

## **Состав**

*действующие вещества:* 1 таблетка содержит валсартана 160 мг, гидрохлоротиазида 25 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, опадрай II 85F розовый - для таблеток по 80 / 12,5 мг и 160/25 мг опадрай II 85F белый - для таблеток 160 / 12,5 мг.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

Тиара Дуо 160/25 мг : таблетки круглой формы, покрытые оболочкой розового цвета, с чертой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Валсартан и диуретики. Код АТХ C09D A03.

## **Фармакодинамика**

Активным гормоном ренин-ангиотензин-(РААС) является ангиотензин II, образующийся из ангиотензина I с участием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления. Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II оказывает прямое вазопрессорное действие. Кроме того, он способствует задержке натрия и стимулирует секрецию альдостерона.

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Увеличенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT2-рецепторы, уравновешивает эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо

частичной активности агониста относительно АТ1-рецепторов и имеет намного большую (примерно в 20000 раз) родство с АТ1-рецепторами, чем с АТ2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, принимавших валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9% соответственно). У пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $P < 0,05$ ). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение лекарственного средства пациентам с гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после назначения внутреннего применения разовой дозы лекарственного средства начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении лекарственного средства максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлортиазидом эффективно снижает артериальное давление.

Точкой действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных извитых почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладают высокой чувствительностью к действию диуретиков, и где происходит подавление транспорта ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Механизм действия тиазидов связан с подавлением насоса  $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ , что, очевидно, происходит за счет конкуренции за места транспортировки  $\text{Cl}^-$ .

В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. Вследствие диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и,

следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке крови. Взаимосвязь между ренина и альдостероном опосредуется ангиотензина II, поэтому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшит потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

## **Фармакокинетика**

*Валсартан.* После приема препарата внутрь всасывание валсартана и гидрохлоротиазида происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина биодоступности Тиары Дуо составляет 23%. Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $t_{1/2\alpha} < 1$  час и  $t_{1/2\beta}$  почти 9 часов). В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении лекарственного средства изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме лекарственного средства один раз в день кумуляция незначительна. Концентрации лекарственного средства в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы. Валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94-97%), преимущественно с альбумином. Объем распределения в период равновесного состояния низкий (около 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч), клиренс валсартана происходит относительно медленно (около 2 л/ч). Количество валсартана, что выводится с калом, составляет 70% (от величины, принятой внутрь дозы), а почти 30% выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

При назначении валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно после 8 часов после приема препарата, концентрация лекарственного средства в плазме как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей одинаковы. Уменьшение площади под кривой «концентрация-время» не сопровождается значительным снижением терапевтического эффекта.

*Гидрохлортиазид.* Всасывания гидрохлоротиазида после приема внутрь происходит быстро ( $t_{max}$  - примерно 2 часов). Фармакокинетика лекарственного средства в фазах распределения и выведения описывается в целом биекспоненциальной нисходящей кривой; период полувыведения конечной фазы составляет 6-15 часов. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) растет прямо пропорционально увеличению дозы. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлоротиазида не изменяется; при назначении один раз в сутки кумуляция незначительна. Биодоступность гидрохлоротиазида при приеме внутрь составляет 60-80%. Выводится с мочой: более 95% дозы в неизмененном виде и около 4% - в виде гидролизата - 2-амино-4-хлор-*m*-

бензенидисульфонамида. При одновременном применении гидрохлоротиазида с пищей отмечалось как повышение, так и снижение его системной биодоступности по сравнению с соответствующим показателем при приеме натощак. Диапазон этих изменений незначителен и не имеет клинической значимости.

*Валсартан/гидрохлоротиазид.* При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременное назначение гидрохлоротиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Однако это взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был обнаружен отчетливый антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

#### *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*

*Пациенты пожилого возраста.* У некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста, однако он не был клинически значимым.

Ограниченные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста как здоровых, так и страдающих артериальной гипертензией, системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* Пациентам с клиренсом креатинина 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Нет данных о применении Тиары Дуо пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентам, находящимся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы и не выводится при гемодиализе; гидрохлортиазид, наоборот, выводится из организма при гемодиализе.

Вывод гидрохлоротиазида почками происходит путем пассивной фильтрации и активной секреции в просвет почечных канальцев. Состояние функции почек играет большую роль в фармакокинетике гидрохлоротиазида, что и понятно, учитывая, что это лекарственное средство выводится почками.

*Нарушение функции печени.* Системное воздействие валсартана у пациентов со слабо выраженными (n = 6) и умеренно выраженными (n = 5) нарушениями функции печени было в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

Заболевания печени существенно не влияют на фармакокинетику гидрохлоротиазида, поэтому снижение его дозы не требуется.

### *Немеланомный рак кожи (НМРШ)*

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о кумулятивном дозозависимой связи между экспозицией гидрохлоротиазида и развитием НМРШ. Одно исследование включало 71533 случая базальноклеточной карциномы (из них 1430833 человек из контрольной группы) и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы (из них 172 462 человека из контрольной группы). Высокое дозирование гидрохлоротиазида ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) было связано с скорректированным соотношением рисков (OR) 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3, 68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. Кумулятивная зависимость доза-ответ наблюдалась как при базальноклеточной карциноме, так и при плоскоклеточной карциноме. Другое исследование показало возможную связь между раком губ и применением гидрохлоротиазида: 633 случая рака губ были сопоставлены с 63067 контрольными группами населения с использованием стратегии выбора риска. Кумулятивная зависимость доза-ответ была продемонстрирована с скорректированным OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличиваясь до OR 3,9 (3,0-4,9) при применении высокой дозы (~ 25000 мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой дозы (~ 100 000 мг). Например, совокупная доза 100000 мг соответствует ежедневному применению определенной суточной дозы 25 мг в течение периода более 10 лет.

### **Показания**

Эссенциальная артериальная гипертензия у пациентов, давление крови которых соответственно не регулируется монотерапией.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам Тиары Дуо или к другим производным сульфонамидов.
- Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаза.
- Анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном пациентам

с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Наследственный ангионевротический отек или ангионевротический отек в ходе предварительного применения ингибиторов АПФ или АРА.

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

*Взаимодействия, связанные как с вальсартаном, так и с гидрохлоротиазидом*

Одновременное применение не рекомендуется

*Литий*

Обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и проявления токсичности были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов АПФ и тиазидов, в том числе гидрохлоротиазида. В связи с отсутствием опыта одновременного применения валсартана и лития такая комбинация не рекомендуется. В случае необходимости применения такой комбинации рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови.

Одновременное применение, требующее осторожности

*Другие антигипертензивные лекарственные средства*

Тиара Дуо может усиливать действие других препаратов с антигипертензивными свойствами (например, гуанетидин, метилдопы, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы обратного захвата дофамина).

*Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)*

Возможна снижена реакция на прессорные амины, не является достаточным, чтобы исключить их использование.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту >3 г/сут и неселективные НПВП*

НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременный прием Тиары Дуо и НПВП может привести к

ухудшению функции почек и уровня калия в плазме крови. Таким образом, рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также адекватная гидратация пациента.

### Взаимодействия, связанные с вальсартаном

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном*

В случае одновременного применения АРА, включая валсартан, с другими средствами, блокирующие РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен, увеличивается количество случаев гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и дисфункции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с применением ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном. Если терапия двойной блокадой ренин-ангиотензин-считается абсолютно необходимым, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и показателей артериального давления.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном пациентам с тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин), пациентам с сахарным диабетом типа 1 и 2 и пациентам с диабетической нефропатией противопоказано

### Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащих пищевые добавки, солевые лекарственные средства для заместительной терапии, содержащие калий и другие вещества, которые могут повышать уровень калия

В случае необходимости применения лекарственного средства, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном, рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови.

### *Транспортеры*

Полученные *in vitro* данные показывают, что валсартан является субстратом транспортера печеночного поглощения OATP1B1/OATP1B3 и ефлюксного печеночного транспортера MRP2. Клиническое значение этих данных окончательно не выяснено. Одновременное применение ингибиторов транспортера поглощения (например, рифампина циклоспорина) или транспортеров ефлюксу (например, ритонавира) может приводить к повышению

системной экспозиции валсартана. Начиная или заканчивая одновременное лечение такими лекарственными средствами, рекомендуется проявлять необходимую осторожность.

### Отсутствие взаимодействия

В исследованиях лекарственного взаимодействия валсартана не было отмечено клинически значимых взаимодействий валсартана и любого из следующих препаратов: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлортиазидным компонентом Тиары Дуо (см. Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом).

### Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом

#### *Одновременное применение, требующее осторожности*

Лекарственные средства, применение которых связано с потерей калия и гипокалиемией Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может усиливаться при одновременном применении при одновременном назначении диуретиков, кортикостероидов, слабительных средств, АКТГ, амфотерицина, карбенексола, пенициллина G, салициловой кислоты и производных).

Если есть необходимость в назначении этих лекарственных средств с комбинацией гидрохлортиазида и валсартана, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

Лекарственные средства, способные индуцировать желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Учитывая риск гипокалиемии, гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать желудочковой тахикардии типа «пируэт», в частности антиаритмическими средствами Ia и III класса, а также с некоторыми антипсихотическими средствами.

#### *Лекарственные средства, влияющие на уровень натрия в сыворотке крови*

Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться в случае одновременного приема таких лекарственных средств как антидепрессанты, антипсихотические средства, противоэпилептические препараты и тому подобное. В случае длительного применения этих лекарственных средств рекомендуется осторожность.



Лекарственные средства, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes).

- Антиаритмические препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, Кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин в/в).

В связи с риском развития гипокалиемии гидрохлортиазид следует применять с осторожностью одновременно с лекарственными средствами, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes).

#### *Гликозиды наперстянки*

Индуцированная тиазидами гипокалиемия или гипомагниемия может возникнуть как побочный эффект, что способствует развитию сердечной аритмии, индуцированной препаратами наперстянки.

#### *Соли кальция и витамин D*

Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, одновременно с витамином D или солями кальция может способствовать повышению уровня кальция в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков с солями кальция может вызвать гиперкальциемию у пациентов, склонных к гиперкальциемии (например, пациентов с гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями или витамин D-опосредованными состояниями), за счет усиления канальцевой реабсорбции кальция.

#### *Противодиабетические средства (пероральные лекарственные средства и инсулин)*

Лечение тиазидами может влиять на толерантность к глюкозе. Коррекция дозы антидиабетического лекарственного средства может потребоваться.

Следует с осторожностью использовать метформин из-за риска лактатацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с гидрохлортиазидом.

### *Бета-блокаторы и diaзoкcид*

Одновременное использование тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усилить гипергликемический эффект диазоксида.

### *Лекарственные средства, применяемые в лечении подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)*

Может возникнуть необходимость коррекции дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в плазме.

Может возникнуть необходимость увеличения дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может увеличить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

### *Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден)*

Биодоступность тиазидных диуретиков может быть увеличена антихолинергическими средствами, вероятно, из-за снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Наоборот, можно ожидать, что прокинетики лекарственные средства, такие как цизаприд, могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

### *Амантадин*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут увеличить риск побочных эффектов, амантадина.

### *Ионообменные смолы*

Абсорбция тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазид, снижается под влиянием колестирамина или колестипола. Это может привести к субтерапевтической эффективности тиазидных диуретиков. Однако смещение во времени приема гидрохлоротиазид и смолы таким образом, чтобы гидрохлоротиазид принимать не менее чем за 4 часа до или через 4-6 часов после приема смолы, может свести к минимуму риск взаимодействия.

### *Цитотоксические средства (например, циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут уменьшать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

*Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин)*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, усиливают действие таких релаксантов скелетных мышц как производные кураре.

*Циклоспорин*

Одновременное назначение с циклоспорином может увеличивать риск гиперурикемии и осложнений, подобных подагры.

*Алкоголь, анестетики и седативные лекарственные средства*

В случае одновременного применения тиазидных диуретиков с препаратами, которые также могут снижать артериальное давление (например за счет снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямой сосудорасширяющего действия), возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

*Метилдопа*

Полученные отдельные сообщения о гемолитической анемии у пациентов, которым назначают одновременное лечение метилдопой и гидрохлоротиазидом.

*Карбамазепин*

У пациентов, получающих гидрохлортиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Таких пациентов следует сообщить о возможности гипонатриемичной реакции и наблюдать должным образом.

*Контрастные вещества, содержащие йод*

В случае вызванной диуретиком дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препарата, содержащего йод. Следует провести адекватное восполнения потери жидкости у пациента перед применением.

## **Особенности применения**

*Изменения электролитов*

Следует соблюдать осторожность при совместном применении Тиары Дуо с солями калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин). Сообщалось о случаях гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками. Рекомендуется часто

проверять содержание калия в сыворотке крови. Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза.

Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что в результате может привести к гипомагниемии.

*Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК)*

У пациентов с выраженным дефицитом натрия и/или объема циркулирующей крови в организме, например в тех, кто получает высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале терапии тиара Дуо может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом терапии данным лекарственным средством следует провести коррекцию содержания в организме натрия и/или объема циркулирующей крови.

В случае гипотензии пациента следует положить в положении лежа и, если необходимо, провести инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжать сразу после стабилизации артериального давления.

*Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями с повышенной активностью ренин-ангиотензин-*

У пациентов, функция почек которых зависит от активности ренин-ангиотензин- (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ связано с олигурией и/или прогрессирующей азотемией, и редко - с острой почечной недостаточностью. Применение Тиары Дуо больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью необоснованно.

Поскольку не может быть исключено, что из-за подавления ренин-ангиотензин- применения Тиары Дуо также может быть связан с нарушением функции почек, Тиару Дуо не следует применять таким пациентам.

*Стеноз почечной артерии*

Не следует применять препарат пациентам с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом, вызванным единственной почкой, поскольку у таких пациентов могут увеличиваться уровни мочевины и креатинина плазмы.

Первичный гиперальдостеронизм

Не следует применять Тиару Дуо пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку их ренин-ангиотензиновая система не активирована.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Как и при применении других вазодилататоров, пациенты со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ) требуют особой осторожности.

#### *Нарушение функции почек*

Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $>30$  мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Следует с осторожностью применять Тиару Дуо при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин). Тиазидные диуретики могут провоцировать азотемию у пациентов с хроническим нарушением функции почек. Они неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин), но их можно применять с надлежащей осторожностью в комбинации с петлевыми диуретиками даже пациентам с клиренсом креатинина  $<30$  мл/мин.

#### *Трансплантация почек*

В настоящее время нет опыта относительно безопасности применения лекарственного средства пациентам, которым недавно проведено трансплантации почки.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени без холестаза коррекция дозы не требуется. Однако Тиару Дуо следует применять с осторожностью. Заболевания печени существенно не изменяют фармакокинетику гидрохлортиазида.

#### *Системная красная волчанка*

Сообщалось, что тиазидные диуретики усиливают или активируют проявления системной красной волчанки.

Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. У больных диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или

пероральных противодиабетических препаратов. Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать непостоянное и незначительное повышение уровня сывороточного кальция при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Значительная гиперкальциемия может свидетельствовать о наличии у пациента фонового гиперпаратиреоза.

Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов по оценке функции паращитовидных желез.

### *Фотосенсибилизация*

Сообщалось о случаях возникновения фотосенсибилизация при применении тиазидных диуретиков. Если реакция фоточувствительности возникает во время лечения рекомендуется прекратить. Если повторное применение мочегонного средства считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения.

### *Беременность*

В период беременности не следует начинать применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если только продолжения терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные виды антигипертензивного лечения, имеют установленный профиль безопасности для использования в период беременности. При обнаружении беременности лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

### *Общие*

Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с повышенной чувствительностью к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II в анамнезе. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазида более вероятны у пациентов с аллергией и астмой.

### *Ангионевротический отек*

О возникновении отека Квинке (в том числе отека гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) сообщалось у пациентов, получавших валсартан, некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при применении других препаратов, в том числе и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II. При развитии отека Квинке лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить. Противопоказано повторное применение

лекарственного средства.

### *Острая глаукома*

Применение гидрохлоротиазид, сульфонамида было связано с возникновением идиосинкратической реакции, которая может привести к острой переходной близорукости и острой закрытоугольной глаукомы. Отмечается острое снижение остроты зрения или боль в глазах. Эта симптоматика обычно длится в течение нескольких часов в неделю при приеме лекарственного средства. Нелеченная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Следует немедленно прекратить применение лекарственного средства так быстро, как это возможно. Возможно, понадобится медикаментозное или хирургическое лечение. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на применение сульфонамида или пенициллина.

### *Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется*

Гидрохлоротиазид может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови. Гидрохлоротиазид способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

### *Пациенты с сердечной недостаточностью, предшествующим инфарктом миокарда*

У пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС (например, пациенты с серьезной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ или АРА может быть связано с олигурией и/или прогрессирующей азотемией, а в отдельных случаях - с острой почечной недостаточностью и летальным исходом. Оценка состояния больных с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда должна всегда включать оценку функции почек.

### *Немеланомный рак кожи (НМРШ)*

Повышенный риск НМРШ (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях, основанных на Датском национальном реестре рака. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может быть потенциальным механизмом развития НМРШ.

Пациенты, принимающие гидрохлортиазид, должны быть проинформированы о риске НМРШ. Рекомендуется регулярно проверять кожу таких пациентов на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных

изменения кожи. Возможны профилактические мероприятия с целью минимизации риска развития рака кожи, такие как ограничение влияния солнечных и ультрафиолетовых лучей, при воздействии солнечного света - использование адекватной защиты.

Подозрительные поражения кожи следует немедленно изучить, включая проведение гистологических исследований, биопсий. Применение гидрохлоротиазида также должно быть пересмотрено у пациентов, перенесших НМРШ.

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

В начале применения лекарственного средства (период определяется индивидуально врачом) запрещается управлять автомобилем и выполнять работу, что может привести к несчастному случаю. Позже степень запрета определяется врачом.

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

#### Беременность

##### *Валсартан*

Препарат не следует применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Известно, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в течение II и III триместров вызывает у людей фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если применение антагонистов рецепторов ангиотензина II имело место, начиная со II триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового контроля функции почек и черепа. Младенцы, матери которых принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, нуждаются в тщательном наблюдении по гипотензии.

##### *Гидрохлортиазид*

Опыт применения гидрохлортиазида в период беременности ограничен, особенно в течение I триместра. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлортиазид проникает через плаценту. На основании фармакологических



механизмов действия гидрохлортиазида его использования в течение II и III триместров беременности может привести к нарушению фетоплацентарного кровообращения и вызвать у плода и новорожденного такие эффекты как желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

### *Период кормления грудью*

Если использование препарата крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить.

Нет никакой информации относительно использования валсартана в течение кормления грудью. Гидрохлортиазид проникает в грудное молоко в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах вызывают диурез, что может подавлять выработку грудного молока. В период кормления грудью желательно использовать альтернативные методы лечения с лучше установленными профилями безопасности, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

### *Фертильность*

Нет информации о влиянии валсартана на фертильность человека. Исследования на крысах не показали какого-либо влияния валсартана на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза Тиары Дуо - 1 таблетка 80 мг / 12,5 мг в сутки. При недостаточном снижении артериального давления через 3-4 недели лечения рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 1 таблетка 160 мг / 12,5 мг в сутки. Таблетки 160 мг / 25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение артериального давления при применении таблеток 160 мг / 12,5 мг.

Если в дальнейшем при применении таблеток 160 мг / 25 мг артериальное давление снижается недостаточно, рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 320 мг / 12,5 мг. Таблетки 320 мг / 25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение артериального давления при применении таблеток 320 мг / 12,5 мг.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг / 25 мг.

В случае отсутствия эффекта от лечения тиара Дуо после 8 недель необходимо рассмотреть применение дополнительного или альтернативного лекарственного средства.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2-4 недель. Для некоторых пациентов может понадобиться 4-8 недель лечения.

Лекарственное средство Тиара Дуо можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует запивать небольшим количеством воды.

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

Тиару Дуо можно применять пациентам любого возраста.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Для пациентов с почечной недостаточностью возможно снижение дозы. В связи с тем, что лекарственное средство содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан пациентам с анурией, а в случае применения пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин) требуется особая осторожность.

Нет данных по применению валсартана пациентами с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<10$  мл / мин) и пациентами, которым применяют диализ.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Для пациентов с печеночной недостаточностью возможно снижение дозы. В связи с тем, что Тиара Дуо содержит гидрохлоротиазид, ее необходимо применять с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью. В зв'язку с тем, что Тиара Дуо содержит валсартан, применение пациентами с билиарным циррозом или холестаазом противопоказано.

Доза валсартана у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и холестаза не должна превышать 80 мг.

### **Дети**

Лекарственное средство Тиара Дуо не рекомендуется для применения у детей в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

### **Передозировка**

Передозировка валсартаном может вызвать выраженную гипотензию, которая, в свою очередь, может привести к угнетению сознания, развития сосудистой недостаточности и/или шока.

При передозировке гидрохлортиазидом могут возникнуть следующие признаки и симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушение баланса электролитов, и как следствие, аритмию и мышечные спазмы. Наиболее характерными признаками и симптомами передозировки также тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазме мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Терапевтические мероприятия зависят от того, как давно была принята большая доза препарата, а также вид тяжести симптомов при этом первоочередной мерой является нормализация гемоциркуляции.

Если лекарственное средство был принят недавно, следует вызвать рвоту. Если после применения лекарственного средства прошел длительное время, необходимо дать пациенту достаточное количество активированного угля.

При гипотензии следует положить пациента в горизонтальное положение и безотлагательно обеспечить восстановление водно-солевого баланса путем введения изотонического солевого раствора.

Валсартан нельзя вывести из организма с помощью гемодиализа вследствие его связывания с белками плазмы, но для выведения из организма гидрохлортиазида гемодиализ эффективен.

## **Побочные реакции**

Нежелательные реакции, о которых чаще всего сообщалось в ходе клинических испытаний и проведения лабораторных исследований в течение применения валсартана с гидрохлортиазидом сравнению с плацебо и в индивидуальных постмаркетинговых сообщениях, приведенные ниже в зависимости от класса системы органов. Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при применении каждого компонента по отдельности, но которые не наблюдались в клинических испытаниях, могут возникнуть во время лечения комбинацией валсартан/гидрохлортиазид.

Нежелательные побочные реакции приведены по частоте: очень часто (1/10) часто (1/100, <1/10); нечасто (1/1000, <1/100) редко (1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000), неизвестно (нельзя оценить на основе доступных данных). В рамках каждой группы частоты побочных реакций приведены в порядке уменьшения серьезности проявления.

Частота нежелательных реакций валсартана/гидрохлортиазид

*Со стороны органов зрения:* нечасто нечеткость зрения; редко конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто отит среднего уха, звон в ушах.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто кашель, насморк, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей нечасто бронхит, одышка, синусит, глоточно-гортанный боль, сухость во рту очень редко носовое кровотечение; неизвестно: некардиогенный отек легких.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень редко диарея нечасто: боль в животе, диспепсия, тошнота, гастроэнтерит.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нечасто частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей; неизвестно: нарушение функции почек.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* нечасто дегидратация; неизвестно: гипокалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы:* часто: головная боль, усталость; нечасто астения, головокружение, бессонница, тревожность, парестезии редко депрессия неизвестно: обмороки.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто учащенное сердцебиение, тахикардия, отек, артериальная гипотензия, гипергидроз.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто вирусные инфекции, лихорадка.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* часто боль в спине, артралгия нечасто боль в руках или ногах, боль в груди, боль в шее, артрит, растяжения и деформации, мышечные судороги, миалгия.

*Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез:* редко эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* нечасто повышенная утомляемость.

Лабораторные показатели: неизвестно: повышение мочевой кислоты в плазме крови, билирубина и креатинина в плазме крови, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение азота мочевины в крови, нейтропения.

*Дополнительная информация по некоторым побочным реакций*

По данным клинических исследований, снижение уровня калия в сыворотке

крови более чем на 20% наблюдалось в 3,7% пациентов, получавших валсартан с гидрохлоротиазидом, и 3,1% пациентов, получавших плацебо.

Повышение содержания креатинина и азота мочевины в крови наблюдалось соответственно в 1,9% и 14,7% пациентов, принимавших комбинацию валсартана с гидрохлоротиазидом, и 0,4% и 6,3% соответственно пациентов, получавших плацебо в контролируемых клинических исследованиях.

Во время клинических исследований у пациентов с гипертензией наблюдались приведены далее явления, независимо от причинно-следственной связи с применением валсартана с гидрохлоротиазидом: гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, растяжения мышц, заложенность носа, назофарингит, боль в шеи, периферический отек, заложенность пазух.

Описанные реакции были связаны с монотерапией валсартаном, но не наблюдались при применении валсартана с гидрохлоротиазидом.

В редких случаях терапия валсартаном может быть связана со снижением уровня гемоглобина и гематокрита. В контролируемых клинических исследованиях значительное (> 20%) снижение гематокрита и уровня гемоглобина наблюдалось соответственно в 0,8% и 0,4% пациентов. В 0,1% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение гематокрита или уровня гемоглобина.

Нейтропения наблюдалась у 1,9% пациентов, получавших валсартан, и у 1,6% пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

В контролируемых клинических исследованиях значительное повышение уровня креатинина, калия и общего билирубина в сыворотке крови наблюдалось соответственно в 0,8%, 4,4% и 6% пациентов, получавших валсартан, и у 1,6%, 6,4% и 12,9% пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

У пациентов, получавших валсартан, нечасто наблюдалось повышение показателей функции печени.

Нет необходимости проводить специальный мониторинг лабораторных показателей у пациентов с эссенциальной гипертензией, получающих терапию валсартаном.

Следующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью: боль в животе в верхней части живота, беспокойство, артрит, боли в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту, носовые кровотечения, импотенция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, судороги и растяжение мышц, тошнота, заложенность носа, застойные явления в околоносовых пазухах, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечностях,

учащенное сердцебиение, фаринголарингеальная боль, поллакиурия, повышение температуры, назофарингит, синусит, сонливость, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушения зрения. Неизвестно, имели ли эти эффекты причинную связь с терапией.

В постмаркетинговый период применения валсартана с гидрохлоротиазидом были сообщения о обмороки и об очень редкие случаи ангионевротического отека, сыпи, потери сознания и других реакций гиперчувствительности, таких как сывороточная недостаточность и васкулит, а также о случаях нарушения функции почек.

Сообщалось о буллезный дерматит, частота возникновения которого неизвестна.

#### *Дополнительная информация по отдельным компонентам*

Нежелательные реакции, возникающие при применении валсартана и гидрохлоротиазида отдельно, могут быть потенциально нежелательными эффектами также и при применении Тиары Дуо, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях или в течение постмаркетингового периода.

#### Частота нежелательных реакций валсартана

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто вестибулярное головокружение (вертиго).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* нечасто боль в животе.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* неизвестно: повышение показателей функции печени.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* неизвестно: почечная недостаточность.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* часто гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемии, потеря аппетита.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* неизвестно: васкулит.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* неизвестно: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко некротизирующий васкулит, реакции гиперчувствительность/аллергические реакции.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* неизвестно ангионевротический отек, сыпь, зуд, буллезный дерматит.

Следующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью, независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отек, фарингит, ринит, синусит, воспаление верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

#### Частота нежелательных реакций гидрохлоротиазида

Гидрохлортиазид широко используется в течение многих лет, часто в высоких дозах, чем те, которые содержатся в тиае Дуо. Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших тиазидные диуретики, включая гидрохлортиазид, в виде монотерапии:

*Со стороны органов зрения:* нечасто нечеткость зрения в первые несколько недель после начала лечения; неизвестно: острая глаукома.

*Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень редко дыхательная недостаточность, включая пневмонию и отек легких.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто потеря аппетита, легкая тошнота и рвота редко запор, ощущение желудочно-кишечного дискомфорта, диарея очень редко панкреатит.

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

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* неизвестно: острая почечная недостаточность, почечные расстройства.

*Со стороны обмена веществ, метаболизма:* очень часто при применении высоких доз повышение уровня липидов крови часто: гипомагниемия, гиперурикемия; редко гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и метаболизм у больных диабетом; очень редко гипохлоремический алкалоз.

*Со стороны нервной системы:* редко: головная боль, головокружение, парестезии.

*Со стороны психики:* редко депрессия, нарушение сна.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто: постуральная гипотензия, которая может усиливаться при применении алкоголя, анестетиков, седативных препаратов; редко: сердечная аритмия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко тромбоцитопения, иногда с пурпурой; очень редко агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, угнетение функций костного мозга неизвестно: апластическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко реакции гиперчувствительности.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто крапивница и другие виды сыпи; редко фотосенсибилизация; очень редко некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные красной волчанки, реактивация красной волчанки кожи; неизвестно: мультиформная эритема.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* неизвестно: мышечные спазмы.

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

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* неизвестно: повышение температуры, усталость.

*Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.*

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

## **Срок годности**

2 года.

## **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке, по 2 контурные упаковки в пачке.



**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЗАО Фармацевтическая фирма «Дарница».

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

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

**Источник инструкции**

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