ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Тіара Дуо

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай II 85F рожевий − для таблеток по 80/12,5 мг та 160/25 мг; опадрай II 85F білий − для таблеток по 160/12,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Тіара Дуо 80/12,5 мг: таблетки круглої форми, покриті оболонкою рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею;

Тіара Дуо 160/12,5 мг: таблетки круглої форми, покриті оболонкою білого або майже білого кольору, з двоопуклою поверхнею;

Тіара Дуо 160/25 мг: таблетки круглої форми, покриті оболонкою рожевого кольору, з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений з ангіотензину I з участю ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину (АРА) II, що призначений для застосування внутрішньо. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, які впливають на ефекти ангіотензину II. Збільшений рівень ангіотензину II внаслідок блокади AT_1-рецепторів валсартаном може стимулювати вільні AT_2-рецептори, що врівноважує ефект AT_1-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста щодо AT_1-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ($P < 0,05$) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель у 68,5 % випадків ($P < 0,05$), а при лікуванні валсартаном це ускладнення було зафіксовано у 19,5 % випадків та при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків.

У контрольованих клінічних дослідженнях частота кашлю у пацієнтів, які отримували комбінацію валсартану та гідрохлортіазиду, становила 2,9 %.

Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Лікарський засіб у пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози лікарського засобу початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається у межах 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому одноразової дози. За умови регулярного застосування лікарського засобу максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у процесі тривалої терапії. Комбінація з гідрохлртіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Відміна валсартану не призводить до раптового підвищення артеріального тиску (синдром рикошету) або до інших побічних реакцій.

Валсартан не впливає на рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози в сироватці крові або сечової кислоти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Тіазидні діуретики впливають на корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl. Механізм дії тіазидів пов’язаний із пригніченням насоса $Na\,Cl^-$, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця транспортування Cl^-.

Як результат цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об’єму циркулюючої крові (ОЦК), через що підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію, тому знижується концентрація калію в сироватці крові. Взаємозв’язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування АРА II зменшить втрату калію, пов’язану зі застосуванням тіазидного діуретика.

Фармакокінетика.

Валсартан. Після застосування внутрішньо лікарського засобу всмоктування валсартану і гідрохлортіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності лікарського засобу Тіара Дуо становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має нисхідний мультиекспоненційний характер ($t_{1/2}\alpha$ < 1 годину та $t_{1/2}\beta$ майже 9 годин). У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні лікарського засобу змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі лікарського засобу 1 раз на добу кумуляція незначна. Концентрації лікарського засобу у плазмі крові в жінок і чоловіків були однакові. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу у період рівноважного стану низький (~ 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (~ 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (~ 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини, прийнятої внутрішньо дози), а майже 30 % виводиться зі сечею, переважно у незміненому вигляді.

При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація–час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча, починаючи приблизно з 8 години після застосування лікарського засобу, концентрація лікарського засобу у плазмі як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

Гідрохлортіазид. Всмоктування гідрохлортіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко (t_{max} – ~ 2 години). Фармакокінетика лікарського засобу у фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази становить 6–15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня величина площі під кривою «концентрація–час» (AUC) зростає прямо пропорційно до збільшення дози. При повторних призначеннях фармакокінетика гідрохлортіазиду не змінюється; при призначенні 1 раз на добу кумуляція незначна. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду при прийомі внутрішньо становить 70 %. Виведення відбувається зі сечею: понад 95 % дози у незміненому вигляді та приблизно 4 % – у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-m-бензенедисульфонаміду. При одночасному застосуванні гідрохлортіазиду з їжею прослідковувалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натще. Діапазон цих змін незначний і не має клінічної значущості.

Валсартан/гідрохлортіазид. При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлортіазиду зменшується ~ на 30 %. Одночасне застосування гідрохлортіазиду, зі свого боку, не чинить значного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлортіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект даної комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо, а також ефект плацебо.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку. У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим.

Обмежені дані дають змогу припустити, що у пацієнтів літнього віку (як здорових, так і тих, хто страждає на артеріальну гіпертензію), системний кліренс гідрохлортіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнтам із кліренсом креатиніну 30–70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних про застосування лікарського засобу Тіара Дуо пацієнтам із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та не виводиться при гемодіалізі; гідрохлортіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

При наявності ниркової дисфункції середній піковий рівень у плазмі крові та значення AUC гідрохлортіазиду збільшуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю середній період напіввиведення майже подвоюється через суттєве зниження кліренсу нирок.

Виведення гідрохлортіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції у просвіт ниркових канальців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлортіазиду, що і зрозуміло, враховуючи, що цей лікарський засіб виводиться лише нирками.

При наявності ниркової недостатності середній піковий рівень у плазмі крові та значення AUC гідрохлортіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю спостерігається трикратне збільшення AUC гідрохлортіазиду. У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю спостерігалося восьмикратне збільшення AUC. Гідрохлортіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

Порушення функції печінки. Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабко вираженими (n = 6) і помірно вираженими (n = 5) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки немає. Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлортіазиду, і тому зниження його дози не потрібне.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ).

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлортіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71 533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1 430 833 осіб з контрольної групи) і 8 629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172 462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлортіазиду (≥ 50000 мг кумулятивно) було пов'язане зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95 % CI: 1,23–1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95 % CI: 3,68–4,31) для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність доза–відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлортіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63 067 контрольними групами населення з використанням стратегії вибору ризику. Кумулятивна залежність доза–відповідь була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95 % CI: 1,7–2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної добової дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу Тіара Дуо або до інших похідних сульфонамідів.

· Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаз.

· Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія.

· Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.

· Одночасне застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу) або порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 $м^2$).

· Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів АПФ або АРА.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Одночасне застосування не рекомендується

Літій

Оборотне підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тіазидів, зокрема гідрохлортіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. У випадку необхідності застосування такої комбінації рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у плазмі крові.

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Інші антигіпертензивні лікарські засоби

Лікарський засіб Тіара Дуо може посилювати дію інших лікарських засобів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, гуанетидин, метилдопи, вазодилататори, інгібітори АПФ, АРА, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібіторів зворотного захоплення дофаміну).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, такі як норадреналін, яка не є достатньою, щоб заборонити їх застосування.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г на добу та неселективні НПЗЗ

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як АРА II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом лікарського засобу Тіара Дуо та НПЗЗ може призвести до порушення функції нирок та підвищення рівня калію у плазмі крові. Тому, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

У пацієнтів літнього віку, пацієнтів зі зниженням ОЦК (зокрема у тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗЗ (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих лікарських засобів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Подвійна блокада РААС з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими лікарськими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, збільшується кількість випадків артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та дисфункції нирок (зокрема гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією. Не рекомендується подвійна блокада РААС зі застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену. Якщо терапія подвійною блокадою РААС є необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і показників артеріального тиску.

Одночасне застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв), пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу) та пацієнтам із діабетичною нефропатією протипоказане.

Одночасне застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові лікарські засоби для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, що можуть підвищувати рівень калію

У разі необхідності застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію у плазмі крові.

При одночасному застосуванні АРА II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках лікарський засіб Тіара Дуо, що містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

Транспортери

Отримані *in vitro* дані показують, що валсартан є субстратом транспортера печінкового поглинання OATP1B1/OATP1B3 та ефлюксного печінкового транспортера MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно не з'ясоване. Одночасне застосування інгібіторів транспортера поглинання (наприклад, рифампіну, циклоспорину) або транспортерів ефлюксу (наприклад,

ритонавіру) може призводити до підвищення системної експозиції валсартану. Починаючи або закінчуючи одночасне лікування такими лікарськими засобами, рекомендується проявляти необхідну обережність.

Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та будь-якого з таких лікарських засобів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлортіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлортіазидним компонентом лікарського засобу Тіара Дуо (див. взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом).

Взаємодії, пов'язані з гідрохлортіазидом

Одночасне застосування, що вимагає обережності

Лікарські засоби, застосування яких пов'язане із втратою калію та гіпокаліємією
Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду може посилюватися у разі одночасного застосування калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, адренокортикотропних гормонів (АКТГ), амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та похідних, антиаритмічних засобів.

Якщо є необхідність у призначенні цих лікарських засобів із комбінацією гідрохлортіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

Лікарські засоби, здатні індукувати шлуночкову тахікардію типу «пірует»

З огляду на ризик гіпокаліємії, гідрохлортіазид слід з обережністю застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що можуть індукувати шлуночкову тахікардію типу «пірует», зокрема з антиаритмічними засобами Ia та III класу, а також із деякими антипсихотичними засобами.

Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію у сироватці крові

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких лікарських засобів як антидепресанти, антипсихотичні лікарські засоби, протиепілептичні лікарські засоби тощо. Слід дотримуватися обережності при тривалому застосуванні цих лікарських засобів.

Лікарські засоби, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (torsades de pointes)

• Антиаритмічні лікарські засоби Ia класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).

• Антиаритмічні лікарські засоби III класу (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід).

• Деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).

• Інші (наприклад, бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин в/в, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін в/в).

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлортіазид слід з обережністю застосовувати

одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (*torsades de pointes*).

Глікозиди наперстянки

Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що спричиняє розвиток серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

Солі кальцію та вітамін D

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може спричиняти підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків із солями кальцію може спричиняти гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, у пацієнтів із гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованим станом), за рахунок посилення канальцевої реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні засоби (пероральні лікарські засоби та інсулін)

Лікування тіазидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного лікарського засобу може бути необхідною.

Слід з обережністю застосовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов’язаною з гідрохлортіазидом.

β-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Лікарські засоби, які застосовують у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, які сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у плазмі крові.

Може виникнути необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка
Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами (наприклад, атропін, біпериден), вірогідно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. Навпаки, можна очікувати, що прокінетичні лікарські засоби, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність діуретиків тіазидного типу.

Амантадин

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть збільшити ризик побічних реакцій, спричинених амантадином.

Іонообмінні смоли

Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, знижується під впливом холестираміну або колестиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних діуретиків. Однак зміщення у часі прийому гідрохлортіазиду та смоли таким чином, щоб гідрохлортіазид приймати не менше ніж за 4 години до або через 4–6 годин після прийому смоли, може звести до мінімуму ризик взаємодії.

Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, посилюють дію таких релаксантів скелетних м'язів як похідні кураре.

Циклоспорин

Одночасне застосування з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, подібних до подагри.

Алкоголь, анестетики та седативні лікарські засоби.

У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків із лікарськими засобами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, через зниження активності симпатичної центральної нервової системи або прямої судинорозширювальної дії), можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Метилдопа

Отримані окремі повідомлення про гемолітичну анемію у пацієнтів, яким призначають одночасне лікування метилдопою та гідрохлортіазидом.

Карбамазепін

У пацієнтів, які отримують гідрохлортіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати за ними належним чином.

Контрастні речовини, що містять йод

У разі спричиненої діуретиком дегідратації є підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препарату, що містить йод. Слід провести адекватне поповнення втрати рідини у пацієнта перед застосуванням.

Особливості застосування.

Зміни електролітів.

Калій

Тіазидні діуретики можуть спричиняти гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. Сумісна гіпомагніємія може спричиняти гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Оскільки лікарський засіб Тіара Дуо містить АРА II, слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні даного лікарського засобу Тіари Дуо із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомляли про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками. Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або ОЦК.

Лікування тіазидними діуретиками часто пов’язане з виникненням гіпонатріємії або із загостренням уже наявної гіпонатріємії та гіпохлоремічного алкалозу.

Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тіазидні діуретики потрібно застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Регулярно слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тіазиди посилюють виведення магнію зі сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або ОЦК в організмі (наприклад, у тих, хто отримує високі дози діуретиків) в окремих випадках після початку застосування лікарського засобу Тіара Дуо може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії даним лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або ОЦК.

У разі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у положення лежачи і, якщо необхідно, провести внутрішньовенну інфузію сольового розчину. Лікування можна продовжувати одразу ж після стабілізації артеріального тиску.

Кальцій

Тіазидні діуретики зменшують екскрецію кальцію в сечі та можуть спричинити підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Тіазидні діуретики потрібно застосовувати лише після корекції гіперкальціємії або лікування станів, що її спричиняють. Регулярно слід контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю РААС.

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності РААС (наприклад, у пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ пов’язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією, і рідко – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

Застосування лікарського засобу Тіара Дуо пацієнтами із тяжкою хронічною серцевою

недостатністю не обґрунтоване. Оскільки не виключено, що через пригнічення РААС застосування Тіари Дуо також може бути пов’язане із порушеннями функції нирок, Тіару Дуо не слід застосовувати таким пацієнтам.

Стеноз ниркової артерії.

Не слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів може збільшуватися рівень сечовини крові та креатиніну плазми крові.

Первинний гіперальдостеронізм.

Не слід застосовувати лікарський засіб Тіару Дуо пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх РААС не активована.

Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія.

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією потребують особливої обережності.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю із кліренсом креатиніну ≥30 мл/хв коригування дози не потрібне.

При застосуванні лікарського засобу Тіара Дуо пацієнтам з нирковою недостатністю рекомендується періодичний контроль рівня калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові.

Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) супутнє застосування блокаторів рецепторів ангіотензину, зокрема лікарського засобу Тіара Дуо або інгібіторів АПФ, з аліскіреном протипоказане.

Немає досвіду застосування валсартану пацієнтам із кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) або пацієнтам, які проходять діаліз.

Трансплантація нирок.

Дотепер немає досвіду щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення функції печінки.

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки. У пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна, однак лікарський засіб Тіара Дуо слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлортіазиду.

Тіазиди можуть спричиняти дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, Тіару Дуо слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі, а також після моніторингу клінічних і

лабораторних показників.

Лікарський засіб Тіара Дуо протипоказаний пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом.

Системний червоний вовчак.

Повідомляли, що тіазидні діуретики посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

Інші метаболічні порушення.

Тіазидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому лікарський засіб Тіара Дуо не рекомендується застосовувати пацієнтам із гіперурикемією та/або подагрою. Для хворих на діабет може знадобитися корекція дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію зі сечею та спричиняти непостійне та незначне підвищення рівня сироваткового кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу.

Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо оцінки функції паращитовидних залоз.

Фоточутливість.

Повідомлялося про випадки виникнення реакції фоточутливості при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакція фоточутливості виникає під час лікування, рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування сечогінного засобу вважається необхідним, рекомендується захищати відкриті ділянки шкіри від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Вагітність.

У період вагітності не слід розпочинати застосування АРА II. Якщо тільки продовження терапії АРА II не вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для використання у період вагітності. При виявленні вагітності лікування АРА II слід негайно припинити, і, за необхідності, розпочати альтернативну терапію.

Загальні застереження.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших АРА II в анамнезі. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлортіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією та астмою.

Ангіоневротичний набряк.

Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялося у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших лікарських засобів, у тому числі й при застосуванні інших АРА II, включаючи інгібітори АПФ. При розвитку набряку Квінке лікування АРА II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування лікарського засобу.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Застосування гідрохлортіазиду, сульфонаміду або похідних сульфонаміду було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, яка може призвести до хоріоїдального випіту з дефектом зорового поля, транзиторною міопією, до гострої перехідної короткозорості та гострої закритокутової глаукоми.

Застосування гідрохлортіазиду, сульфонаміду або похідних сульфонаміду може викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці та зазвичай виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована глаукома може призвести до незворотної втрати зору.

Основне лікування полягає в тому, щоб якомога швидше припинити прийом препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розпочати медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонаміду або пеніциліну.

Подвійна блокада РААС.

Є дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому застосування подвійної блокади РААС внаслідок прийому комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, його слід проводити тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ).

Підвищений ризик НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлортіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на Данському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Рекомендовано регулярно перевіряти шкіру таких пацієнтів на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі зміни шкіри. Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних і ультрафіолетових променів, при впливі сонячного світла – використання адекватного захисту. Підозрілі ураження шкіри слід негайно вивчити, включаючи проведення гістологічних досліджень, біопсій. Застосування гідрохлортіазиду також потрібно переглянути у пацієнтів, які перенесли НМРШ.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлортіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові. Гідрохлортіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Гостра респіраторна токсичність

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Валсартан

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування даного лікарського засобу підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що застосування АРА II протягом II та III триместрів спричиняє у людей фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо застосування АРА II мало місце, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю функції нирок та черепа. Немовлята, матері яких приймали АРА II, потребують ретельного нагляду щодо артеріальної гіпотензії.

Гідрохлортіазид

Досвід застосування гідрохлортіазиду у період вагітності є обмеженим, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлортіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлортіазиду його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і спричинити у плода та новонародженого: жовтяницю, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенію.

Лікар, який призначає лікарський засіб, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики у період вагітності.

З огляду на механізм дії АРА II є ризик ембріональних захворювань та захворювань плода. Згідно з ретроспективними даними, застосування інгібіторів АПФ у I триместрі пов’язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та летальний наслідок у зв’язку зі застосуванням протягом II та III триместру лікарських засобів, які безпосередньо впливають на РААС. У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом II триместру. Таким чином, ризик, пов’язаний із лікуванням валсартаном, вищий протягом II та III триместру. Були повідомлення про спонтанні аборти, олігогідрамніон та дисфункцію нирок у новонароджених, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан.

Новонароджених, які піддавалися впливу лікарського засобу внутрішньоутробно, слід ретельно обстежувати щодо наявності достатньої кількості сечі, гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, слід вжити відповідних медичних заходів (наприклад, провести регідратацію), щоб вивести лікарський засіб із кровообігу.

Внутрішньоматкова дія тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

Період годування груддю

Якщо застосування лікарського засобу вкрай необхідне, годування груддю слід припинити.

Немає жодної інформації щодо застосування валсартану протягом періоду годування груддю. Гідрохлортіазид проникає у грудне молоко в невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування грудного молока. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування із краще встановленими профілем безпеки, особливо у період годування новонародженого або недоношеної дитини.

Фертильність

Немає інформації про вплив валсартану на фертильність людини. Дослідження на щурах не показали будь-якого впливу валсартану на фертильність.

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

На початку застосування лікарського засобу (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку, з огляду на те, що іноді може виникнути запаморочення або втома. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза лікарського засобу Тіара Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг на добу. Таблетки 160 мг/25 мг слід призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/12,5 мг.

Якщо у подальшому при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг слід призначати пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

У разі відсутності ефекту від лікування Тіарою Дуо після 8 тижнів необхідно розглянути

застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2–4 тижнів. Для деяких пацієнтів може знадобиться 4–8 тижнів лікування.

Лікарський засіб Тіара Дуо можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю води.

Застосування пацієнтами з нирковою недостатністю

Для пацієнтів із нирковою недостатністю може бути необхідним зниження дози.

Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня (ШКФ ≥ 30 мл/хв) корекція дози не потрібна.

У зв’язку з тим, що лікарський засіб містить гідрохлортіазид, він протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) та анурією.

Немає даних щодо застосування валсартану пацієнтам із кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) та пацієнтам, яким застосовують діаліз.

Застосування пацієнтами з печінковою недостатністю

У зв’язку з тим, що лікарський засіб Тіара Дуо містить валсартан, застосування даного лікарського засобу пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом протипоказане.

Доза валсартану для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня небіліарного походження та холестазу не повинна перевищувати 80 мг.

Немає необхідності в корекції дози гідрохлоротіазиду для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю.

Застосування пацієнтам літнього віку (віком від 65 років)

Корекція дози пацієнтам літнього віку не потрібна.

Діти.

Лікарський засіб Тіара Дуо не рекомендується для застосування дітям у зв’язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

Передозування.

Передозування валсартаном може спричинити виражену артеріальну гіпотензію, яка, зі свого боку, може призвести до пригнічення свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлортіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, порушення балансу електролітів і, як наслідок, – аритмія та м’язові спазми. Найхарактернішими ознаками та симптомами передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м’язів,

парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини у крові (в основному ниркова недостатність).

У всіх випадках передозування потрібно вжити загальних підтримувальних заходів, зокрема проводити моніторинг стану пацієнта та заходи для стабілізації серцево-судинної функції.

Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза лікарського засобу, а також від тяжкості симптомів, при цьому першочерговим заходом є нормалізація гемоциркуляції.

Якщо лікарський засіб був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування лікарського засобу пройшов тривалий час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля.

При артеріальній гіпотензії слід покласти пацієнта у горизонтальне положення та невідкладно забезпечити відновлення водно-сольового балансу шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного сольового розчину.

Валсартан не можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу внаслідок його зв'язування з білками плазми крові, але для виведення з організму гідрохлортіазиду гемодіаліз є ефективним.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося у процесі клінічних досліджень через застосування валсартану з гідрохлортіазидом, порівняно з плацебо та в постмаркетинговий період, наведені нижче за системами органів.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (1/10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (1/1000, < 1/100), рідко (1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи за частотою побічні реакції наведені у порядку зменшення тяжкості.

Побічні реакції валсартану/гідрохлортіазиду

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору; рідко – кон'юнктивіт.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто – бронхіт, задишка, синусит, фаринго-ларингеальний біль, сухість у роті; дуже рідко – епітаксис (носова кровотеча), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – некардіогенний набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея; нечасто – біль у животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів; дуже рідко – порушення функції нирок.

Порушення обміну речовин, метаболізму: нечасто – дегідратація; частота невідома – гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: часто – головний біль, втома, запаморочення; нечасто – астенія, запаморочення, безсоння, тривога, парестезія; рідко – депресія; частота невідома – синкопе.

З боку серця: нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія.

З боку судин: нечасто – набряки, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз.

Інфекції: нечасто – вірусні інфекції, гарячка.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто – біль у спині, артралгія; нечасто – біль у кінцівках, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, судоми м’язів, міалгія.

З боку репродуктивної системи: часто – еректильна дисфункція.

Загальні розлади: нечасто – підвищена втомлюваність.

Лабораторні показники: частота невідома – підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові, підвищення рівня білірубіну та креатиніну у плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини у крові, нейтропенія.

Додаткова інформація щодо деяких побічних реакцій

За даними клінічних досліджень, зниження рівня калію в сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалося у 3,7 % пацієнтів, які отримували валсартан із гідрохлортіазидом, та у 3,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Підвищення вмісту креатиніну та азоту сечовини в крові спостерігалося відповідно у 1,9 % та 14,7 % пацієнтів, які приймали комбінацію валсартану з гідрохлортіазидом, і в 0,4 % та 6,3 % відповідно пацієнтів, які отримували плацебо в контрольованих клінічних дослідженнях.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігалися наведені далі явища, незалежно від причинно-наслідкового зв’язку зі застосуванням валсартану з гідрохлортіазидом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв’язок, розтягнення м’язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Описані реакції були пов’язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігалися при застосуванні валсартану з гідрохлортіазидом.

У рідкісних випадках терапія валсартаном може бути пов’язана зі зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях значне (> 20 %) зниження гематокриту та рівня гемоглобіну спостерігалося відповідно у 0,8 % та 0,4 % пацієнтів. У 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося зниження гематокриту

або рівня гемоглобіну.

Нейтропенія спостерігалась у 1,9 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях значне підвищення рівня креатиніну, калію та загального білірубіну в сироватці крові спостерігалося відповідно у 0,8 %, 4,4 % та 6 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 %, 6,4 % та 12,9 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів, які застосовували валсартан, нечасто спостерігалося підвищення показників функції печінки.

Немає необхідності проводити спеціальний моніторинг лабораторних показників у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які застосовують терапію валсартаном.

Наведені далі побічні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу: абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція, гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення, гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв’язок, судоми та розтягнення м’язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці побічні реакції причинний зв’язок із терапією.

У постмаркетинговий період застосування валсартану з гідрохлортіазидом були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрати свідомості та інших реакцій гіперчутливості, таких як сироваткова недостатність та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок.

Повідомляли про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

Додаткова інформація щодо окремих компонентів

Побічні реакції, що виникали при застосуванні валсартану та гідрохлортіазиду окремо, можуть бути потенційно небажаними ефектами також і при застосуванні Тіари Дуо, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

Побічні реакції при застосуванні валсартану:

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вестибулярне запаморочення (вертиго).

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – біль у животі, гастроентерит.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: частота невідома – підвищення показників функції печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома – ниркова недостатність, гостра

ниркова недостатність.

З боку обміну речовин, метаболізму: частота невідома – підвищення рівня калію у плазмі крові, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: нечасто – астенія, безсоння, запаморочення; рідко – невралгія.

З боку серця: дуже рідко – серцева аритмія.

З боку судин: частота невідома – васкуліт.

З боку крові та лімфатичної системи: частота невідома – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: частота невідома – інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто – артралгія.

З боку репродуктивної системи: нечасто – зниження лібідо.

Реакції, що спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу незалежно від їхнього причинного зв'язку зі застосуванням валсартану: артралгія, астенія, біль у спині, діарея, запаморочення, головний біль, безсоння, зниження лібідо, нудота, набряк, фарингіт, риніт, синусит, запалення верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції.

Побічні реакції при застосуванні гідрохлортіазиду:

Гідрохлортіазид широко застосовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у лікарському засобі Тіара Дуо. Зазначені далі побічні реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, як монотерапію:

З боку органів зору: рідко – нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування; частота невідома – гостра міопія та гостра закритокутова глаукома, хоріоїдний випіт.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – втрата апетиту, легка нудота і блювання; рідко – запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея; дуже рідко – панкреатит.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома – гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – гіпокаліємія, при застосуванні високих доз – збільшення рівня ліпідів крові; часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму у хворих на цукровий

діабет; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз.

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

З боку психіки: рідко – депресія, порушення сну.

З боку серця: рідко – аритмія.

З боку судин: часто – постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

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

З боку імунної системи: дуже рідко – реакції гіперчутливості.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – кропив'янка та інші види висипу; рідко – фотосенсибілізація; дуже рідко – некротичний васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри; частота невідома – мультиформна еритема.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти і поліпи) новоутворення: частота невідома – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітина карцинома).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: частота невідома – м'язові спазми.

З боку репродуктивної системи: часто – імпотенція.

Загальні розлади: частота невідома – підвищення температури, втома.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 80/12,5 мг та по 160/12,5 мг

По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 4 контурні чарункові упаковки у пачці; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1, по 2 або по 6 контурних чарункових упаковок в пачці.

Таблетки по 160/25 мг

По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 або по 4 контурні чарункові упаковки у пачці; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 1 або по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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