желтуха.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: редко – почечная недостаточность и нарушение функции почек; частота неизвестна – почечная дисфункция, ОПН.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: очень часто – гипокалиемия; часто – гиперурикемия, гипомагниемия, гипонатриемия; редко – гиперкальциемия, гипергликемия, ухудшение метаболических признаков диабета; очень редко – гиперхлоремический алкалоз.

Со стороны нервной системы: редко – головокружение, головные боли, парестезия.

Со стороны психики: редко – депрессия, бессонница/нарушение сна.

Со стороны сердца: редко – аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий).

Со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, иногда с пурпурой; очень редко – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, недостаточность костного мозга; частота неизвестна – апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко – гиперчувствительность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь, крапивница; редко – пурпура, реакции фоточувствительности (см. раздел «Особенности применения». Фоточувствительность); очень редко – кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация кожной формы красной волчанки, некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна – мультиформная эритема.

Доброкачественные, злокачественные и неопределенные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна – немеланомный рак кожи (базальноклеточная и плоскоклетка карцинома).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: частота неизвестна – спазмы мышц.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: часто – импотенция.

Общие расстройства и реакции в месте введения: частота неизвестна – лихорадка, астения.

Лабораторные показатели: очень часто – повышение уровня липидов; редко – глюкозурия.

Описание избранных побочных реакций.

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлоротиазидом и немеланомным раком кожи (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важной процедурой. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения «польза/риск» для соответствующего лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через

национальную систему сообщений.

Срок годности

3 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 ячеистой упаковке, по 2 или 4 контурные ячеистая упаковка в пачке; по 14 таблеток в контурной ячеистой упаковке, по 1, по 2 или по 6 контурных ячеистых упаковок в пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Адрес

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