

## **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 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 C09D A03.

## **Фармакодинаміка**

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений з ангіотензину I з участю ангіотензин-перетворювального 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 внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ<sub>1</sub>, які впливають на ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади АТ<sub>1</sub>-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні АТ<sub>2</sub>-рецептори, що врівноважує ефект АТ<sub>1</sub>-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно АТ<sub>1</sub>-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з АТ<sub>1</sub>

-рецепторами, ніж із АТ<sub>2</sub>-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 відзначено 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 гідрохлротіазиду, 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.

Призначення лікарського засобу пацієнтам із гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування разової 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 разової дози. За умови регулярного застосування лікарського засобу максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2–4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

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

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 каналців, 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця транспортування Cl<sup>-</sup>.

Як результат цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, через що підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, знижуються концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення АРА II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика.

## **Фармакокінетика**

*Валсартан.* Після внутрішнього застосування лікарського засобу всмоктування валсартану і гідрохлортіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності Тіари 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 один раз на день кумуляція незначна. Концентрації лікарського засобу у плазмі крові у 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 з 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 площі під кривою «концентрація-час» 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 нисхідною 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 з сечею: понад 95 % дози у незміненому вигляді і 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 призначення 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 порушенням функції нирок.* Пацієнтам із кліренсом креатиніну 30–70 мл/хв корекція дози не потрібна.

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

При наявності ниркової дисфункції середні пікові рівні 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 каналців. Стан функції нирок відіграє

велику роль у фармакокінетиці гідрохлортіазиду, що і зрозуміло, враховуючи, що цей лікарський засіб виводиться лише нирками.

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні 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 важкою нирковою недостатністю спостерігалось восьмикратне збільшення AUC. Гідрохлортіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю.

*Порушення функції печінки.* Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо 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 ( $\geq 50000$  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.

## **Показання**

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

## **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів.
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестааз.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- 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 порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів АПФ чи АРА.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

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

Одночасне застосування не рекомендується

*Літії*

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*

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 використання.

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

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як АРА II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Тіари Дуо та НПЗЗ може призвести до погіршення 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 об'єму циркулюючої крові (зокрема у тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗЗ (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик погіршення 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 засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, збільшується кількість випадків гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії і дисфункції нирок (зокрема гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією. Не рекомендується подвійна блокада РААС із 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 тяжким порушенням 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 у сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках Тіару 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 Тіари 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, адренкортикотропних гормонів (АКТГ), амфотерицину, карбенексолону, 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 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, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, 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 застосовувати з обережністю 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 сприяє розвитку серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

#### *Солі кальцію та вітамін D*

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може сприяти підвищенню рівня кальцію у плазмі крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків із солями кальцію може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, пацієнтів із гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованими станами), за рахунок посилення каналцевої

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 використовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлортіазидом.

### *β-блокатори та діазоксид*

Одночасне використання 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.

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 небажаних ефектів, спричинених амантадином.

### *Іонообмінні смоли*

Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, знижується під впливом холестираміну або колестиполу. Це може зумовити субтерапевтичні

ефекти тiazидних діуретиків. Однак зміщення у часі прийому гідрохлортiazиду та смоли таким чином, щоб гідрохлортiazид 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)*

Тiazиди, включаючи гідрохлортiazид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

*Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)*

Тiazиди, включаючи гідрохлортiazид, посилюють дію таких релаксантів скелетних м'язів як похідні кураре.

*Циклоспорин*

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

*Алкоголь, анестетики та седативні лікарські засоби.*

У разі одночасного застосування тiazидних 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 гідрохлортiazидом.

*Карбамазепін*

У пацієнтів, які отримують гідрохлортiazид одночасно з карбамазепіном, може розвинути 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 Тіара Дуо містить АРА ІІ, слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні Тіари Дуо із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або 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 об'єму циркулюючої крові (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 слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Регулярно слід контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тіазиди посилюють виведення магнію із 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 терапії Тіарою Дуо може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії даним лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або ОЦК.

У разі гіпотензії пацієнта слід покласти у положенні 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 слід 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 важкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією, і рідко – з гострою нирковою недостатністю.

Застосування Тіари 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 порушенням функції нирок, Тіару Дуо не слід застосовувати таким пацієнтам.

*Стеноз ниркової артерії.*

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

*Первинний гіперальдостеронізм.*

Не слід застосовувати 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 із легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв ) регулювання дози не потрібне. Треба з обережністю застосовувати Тіару Дуо при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати

азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони неефективні в якості монотерапії при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть пацієнтам із кліренсом креатиніну < 30 мл/хв.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) супутнє застосування блокаторів рецепторів ангіотензину, зокрема Тіари Дуо або інгібіторів АПФ, з аліскіреном протипоказане.

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

#### *Трансплантація нирок.*

У даний час немає досвіду щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтами, 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 Тіару 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.

Тіара Дуо протипоказана 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 рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому Тіару Дуо не рекомендується застосовувати пацієнтам із гіперурикемією та/або подагрюю. Для хворих на діабет може знадобитися корекція дозування інсуліну або пероральних

гіпоглікемічних препаратів. Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з 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, пацієнок, 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.*

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 отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших лікарських засобів, у тому числі і 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, транзиторної міопії, гострої перехідної короткозорості і гострої закритокутової глаукоми. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай триває протягом кількох годин або тижнів від початку прийому лікарського засобу. Нелікована глаукома може призвести до незворотної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування лікарського засобу. Можливо, знадобиться медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонаміду або пеніциліну.

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 білірубину в сироватці крові.

*Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда*

У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти з серйозною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ або АРА може бути пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

*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 має бути переглянуте у пацієнтів, які перенесли НМРШ.

### **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.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Вагітність*

#### Валсартан

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом 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, 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 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 використання 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 із 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 тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлортiazид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

#### *Період годування груддю*

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

Немає жодної інформації щодо використання валсартану протягом годування груддю. Гідрохлортiazид проникає у грудне молоко в невеликих кількостях. Тiazиди у високих дозах викликають діурез, що може пригнічувати продукування грудного молока. Протягом періоду годування груддю бажано використовувати альтернативні методи лікування із краще встановленими профілями 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.

#### **Спосіб застосування та дози**

Рекомендована доза Тiари 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 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 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 знадобитися 4–8 тижнів лікування.

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

#### *Застосування пацієнтами літнього віку (від 65 років)*

Тіару Дуо можна застосовувати пацієнтам будь-якого віку.

#### *Застосування пацієнтами з нирковою недостатністю*

Для пацієнтів із нирковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що лікарський засіб містить гідрохлортіазид, він протипоказаний пацієнтам з анурією, а у разі застосування пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) потрібна особлива обережність.

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

#### *Застосування пацієнтами з печінковою недостатністю*

Для пацієнтів із печінковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що Тіара Дуо містить гідрохлортіазид, її необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із печінковою недостатністю. У зв'язку з тим, що Тіара Дуо містить валсартан, застосування пацієнтами із біліарним цирозом або холестаазом протипоказане.

Доза валсартану для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження та холестазу не повинна перевищувати 80 мг.

## **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 гіпотензію, яка, у свою чергу, 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, аритмію 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 в 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 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, але для виведення з організму гідрохлортіазиду гемодіаліз є ефективним.

## **Побічні реакції**

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялося у ході клінічних досліджень через застосування валсартану з гідрохлортіазидом, порівняно з плацебо та в

постмаркетинговий період, наведені нижче за системами органів.

Частоту небажаних 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), невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи за частотою небажані реакції наведені у порядку зменшення тяжкості.

#### Небажані 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); невідомо – 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; невідомо – гіпокаліємія, гіпонатріємія.

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

*З боку серця:* нечасто – 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:* невідомо – підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові, підвищення рівня білірубину та креатиніну у плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини в крові, нейтропенія.

*Додаткова інформація щодо деяких побічних реакцій*

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

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

Під час клінічних досліджень у пацієнтів із гіпертензією спостерігалися наведені далі явища, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із 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 спостерігалось відповідно у 0,8 % та 0,4 % пацієнтів. У 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось 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 білірубину в сироватці крові спостерігалось 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 отримували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення показників функції печінки.

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

Наведені далі 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 ефекти 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*

Небажані 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.

#### Небажані 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:* невідомо – підвищення показників функції печінки.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* невідомо – ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність.

*З боку обміну речовин, метаболізму:* невідомо – 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:* невідомо – васкуліт.

*З боку крові та лімфатичної системи:* невідомо – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

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

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* невідомо – 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 із 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.

Небажані реакції при застосуванні гідрохлортіазиду:

Гідрохлортіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Тіара Дуо. Зазначені далі небажані 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; невідомо – 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 холестаза або жовтяниця.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* невідомо – гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.



*З боку обміну речовин, метаболізму:* дуже часто – гіпокаліємія, при застосуванні високих доз – збільшення рівнів 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 посилюватись 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; невідомо – 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; невідомо – мультиформна еритема.

*Доброякісні, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти і поліпи) новоутворення:* невідомо – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

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

*З боку репродуктивної системи:* часто – імпотенція.

*Загальні розлади:* невідомо – 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**

По 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 контурні чарункові упаковки в пачці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

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

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).