

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.09 2017 № 1049
Реєстраційне посвідчення
№ *UA/16280/01/01*
UA/16280/01/02
UA/16280/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Тіара Дуо

Склад:

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03.

Фармакологічні властивості.

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 II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT₁-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT₂-рецептори, що врівноважує ефект AT₁-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT₁-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж із AT₂-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, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ($P < 0,05$). 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 з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після призначення внутрішнього 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 гідрохлортіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl . Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na^+Cl^- , що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця транспортування Cl^- . Як результат цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому призначення антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану з застосуванням тіазидного діуретика.

Фармакокінетика.

Валсартан. Після внутрішнього прийому препарату 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 (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини, прийнятої внутрішньої 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 після 8 годин після прийому 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} – приблизно 2 години). Фармакокінетика лікарського засобу у фазах розподілу і виведення описується загальною 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 один раз на добу кумуляція незначна. Абсолютна біодоступність гідрохлортіазиду при прийомі внутрішньо становить 60-80 %. Виведення відбувається з сечею: понад 95 % дози у незміненому вигляді і приблизно 4 % – у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонамід. При одночасному застосуванні гідрохлортіазиду з їжею відзначалося 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 приблизно на 30 %. Одночасне призначення гідрохлортіазиду, зі свого боку, не чинить істотного 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 з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція дози не потрібна.

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

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.

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.

Клінічні характеристики.

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 холестази.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Одночасне застосування не рекомендується

Літій

Оборотне підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тіазидів, у тому числі 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 препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, гуанетидин, метилдопи, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептора ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібіторів зворотного захоплення дофаміну).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, яка не є достатньою, щоб виключити їх використання.

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

НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлортіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Тіари Дуо та НПЗП може призвести до погіршення функції нирок та підвищення рівня калію у плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) 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 (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією. Не рекомендується подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену. Якщо терапія подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і показників артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв), пацієнтам з цукровим діабетом типу 1 і 2 та пацієнтам з 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.

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 наступних препаратів: 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'язано з втратою калію та гіпокаліємією
Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду може посилюватися у разі одночасного застосування калійуретичних діуретиків, кортикостероїдів, проносних засобів, АКТГ, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G, саліцилової кислоти та похідних).

Якщо є необхідність у призначенні цих лікарських засобів з 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 Іа та ІІІ класу, а також з 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 препарати тощо. У разі тривалого застосування цих лікарських засобів рекомендується обережність.

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

- Антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні препарати ІІІ класу (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі нейролептики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- Інші (наприклад, бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин в/в, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін в/в).

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлортіазид слід 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 з солями кальцію може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, пацієнтів з гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованими станами), за рахунок посилення канальцевої реабсорбції кальцію.

Антидіабетичні засоби (пероральні лікарські засоби та інсулін)

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

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

Бета-блокатори та діазоксид

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

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

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, що 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 (наприклад, атропін, біпериден)

Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами, 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, спричинене амантадином.

Іонообмінні смоли

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

Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

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

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)

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

Циклоспорин

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

Алкоголь, анестетики та седативні лікарські засоби.

У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків з препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад за рахунок зниження активності симпатичної центральної нервової системи або прямої судинорозширювальної дії), можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Метилдопа

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

Карбамазепін

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

Контрастні речовини, що містять йод

У разі спричиненої діуретиком дегідратації існує 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.

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). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками. Рекомендується часто перевіряти вміст калію у сироватці крові. Лікування тіазидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу.

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

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, як 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 об'єму циркулюючої крові.

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.

Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів з важкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, і рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування Тіари Дуо хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування Тіари Дуо також може бути пов'язаним 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, спричиненим єдиною ниркою, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшуватися рівні сечовини крові та креатиніну плазми.

Первинний гіперальдостеронізм.

Не слід застосовувати Тіару Дуо пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система 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 (ГОКМ) потребують особливої обережності.

Порушення функції нирок.

Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 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 з кліренсом креатиніну <30 мл/хв.

Трансплантація нирок.

У даний час немає досвіду щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Порушення 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.

Системний червоний вовчак.

Повідомлялося, 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. У 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 парашитовидних 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 антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо тільки продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним, пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для використання у період вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити, і, при необхідності, розпочати альтернативну терапію.

Загальні.

Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину 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 препаратів, у тому числі і при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. При розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування лікарського засобу.

Гостра закритокутова глаукома.

Застосування гідрохлортіазиду, сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, яка може призвести до гострої перехідної короткозорості і гострої закритокутової глаукоми. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай триває протягом кількох годин на тиждень при прийомі лікарського засобу. Нелікована глаукома може призвести до незворотної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування лікарського засобу так швидко, як це можливо. Можливо, знадобиться медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонамідів 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.

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 антагоністів рецепторів ангіотензину 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 антагоністів рецепторів ангіотензину II мало місце, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю функції нирок та черепа. Немовлята, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину 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 такі ефекти як жовтяницю, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенію.

Період годування груддю

Якщо використання препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити.

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

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. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза Тіари 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. (для отримання рекомендованої дози застосовувати лікарські засоби, що містять відповідну пропорціональну кількість діючих речовин) 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.

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.

У пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу доза валсартану 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).

Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату, 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 повідомлялися у ході клінічних випробувань та проведення лабораторних досліджень протягом застосування валсартану з гідрохлортіазидом порівняно з плацебо та в індивідуальних постмаркетингових повідомленнях, наведені нижче залежно від класу системи органів. Небажані реакції, які можуть виникнути при застосуванні кожного компонента окремо, але які не спостерігалися у клінічних випробуваннях, можуть виникнути протягом лікування комбінацією валсартан/гідрохлортіазид.

Небажані побічні реакції наведено за частотою: 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 частоти небажані реакції наведені у порядку зменшення серйозності прояві.

Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду

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

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто: отит середнього вуха, дзвін у вухах.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто: бронхіт, задишка, синусит, глотково-гортанний біль, сухість у роті; дуже рідко: носова кровотеча; невідомо: некардіогенний набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко: діарея; нечасто: біль у животі, диспепсія, нудота, гастроентерит.

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

З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто: дегідратація; невідомо: гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: часто: головний біль, втома; нечасто: астенія, запаморочення, безсоння, тривожність, парестезії; рідко: депресія; невідомо: синкопе.

З боку серцево-судинної системи: нечасто: прискорене серцебиття, тахікардія, набряк, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз.

З боку імунної системи: нечасто: вірусні інфекції, пропасниця.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія; нечасто: біль у руках або ногах, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, м'язові судоми, міалгія.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: рідко: еректильна дисфункція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто: підвищена втомлюваність.

Лабораторні показники: невідомо: підвищення сечової кислоти у плазмі крові, підвищення білірубіну та креатиніну у плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Наступні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: абдомінальний біль, біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, гострий 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 м'язів, 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.

Додаткова інформація щодо окремих компонентів.

Небажані реакції, що раніше виникали при застосуванні кожного компонента окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні Тіари Дуо, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

Частота небажаних реакцій валсартану

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

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: невідомо: підвищення показників функції печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи: невідомо: ниркова недостатність.

З боку обміну речовин, метаболізму: часто: гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, втрата апетиту.

З боку серцево-судинної системи: невідомо: васкуліт.

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

З боку імунної системи: дуже рідко: некротизуючий васкуліт, реакції гіперчутливості/алергічні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: невідомо: ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

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

Частота небажаних реакцій гідрохлортіазиду

Гідрохлортіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Тіарі Дуо. Наступні небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлортіазид, у вигляді монотерапії:

З боку органів зору: нечасто: нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування; невідомо: гостра закритокутова глаукома.

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

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

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

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

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто: при застосуванні високих доз збільшення рівнів ліпідів крові; часто: гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко: гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та метаболізм у хворих на діабет; дуже рідко: гіпохлоремічний алкалоз.

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

З боку психіки: рідко: депресія, порушення сну.

З боку серцево-судинної системи: часто: постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів. рідко: серцева аритмія.

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: некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри; невідомо: мультиформна еритема.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: невідомо: м'язові спазми.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: часто: імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: невідомо: підвищення температури, втома.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

