

Состав

действующие вещества: 1 таблетка содержит: валсартана 80 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг или валсартана 160 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг, или валсартана 160 мг, гидрохлоротиазида 25 мг;

другие составляющие: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, опадрай II 85F розовый – для таблеток по 80/12,5 мг и 160/25 мг; опадрай II 85F белый – для таблеток по 160/12,5 мг.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Тиара Дуо 80/12,5 мг: таблетки круглой формы, покрытые оболочкой розового цвета, с двояковыпуклой поверхностью;

Тиара Дуо 160/12,5 мг: таблетки круглой формы, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью;

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является ангиотензин II, образованный из ангиотензина I с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в разных тканях. Он имеет широкий спектр физиологического действия, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регулировании АД. Как мощное сосудосуживающее вещество, ангиотензин II оказывает прямое вазопрессорное действие. Кроме того, он способствует задержке натрия и

стимулирует секрецию альдостерона.

Валсартан является активным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина (АРА) II, предназначенным для применения внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые влияют на эффекты ангиотензина II. Увеличенный уровень ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном может стимулировать свободные AT2-рецепторы, что уравнивает эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста в отношении AT1-рецепторов и имеет гораздо большее (приблизительно в 20000 раз) родство с AT1-рецепторами, чем с AT2-рецепторами.

Валсартан не подавляет АПФ, известен 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 сравнивался с ингибитором АПФ, частота случаев сухого кашля была значительно меньше ($P < 0,05$) у пациентов, лечившихся валсартаном, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9%). У пациентов, ранее лечившихся ингибитором АПФ, развивался сухой кашель в 68,5% случаев ($P < 0,05$), а при лечении валсартаном это осложнение было зафиксировано в 19,5% случаев и при лечении тиазидным диуретиком – в 19% случаев.

В контролируемых клинических исследованиях частота кашля у пациентов, получавших комбинацию валсартана и гидрохлоротиазида, составила 2,9%.

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.

Лекарственное средство у пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению АД, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после перорального применения однократной 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 ч после приема однократной дозы. При регулярном применении лекарственного средства максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2–4 недель и удерживается на достигнутом уровне в процессе длительной терапии. Комбинация с гидрохлориазидом эффективнее снижает АД.

Отмена валсартана не приводит к внезапному повышению АД (синдром рикошета) или к другим побочным реакциям.

Валсартан не влияет на уровень общего холестерина, триглицеридов, глюкозы в сыворотке крови или мочевой кислоты у пациентов с артериальной гипертензией.

Тиазидные диуретики влияют на корковый отдел дистальных извилистых почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладающие высокой чувствительностью к диуретикам, и где происходит угнетение транспортировки ионов Na^+ и Cl^- . Механизм действия тиазидов связан с угнетением насоса Na^+/Cl^- , что очевидно происходит за счет конкуренции за места транспортировки Cl^- .

В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в равной степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), из-за чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия, поэтому снижается концентрация калия в сыворотке крови. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, поэтому применение АРА II уменьшит потерю калия, связанную с применением тиазидного диуретика.

Фармакокинетика.

Валсартон. После применения внутри лекарственного средства всасывание валсартана и гидрохлоротиазида происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности лекарственного средства Тиара Дуо составляет 23%. Фармакокинетическая кривая валсартана носит восточный мультиэкспоненциальный характер ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ почти 9 часов). В диапазоне изученных доз кинетика валсартана носит линейный характер. При повторном применении лекарственного средства изменения кинетических показателей не отмечалось. При приеме лекарственного средства 1 раз в сутки кумуляция незначительна. Концентрации лекарственного средства в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковыми. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97%), преимущественно с альбумином. Объем распределения в период равновесного состояния низкий (~17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (~30 л/ч), плазменный клиренс валсартана происходит относительно медленно (~2л/ч). Количество валсартана, выводимого 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 с примерно 8 часов после применения

лекарственного средства, концентрация лекарственного средства в плазме как в случае приема его натощак, так и в случае приема с едой одинаковы. Уменьшение AUC не сопровождается значительным понижением терапевтического эффекта.

Гидрохлортиазид. Всасывание гидрохлортиазида после приема внутрь происходит быстро (t_{max} – ~2 часа). 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) возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлортиазида не меняется; при назначении 1 раз в сутки кумуляция незначительна. Абсолютная биодоступность гидрохлортиазида при приеме внутрь составляет 70%. Выведение происходит с мочой: более 95% дозы в неизменном виде и примерно 4% – в виде гидролизата – 2-амино-4-хлор-*m*-бензенедисульфонамида. При одновременном применении гидрохлортиазида с пищей наблюдалось 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/гидрохлортиазид. При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлортиазида уменьшается ~ на 30%. Одновременное применение гидрохлортиазида, со своей стороны, не оказывает значительного влияния на кинетику валсартана. Однако это взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлортиазида. В контролируемых клинических исследованиях был обнаружен четкий антигипертензивный эффект данной комбинации, превышающий эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

Пациенты пожилого возраста. У некоторых пациентов пожилого возраста системное влияние валсартана 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 гидрохлортиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

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

Нет данных о применении лекарственного средства Тиара 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 крови и не выводится при гемодиализе; гидрохлоротиазид, напротив, выводится из организма при гемодиализе.

При наличии почечной дисфункции средний пиковый уровень в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью средний период полувыведения почти удваивается из-за снижения клиренса почек.

Выведение 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 только почками.

При наличии почечной недостаточности средний пиковый уровень в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида повышаются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью наблюдается трехкратное увеличение AUC гидрохлоротиазида. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдалось восьмикратное увеличение AUC. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени. Системное влияние 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 о применении валсартана пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени нет. Заболевания печени существенно не влияют на фармакокинетику гидрохлоротиазида, поэтому снижение его дозы не требуется.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ).

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о кумулятивной дозозависимой связи между экспозицией гидрохлоротиазида и развитием НМРЖ. Одно исследование включало 71533 случая базальноклеточной карциномы (из них 1430833 человек из контрольной группы) и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы (из них 172462 человека из контрольной группы). Высокая дозировка гидрохлоротиазида (≥ 50000 мг кумулятивно) была связана со 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 63 067 контрольными группами населения с использованием стратегии выбора риска. Кумулятивная зависимость доза-ответ была продемонстрирована с откорректированным 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 (~ 100000 мг). Например, совокупная доза 100000 мг соответствует ежедневному применению суточной дозы 25 мг в течение периода более 10 лет.

Показания

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства Тиара Дуо или к другим производным сульфонамидов.

Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаза.

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), анурия.

Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.

Одновременное применение АРА, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном пациентам с сахарным диабетом (I и II типа) или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²).

Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Наследственный ангионевротический отек или ангионевротический отек при предварительном применении ингибиторов АПФ или АРА.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия, связанные как с валсартаном, 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 частности гидрохлоротиазида. В связи с отсутствием опыта одновременного применения валсартана и лития, такая комбинация не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровней лития в плазме крови.

Одновременное применение, требующее осторожности

Другие антигипертензивные лекарственные средства

Лекарственное средство Тиара Дуо может усиливать действие других лекарственных средств с антигипертензивными свойствами (например, гуанетидин, метилдопы, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, АРА, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы обратного захвата дофамина).

Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)

Возможна сниженная реакция на прессорные амины, такие как норадреналин, не достаточная, чтобы запретить их применение.

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

НПВС могут ослаблять антигипертензивный эффект как АРА II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременный прием лекарственного средства Тиара Дуо и НПВС может привести к нарушению функции почек и повышению уровня калия в плазме крови. Поэтому рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также адекватная гидратация пациента.

У пациентов пожилого возраста, пациентов со снижением ОЦК (в том числе у тех, кто получает мочегонную терапию) или с дисфункцией почек одновременное применение НПВС (или ингибиторов ЦОГ-2) с АРА II увеличивает риск нарушения функции почек, включая ОПН. Совместное применение этих лекарственных средств требует осторожности и мониторинга функции почек.

Взаимодействия, связанные с валсартаном

Двойная блокада РААС с АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном

При одновременном применении АРА, включая валсартан, с другими лекарственными средствами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен, увеличивается количество случаев артериальной гипотензии,

обмороки, гиперкалиемии и дисфункции почек (в частности, острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Не рекомендуется двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, АРА или алискирена. Если терапия двойной блокадой РААС необходима, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и показателей артериального давления.

Одновременное применение АРА, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин), пациентам с сахарным диабетом (I и II типа) и пациентам с диабетической нефропатией противопоказано.

Одновременное применение не рекомендуется

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

При необходимости применения лекарственного средства, влияющего на уровень калия, в комбинации с валсартаном, рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови.

При одновременном применении АРА II с другими лекарственными средствами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, лекарственные средства на основе калия, гепарин), увеличивается риск развития гиперкалиемии. В таких случаях лекарственное средство Тиара Дуо, содержащее валсартан, следует применять с осторожностью и проводить мониторинг уровня калия.

Транспортеры

Полученные *in vitro* данные показывают, что валсартан представляет собой субстрат транспортера печеночного поглощения OATP1B1/OATP1B3 и эфлюксного печеночного транспортера MRP2. Клиническое значение этих данных до конца не выяснено. Одновременное применение ингибиторов транспортера поглощения (например, рифампина, циклоспорина) или транспортеров эфлюкса (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 какого-либо из таких лекарственных средств: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлоротиазидным компонентом лекарственного средства Тиара 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 калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных средств, адренокортикотропных гормонов (АКТГ), амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G, салициловой кислоты и производных, антиаритмических средств.

Если необходимо назначение этих лекарственных средств с комбинацией гидрохлоротиазида и валсартана, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

Лекарственные средства, способные индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Ввиду риска гипокалиемии, гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности с 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 при одновременном приеме таких лекарственных средств как антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства, противоэпилептические лекарственные средства и т.п. Следует соблюдать осторожность при длительном применении этих лекарственных средств.

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

Антиаритмические лекарственные средства Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).

Антиаритмические лекарственные средства III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).

Некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).

Другие (например, бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин в/в).

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

Гликозиды наперстянки

Индукцированная тиазидами гипокалиемия или гипомagneмия может возникнуть как нежелательный эффект, вызывающий развитие сердечной аритмии, индуцированной препаратами наперстянки.

Соли кальция и витамин D

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

Антидиабетические средства (пероральные лекарственные средства и инсулин)

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

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

β -блокаторы и диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, с β -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 крови.

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

Антихолинергические и другие лекарственные средства, влияющие на моторику желудка Биодоступность тиазидных диуретиков может быть увеличена антихолинергическими средствами (например, атропин, бипериден), вероятно, из-за снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости стула желудка. Напротив, можно ожидать, что прокинетиические лекарственные средства, такие как цизаприд могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

Амантадин

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут увеличить риск побочных реакций, вызванных амантадином.

Ионообменные смолы

Абсорбция тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, снижается под влиянием холестирамина или колестипола. Это может вызвать субтерапевтические эффекты тиазидных диуретиков. Однако смещение во времени приема гидрохлоротиазида и смолы таким образом, чтобы принимать гидрохлоротиазид 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 применение с циклоспорином может увеличивать риск гиперурикемии и осложнений, подобных подагре.

Алкоголь, анестетики и лекарственные средства.

В случае одновременного применения тиазидных диуретиков с лекарственными средствами, которые также могут снижать АД (например, из-за снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямого сосудорасширяющего действия), возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

Метилдопа

Получены отдельные сообщения о гемолитической анемии у пациентов, которым назначают одновременное лечение метилдopой и гидрохлоротиазидом.

Карбамазепин

У пациентов, получающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Таких пациентов следует сообщать о возможности гипонатриемической реакции и наблюдать за ними должным образом.

Контрастные вещества, содержащие йод

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

Особенности по применению

Изменения электролитов.

Калий

Тиазидные диуретики могут вызвать гипокалиемию или осложнять уже имеющуюся гипокалиемию.

Рекомендуется коррекция гипокалиемии перед началом терапии тиазидами. Совместимая гипوماгнемия может вызвать гипокалиемию, более сложную для

коррекции.

Поскольку лекарственное средство Тиара Дуо содержит АРА II, следует соблюдать осторожность при совместном применении данного лекарственного средства. . Сообщалось о случаях гипокалиемии во время лечения тиазидными диуретиками. Рекомендуется регулярно проверять содержание калия и магния в сыворотке крови у пациентов с состояниями, включающими усиленную потерю калия. У всех пациентов, применяющих тиазидные диуретики, необходимо проверять баланс электролитов.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и ОЦК.

Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии или обострением уже имеющейся гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза.

Это может сопровождаться неврологическими симптомами (рвота, спутанность сознания, апатия). Тиазидные диуретики следует применять только после коррекции гипонатриемии. Регулярно следует контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови.

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

У пациентов с тяжелой степенью дефицита натрия и/или ОЦК в организме (например, у получающих высокие дозы диуретиков) в отдельных случаях после начала применения лекарственного средства Тиара Дуо может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом терапии данным лекарственным средством следует провести коррекцию содержания в организме натрия и ОЦК.

При артериальной гипотензии пациента следует положить в положение лежа и, если необходимо, провести внутривенную инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжать сразу после стабилизации артериального давления.

Кальций

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция в моче и могут вызвать повышение содержания кальция в сыворотке крови. Тиазидные диуретики следует применять только после коррекции гиперкальциемии или лечения вызывающих ее состояний. Регулярно следует контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями с повышенной активностью РААС.

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ связано с олигурией и/или прогрессирующей азотемией, и редко – с острой почечной недостаточностью и летальным исходом. Оценка состояния больных с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда должна включать оценку функции почек.

Применение лекарственного средства Тиара Дуо пациентами с тяжелой хронической сердечной недостаточностью не обосновано. Поскольку не исключено, что из-за угнетения РААС применение Тиары Дуо также может быть связано с нарушениями функции почек, Тиару Дуо не следует применять таким пациентам.

Стеноз почечной артерии.

Не следует применять лекарство пациентам с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, поскольку у таких пациентов может увеличиваться уровень мочевины крови и креатинина плазмы крови.

Первичный гиперальдостеронизм.

Не следует применять лекарство Тиара Дуо пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку их РААС 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 нуждаются в особой осторожности.

Нарушение функции почек.

Для пациентов с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин коррективка дозы не требуется.

При применении лекарственного средства Тиара Дуо пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется периодический контроль уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Тиазидные диуретики могут провоцировать азотемию у пациентов с хроническим нарушением функции почек. Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) сопутствующее применение блокаторов рецепторов ангиотензина, в частности лекарственного средства Тиара Дуо или ингибиторов АПФ, с алискиреном противопоказано.

Нет опыта применения валсартана пациентам с конечной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл/мин) или пациентам, проходящим диализ.

Трансплантация почек.

До сих пор нет опыта безопасности применения лекарственного средства пациентам, которым недавно проведена трансплантация почки.

Нарушение функции печени.

Необходима осторожность при лечении пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени без холестаза коррекция дозы не требуется, однако средство Тиара Дуо следует применять с осторожностью. Заболевания печени существенно не изменяют фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида.

Тиазиды могут вызвать дисбаланс электролитов, печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром. Таким образом, Тиару Дуо следует назначать таким пациентам только после изучения соотношения риска и пользы, а также после мониторинга клинических и лабораторных показателей.

Лекарственное средство Тиара Дуо противопоказано пациентам с билиарным циррозом или холестазом.

Системная красная волчанка.

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

Остальные метаболические нарушения.

Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови, что может обострить гиперурикемию и привести к подагре. Поэтому лекарство Тиара Дуо не рекомендуется применять пациентам с гиперурикемией и/или подагрой. Для больных диабетом может потребоваться коррекция дозировки инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Тиазиды могут уменьшать экскрецию 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 гиперпаратиреоза фона.

Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов для оценки функции паращитовидных желез.

Фоточувствительность.

Сообщалось о случаях возникновения реакции фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков. Если реакция фоточувствительности возникает при лечении, рекомендуется прекратить лечение. Если повторное использование мочегонного средства считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения.

Беременность.

В период беременности не следует приступать к применению АРА II. Если только продолжение терапии АРА II не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные виды антигипертензивного лечения, имеющих установленный профиль безопасности для использования в период беременности. При выявлении беременности лечение АРА II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Общие оговорки.

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам с повышенной чувствительностью к другим АРА II в анамнезе. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду более возможны 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, применявших валсартан. Некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при применении других лекарственных средств, в том числе при применении других АРА II, включая ингибиторы АПФ. При развитии отека Квинке лечение АРА II следует немедленно прекратить. Противопоказано повторное применение лекарственного средства.

Хориоидальный выпот, острая близорукость и вторичная закрытоугольная глаукома.

Применение гидрохлоротиазида, сульфонамида или производных сульфонамида было связано с возникновением идиосинкратической реакции, которая может привести к хориоидальному выпоту с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией, острой переходной близорукости и острой закрытоугольной глаукомы.

Применение гидрохлоротиазида, сульфонамида или производных сульфонамида может вызвать идиосинкратическую реакцию, вызывающую хориоидальный выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боли в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала применения препарата. Нелеченая глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Основное лечение состоит в том, чтобы как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, следует приступить к медикаментозному или хирургическому лечению. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на применение сульфонамида или пенициллина.

Двойная блокада РААС.

Имеются данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая ОПН). Поэтому применение двойной блокады РААС вследствие приема комбинации ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендовано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, его следует проводить только под наблюдением специалиста и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ).

Повышенный риск НМРЖ (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 являться потенциальным механизмом развития НМРЖ.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске НМРЖ. Рекомендуется регулярно проверять кожу таких пациентов на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных изменениях кожи. Возможны профилактические меры с целью минимизации риска развития рака кожи, такие как ограничение воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей, при воздействии солнечного света использование адекватной защиты. Подозрительные поражения кожи следует немедленно изучить, включая проведение гистологических исследований, биопсии. Применение гидрохлоротиазида также необходимо просмотреть у пациентов, перенесших НМРЖ.

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

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

Острая респираторная токсичность

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Валсартон

Лекарственное средство не следует применять беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если во время применения данного лекарственного средства подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Известно, что применение АРА II в течение II и III триместров вызывает у людей фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если применение АРА II имело место, начиная с II триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового контроля функции почек и черепа. Младенцы, матери которых принимали АРА II, нуждаются в тщательном надзоре по поводу артериальной гипотензии.

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида в период беременности ограничен, особенно в течение I триместра. Исследования на животных недостаточно. Гидрохлортиазид проникает через плаценту. На основании фармакологических механизмов действия гидрохлортиазида его применение в течение II и III триместров беременности может привести к нарушению фетоплацентарного кровообращения и вызвать у плода и новорожденного: желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопению.

Врач, назначающий действующее на РААС лекарственное средство, должен информировать женщину о потенциальных рисках в период беременности.

Учитывая механизм действия АРА II, риск эмбриональных заболеваний и заболеваний плода. Согласно ретроспективным данным, применение ингибиторов АПФ в I триместре связано с потенциальным риском врожденных дефектов. Кроме того, были зарегистрированы поражения у плода и летальное последствие в связи с применением в течение II и III триместра лекарственных средств, непосредственно влияющих на РААС. У людей фетальная почечная перфузия, зависящая от развития РААС, начинается в течение II триместра. Таким образом, риск, связанный с лечением валсартаном, выше в течение II и III триместра. Были сообщения о спонтанных абортах, олигогидрамнионе и дисфункции почек у новорожденных, когда беременные женщины случайно принимали валсартан.

Новорожденных, подвергавшихся воздействию лекарственного средства внутриутробно, следует тщательно обследовать наличие достаточного количества мочи, гиперкалиемии и показателей артериального давления. Если необходимо, следует принять соответствующие медицинские меры (например, провести регидратацию), чтобы вывести лекарственное средство из кровообращения.

Внутриматочное действие тиазидных диуретиков, включая гидрохлортиазид, может вызвать желтуху или тромбоцитопению у плода и новорожденного или другие побочные реакции, которые наблюдались у взрослых.

Период кормления грудью

Если применение лекарственного средства крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить.

Нет никакой информации о применении валсартана в период кормления грудью. Гидрохлортиазид проникает в грудное молоко в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах вызывают диурез, что может ингибировать продуцирование грудного молока. В период кормления грудью желательно использовать альтернативные методы лечения с лучше установленными профилем 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.

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

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

Спосіб застосування та дози

Рекомендованная доза лекарственного средства Тиара Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг/сут. При недостаточном снижении АД 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 следует назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение АД при применении таблеток 160 мг/12,5 мг.

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

Максимальная суточная дозировка составляет 320 мг/25 мг.

При отсутствии эффекта от лечения Тиарой Дуо после 8 недель необходимо рассмотреть применение дополнительного или альтернативного лекарственного средства.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2–4 нед. Для некоторых пациентов может потребоваться 4–8 нед лечения.

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

Применение пациентами с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени ($\text{ККФ} \geq 30$ мл/мин) коррекция дозы не требуется.

В связи с тем, что лекарственное средство содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин) и анурией.

Нет данных о применении валсартана пациентам с конечной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина < 10 мл/мин) и пациентам с диализом.

Применение пациентами с печеночной недостаточностью

В связи с тем, что лекарственное средство Тиара Дуо содержит валсартан, применение данного лекарственного средства пациентам с билиарным циррозом или холестазом противопоказано.

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

Нет необходимости в коррекции дозы гидрохлоротиазида для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Применение пациентам пожилого возраста (возраст от 65 лет)

Коррекция дозы пациентам пожилого возраста не требуется.

Дети.

Лекарственное средство Тиара Дуо не рекомендуется для использования детям в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Передозировка

Передозировка валсартаном может вызвать выраженную артериальную гипотензию, которая, со своей стороны, может привести к угнетению сознания, развитию сосудистой недостаточности и/или шока.

При передозировке гидрохлоротиазидом могут возникнуть следующие признаки и симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушение баланса электролитов и, как следствие, аритмия и мышечные спазмы. Наиболее характерными признаками и симптомами передозировки также являются тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезия, истощение, расстройства сознания, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз крови (в основном почечная недостаточность).

Во всех случаях передозировки необходимо принять общие поддерживающие меры, в частности проводить мониторинг состояния пациента и меры по стабилизации сердечно-сосудистой функции.

Терапевтические меры зависят от того, как давно была принята большая доза лекарственного средства, а также от тяжести симптомов, при этом первоочередной мерой является нормализация гемодинамики.

Если лекарственное средство было принято недавно, следует вызвать рвоту. Если после применения лекарственного средства прошло длительное время, необходимо дать пациенту достаточное количество активированного угля.

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

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

Побочные эффекты

Побочные реакции, о которых чаще всего сообщалось в процессе клинических исследований из-за применения валсартана с гидрохлоротиазидом по сравнению с плацебо и в постмаркетинговый период, приведены ниже систем органов.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто (1/10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (1/1000, < 1/100), редко (1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (нельзя оценить на основе доступных

данных). В каждой группе по частоте побочные реакции приведены в порядке уменьшения тяжести.

Побочные реакции валсартана/гидрохлортиазида

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

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

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: часто кашель, ринит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; нечасто – бронхит, одышка, синусит, фаринго-ларингеальная боль, сухость во рту; очень редко – эпистаксис (носовое кровотечение), острый респираторный дистресс-синдром (ГРДС) (см. раздел «Особенности применения»); частота неизвестна – некардиогенный отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея; нечасто – боль в животе, нарушение пищеварения, тошнота, гастроэнтерит.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: редко – частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей; очень редко – нарушение функции почек.

Нарушения обмена веществ, метаболизма: редко – дегидратация; частота неизвестна – гипокалиемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, усталость, головокружение; нечасто – астения, головокружение, бессонница, тревога, парестезия; редко – депрессия; частота неизвестна – синкопе.

Со стороны сердца: нечасто – сердцебиение, тахикардия.

Со стороны сосудов: редко – отеки, артериальная гипотензия, гипергидроз.

Инфекции: редко – вирусные инфекции, лихорадка.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – боль в спине, артралгия; нечасто – боль в конечностях, боль в груди, боль в шее, артрит, растяжение и деформация, судороги мышц, миалгия.

Со стороны репродуктивной системы: часто – эректильная дисфункция.

Общие нарушения: редко – повышенная утомляемость.

Лабораторные показатели: частота неизвестна – повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови, повышение уровня билирубина и креатинина в плазме крови, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение азота мочевины в крови, нейтропения.

Дополнительная информация о некоторых побочных реакциях

По данным клинических исследований, снижение уровня калия в сыворотке крови более чем на 20% наблюдалось у 3,7% пациентов, получавших валсартан с гидрохлоротиазидом, и у 3,1% пациентов, получавших плацебо.

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

Во время клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались следующие явления, независимо от причинно-следственной связи с применением валсартана с гидрохлоротиазидом: гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, растяжение мышц, заложенность носа, назофарингит, боль в шее, 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 с снижением уровня гемоглобина и гематокрита. В контролируемых клинических исследованиях значительное (>20%) снижение гематокрита и уровня гемоглобина наблюдалось соответственно у 0,8% и 0,4% пациентов. У 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 у 0,8%, 4,4% и 6% пациентов, получавших валсартан, и у 1,6%, 6,4% и 12,9% пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

У пациентов, применявших валсартан, редко наблюдалось повышение показателей функции печени.

Нет необходимости проводить специальный мониторинг лабораторных показателей у пациентов с эссенциальной гипертензией, применяющих терапию

валсартаном.

Следующие побочные реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью: абдоминальная боль в верхней части живота, беспокойство, артрит, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту 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, зрения. Неизвестно, имели ли эти побочные реакции причинную связь с терапией.

В постмаркетинговый период применения валсартана с гидрохлоротиазидом были сообщения о синкопе и об редких случаях ангионевротического отека, сыпи, потери сознания и других реакций гиперчувствительности, таких как сывороточная недостаточность и васкулит, а также о случаях дисфункции почек.

Сообщалось о буллезном дерматите, частота возникновения которого неизвестна.

Дополнительная информация по отдельным компонентам

Побочные 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 постмаркетинговом периоде.

Побочные реакции при применении валсартана:

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: редко – вестибулярное головокружение (вертиго).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – боль в животе, гастроэнтерит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение показателей функции печени.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность, ОПН.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: частота неизвестна – повышение уровня калия в плазме крови, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: нечасто – астения, бессонница, головокружение; редко – невралгия.

Со стороны сердца: очень редко – сердечная аритмия.

Со стороны сосудов: частота неизвестна – васкулит.

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

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – другие реакции гиперчувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь.

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

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – артралгия.

Со стороны репродуктивной системы: редко – снижение либидо.

Реакции, наблюдавшиеся во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью независимо от их причинной связи с применением валсартана: артралгия, астения, боли в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отек, фарингит, ринит, синусит, воспаление верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

Побочные реакции при применении гидрохлоротиазида:

Гидрохлортиазид широко применяется в течение многих лет, часто в более высоких дозах, чем те, которые содержатся в лекарственном средстве Тиара Дуо. Указанные далее побочные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, как монотерапию:

Со стороны органов зрения: редко – нечеткость зрения в первые несколько недель после начала лечения; частота неизвестна – острая миопия и острая закрытоугольная глаукома, хориоидный выпот.

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 – внутripеченочный холестаз или желтуха.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: частота неизвестна – ОПН, почечные расстройства.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: очень часто – гипокалиемия; при применении высоких доз – увеличение уровня липидов крови; часто – гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия; редко – гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение метаболизма у больных сахарным диабетом; очень редко – гипохлоремический алкалоз.

Со стороны нервной системы: редко – головная боль, головокружение, парестезия.

Со стороны психики: редко – депрессия, нарушение сна.

Со стороны сердца: редко – аритмия.

Со стороны сосудов: часто постуральная гипотензия, которая может усиливаться при применении алкоголя, анестетиков, седативных препаратов.

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения, иногда с пурпурой; очень редко – агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, угнетение функций костного мозга; частота неизвестна – 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 – некротический васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация красной волчанки кожи; частота неизвестна – мультиформная эритема.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы) новообразование: частота неизвестна – нееланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклетина карцинома).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечные спазмы.

Со стороны репродуктивной системы: часто – импотенция.

Общие нарушения: частота неизвестна – повышение температуры, усталость.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.

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

Срок годности

2 года.

Условия хранения

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

Упаковка

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

По 7 таблеток в контурной ячейистой упаковке; по 2 или по 4 контурных ячейистых упаковки в пачке; по 14 таблеток в контурной ячейистой упаковке, по 1, по 2 или по 6 контурных ячейистых упаковок в пачке.

Таблетки по 160/25 мг

По 7 таблеток в контурной ячейистой упаковке; по 2 или по 4 контурных ячейистых упаковки в пачке; по 14 таблеток в контурной ячейистой упаковке, по 1 или по 2 контурные ячейистая упаковка в пачке.

Категория отпуска

За рецептом.

Производитель

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

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