

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**16.05.2018 № 942**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/8318/01/02**  
**№ UA/8318/01/01**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДІОКОР 80**  
**ДІОКОР 160**  
**(DIOCOR 80)**  
**(DIOCOR 160)**

**Склад:**

*діючі речовини:* валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:

80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80)

або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160);

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки Діокор 80 – Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171)); Діокор 160 – Opadry II Orange (тальк, спирт полівініловий, хіноліновий жовтий (E 104), поліетиленгліколь, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), титану діоксид (E 171)).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору.

**Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. 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 ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску.

Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, що призначений для застосування внутрішньо. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT<sub>1</sub>, які відповідають за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT<sub>1</sub>-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT<sub>2</sub>-рецептори, що врівноважує ефект AT<sub>1</sub>-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT<sub>1</sub>-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT<sub>1</sub>-рецепторами, ніж з AT<sub>2</sub>-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ (кініназа II), який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, у процесі яких валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які застосовували інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). Відомо, що 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 ( $P < 0,05$ ).

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

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

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, де відбувається пригнічення транспорту іонів натрію і хлору. Механізм дії тіазидів пов'язаний із пригніченням насоса Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, що відбувається за рахунок конкуренції за місця транспорту Cl<sup>-</sup>. У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаково. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК), у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарський засіб спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після 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 процесі тривалої терапії. При прийомі комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження артеріального тиску.

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

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

## *Фармакокінетика.*

### *Валсартан*

Після перорального прийому валсартану максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається протягом 2–4 годин. Середня величина абсолютної біодоступності лікарського засобу Діокор становить 23 % (діапазон  $23 \pm 7$ ). У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні лікарського засобу змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату 1 раз на добу кумуляція незначна. Концентрація лікарського засобу у плазмі крові у жінок і чоловіків була однаковою. При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зменшується на 48 %, а  $C_{\max}$  – на 59 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому лікарського засобу його концентрація в плазмі крові як у разі прийому натще, так і у разі прийому з їжею однакова. Зменшення AUC та  $C_{\max}$  не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тобто валсартан можна приймати незалежно від вживання їжі.

Валсартан значною мірою (на 94–97 %) зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбумінами. Рівноважний стан досягається протягом 1 тижня. Об'єм розподілу в період рівноважного стану після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 л, що вказує на те, що валсартан значною мірою не розподіляється у тканинах. Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Валсартан не піддається значній біотрансформації, оскільки лише приблизно 20 % дози виділяється у вигляді метаболітів. У плазмі крові виявляється гідроксиметаболіт у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт є фармакологічно неактивним.

Валсартан демонструє мультиекспоненційну кінетику розпаду (первинний період напіввиведення < 1 години, кінцевий (бета) період напіввиведення – приблизно 9 годин). Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) та сечею (приблизно 13 % дози), здебільшого у незміненому вигляді. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить приблизно 2 л/год, а нирковий кліренс — 0,62 л/год (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану становить 6 годин.

### *Гідрохлоротіазид*

Після застосування внутрішньо всмокування гідрохлоротіазиду відбувається дуже швидко ( $t_{\max}$  становить приблизно 2 години).

Збільшення середньої AUC є лінійним і пропорційним дозі в терапевтичному діапазоні. При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею відзначалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натщесерце. Діапазон цих змін невеликий і клінічно незначущий. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить приблизно 70 % після перорального прийому. Фармакокінетика лікарського засобу у фазах розподілу і виведення описується загалом як біекспоненційна. Уявний об'єм розподілу становить 4–8 л/кг. У кровообігу гідрохлоротіазид зв'язується з білками сироватки крові (40–70 %), головним чином із сироватковим альбуміном. Накопичення гідрохлоротіазиду в еритроцитах приблизно втричі перевищує концентрацію в плазмі крові.

Гідрохлоротіазид виводиться переважно в незміненому вигляді. Гідрохлоротіазид екскретується з плазми крові із середнім періодом напіввиведення 6–15 годин у кінцевій фазі виведення. Жодних змін у кінетиці гідрохлоротіазиду при повторному дозуванні не відбувається; накопичення є мінімальним при дозуванні один раз на добу. Понад 95 % абсорбованої кількості виводиться із сечею в незміненому вигляді.

### *Валсартан/гідрохлоротіазид*

При одночасному прийомі з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду знижується приблизно на 30 %. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду не має істотного впливу на кінетику валсартану. Зазначена взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо.

### *Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів*

#### *Порушення функції печінки*

Під час дослідження фармакокінетики за участю пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю концентрація валсартану була приблизно вдвічі вищою, ніж у здорових добровольців. Дані щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю відсутні. Загалом захворювання печінки з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня істотно не впливає на фармакокінетику гідрохлоротіазиду.

#### *Порушення функції нирок*

Згідно з очікуваннями щодо речовини, нирковий кліренс якої становить лише 30 % від загального плазматичного кліренсу, кореляції між функцією нирок і системною доступністю валсартану не виявлено. Тому пацієнтам із порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна (щодо тяжкої ниркової недостатності див. розділ «Протипоказання»). Дослідження за участю пацієнтів на діалізі не проводились. Однак, оскільки валсартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові, його виведення за допомогою діалізу не очікується.

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

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні в плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю середній період напіввиведення збільшується майже вдвічі внаслідок значного зниження ниркового кліренсу. Гідрохлоротіазид піддається виведенню за допомогою діалізу.

#### *Пацієнти літнього віку*

У деяких пацієнтів літнього віку (> 65 років) системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у молодих пацієнтів, однак він не був клінічно значущим.

Рівноважні концентрації гідрохлоротіазиду є вищими, а системний кліренс значно повільнішим у пацієнтів літнього віку, порівняно з молодими пацієнтами. Тому стан пацієнтів літнього віку, які приймають гідрохлоротіазид, потребує ретельного моніторингу.

#### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ. Існують дані, що одне дослідження включало популяцію, яка складалася із 71533 випадків базальноклітинної карциноми (БКК) і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), у контрольній групі з 1430833 і 172462 випадків відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (сумарна доза  $\geq 50000$  мг) характеризувалося наступним скоригованим ставленням шансів 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. При БКК і ПКК спостерігалася виражена кумулятивна залежність доза-ефект. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи (ПКК) і впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи відповідали 63067 випадків у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Кумулятивна залежність

доза-ефект була продемонстрована за допомогою скоригованих відносин шансів, яке становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6). Показник збільшувався до 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз гідрохлоротіазиду (~ 25000 мг) і до 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищих кумулятивних доз лікарського засобу (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної добової дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікарський засіб застосовують для лікування легкої та помірної есенціальної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів лікарського засобу та до інших похідних сульфонамідів.

Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза.

Анурія.

Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.

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

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу) або з порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

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

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

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

*Не рекомендується одночасне застосування*

*Літій.* У разі одночасного застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду, відзначалось оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та прояви токсичності. Досвід одночасного застосування валсартану і препаратів літію відсутній, тому така комбінація не рекомендується. Оскільки тіазиди знижують нирковий кліренс літію, токсичність літію може посилюватися після застосування лікарського засобу. Якщо застосування лікарського засобу все ж необхідно, то рекомендується перевіряти концентрацію літію у сироватці крові у разі їх одночасного застосування.

*Одночасне застосування, яке потребує особливої обережності*

*Інші антигіпертензивні засоби.* Можливе посилення дії інших антигіпертензивних препаратів при одночасному застосуванні з лікарським засобом Діокор (наприклад, гуанетидин, метилдопи, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептора ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, прямі інгібітори реніну та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.*

НПЗЗ або інгібітори ЦОГ-2 можуть послаблювати антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II).

У хворих літнього віку, пацієнтів зі зниженням ОЦК (у тому числі у тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок, одночасне застосування НПЗЗ (або інгібіторів

ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих лікарських засобів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

#### Взаємодії, пов'язані з валсартаном

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном.* У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими лікарськими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, необхідна обережність.

Це пов'язано з підвищеною частотою артеріальної гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС із застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену. Якщо подвійна блокада РААС 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, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом типу 1 і 2, діабетичною нефропатією або пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказано.

#### Не рекомендується одночасне застосування

*Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, або інші лікарські засоби/речовини, які можуть підвищувати рівень калію у сироватці крові.* Слід бути обережним і часто перевіряти вміст калію у сироватці крові при необхідності застосування лікарських засобів, які впливають на рівень калію у поєднанні з валсартаном. При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках лікарський засіб Діокор, який містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

*Транспортери.* За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом транспортера печінкового поглинання OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

*Взаємодії відсутні.* Не було відзначено клінічно значущих взаємодій при проведенні монотерапії валсартаном при застосуванні таких лікарських засобів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидом у комбінації валсартан/гідрохлоротіазид (див. «Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом»).

#### Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

##### Одночасне застосування, яке потребує особливої обережності

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

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

*Лікарські засоби, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу пірует.* З огляду на ризик гіпокаліємії, гідрохлоротіазид 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 лікарські засоби. У разі тривалого застосування цих лікарських засобів рекомендується обережність.

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

- Антиаритмічні засоби Іа класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні засоби ІІІ класу (наприклад, амідарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі нейролептики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- Інші (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Через ризик виникнення гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (*torsades de pointes*).

*Глікозиди наперстянки.* Тіазидні діуретики можуть спричинити такі небажані ефекти як гіпокаліємію або гіпомагніємію, які, у свою чергу, підвищують ризик розвитку серцевої аритмії при інтоксикації препаратами наперстянки.

*Солі кальцію та вітамін D.* При одночасному застосуванні тіазидних діуретиків з вітаміном D або солями кальцію можливе потенціювання підвищення рівня кальцію у сироватці крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків із солями кальцію може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, пацієнтів з гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованими станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.

*Протидіабетичні засоби (пероральні лікарські засоби, інсулін).* Тіазидні діуретики можуть впливати на толерантність до глюкози. Може виникнути потреба у корекції дози інсуліну або пероральних цукрознижувальних лікарських засобів у хворих на цукровий діабет. Слід з обережністю застосовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

*Бета-блокатори та діазоксид.* Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може підвищити ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

*Лікарські засоби, які застосовують для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути потреба у корекції дози лікарських засобів, які стимулюють виведення сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може бути необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищити 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, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть підвищити ризик розвитку побічних ефектів амантадину.

*Іонообмінні смоли.* Всмоктування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду знижується під впливом холестираміну або колестиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних діуретиків. Однак зміщення у часі прийому гідрохлоротіазиду та іонообмінних смол таким чином, щоб гідрохлоротіазид застосовувався не менше ніж за 4 години до або через 4–6 годин після прийому смоли, може звести до мінімуму ризик взаємодії.

*Цитотоксичні лікарські засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).* Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

*Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин).* Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, потенціюють дію курареподібних міорелаксантів.

*Циклоспорин.* Одночасне застосування циклоспорину може підвищити ризик розвитку гіперурикемії та появи симптомів, що нагадують загострення подагри.

*Алкоголь, анестетики та седативні засоби.* У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків з лікарськими засобами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження активності симпатичної центральної нервової системи або прямої судинорозширювальної дії), можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

*Метилдопа.* Повідомлялося про випадки розвитку гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

*Карбамазепін.* У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинути гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції, а також необхідний клінічний контроль стану і лабораторний контроль крові.

*Контрастні речовини, які містять йод.* При дегідратації, спричиненій сечогінними засобами, може підвищитися ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах лікарського засобу, що містить йод. Перед введенням йоду необхідно відновити водний баланс.

*Пресорні аміни*

Гідрохлоротіазид може зменшувати реакцію на пресорні аміни, такі як норадреналін. Однак клінічна значущість цього ефекту достатньо не встановлена, щоб виключити їх застосування.

### **Особливості застосування.**

*Зміни балансу електролітів*

*Калій.* Тіазидні діуретики можуть викликати гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. У разі, якщо у пацієнта є гіпомагніємія, то корекція гіпокаліємії буде більш складною.

Оскільки лікарський засіб Діокор містить антагоніст рецепторів ангіотензину II, слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Діокор із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (такими як гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тіазидними діуретиками.



Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

*Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).* Лікування тіазидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії або із загостренням вже наявної гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тіазидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Регулярно потрібно контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

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

У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або ОЦК в організмі, як, наприклад, у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії лікарським засобом Діокор може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Тому перед початком терапії цим лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або ОЦК.

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

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

*Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю РААС.* У пацієнтів, функції нирок яких залежать від активності РААС (наприклад, пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування лікарського засобу Діокор хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення РААС застосування лікарського засобу також може бути пов'язано із порушеннями функції нирок, лікарський засіб не слід застосовувати таким пацієнтам.

*Стеноз ниркової артерії.* У пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки валсартан може призвести до підвищення рівня креатиніну у плазмі або сечовини крові, тому його не слід застосовувати даній категорії пацієнтів.

*Первинний гіперальдостеронізм.* Не слід застосовувати лікарський засіб пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх РААС не активована.

*Аортальний та мітральний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.* Як і з іншими вазодилататорами, слід бути особливо обережними при застосуванні препарату пацієнтам з аортальним та мітральним стенозом або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (ГОКМ).

*Порушення функції нирок.* При застосуванні лікарського засобу пацієнтам з легкими або помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв) коригування дози не потрібне. Треба з обережністю застосовувати при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічними порушеннями функції нирок. Вони неефективні як монотерапія при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв), але їх можна застосовувати

з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) супутнє застосування препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину, у тому числі лікарського засобу Діюкор або інгібіторів АПФ, з аліскіреном протипоказане.

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

*Трансплантація нирки.* Немає даних про безпеку застосування валсартану у пацієнтів з проведеною нещодавно трансплантацією нирки.

*Порушення функції печінки.* Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки. У пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак лікарський засіб слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду. Тіазиди можуть викликати дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, лікарський засіб слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних та лабораторних показників. Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом.

*Системний червоний вовчак.* Є повідомлення про те, що тіазидні діуретики можуть спричинити загострення або активують прояви системного червоного вовчак.

*Інші порушення метаболізму.* Тіазидні діуретики можуть спричинити зміни толерантності до глюкози, а також підвищення рівня холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам з гіперурикемією та/або подагрою. Хворим на цукровий діабет може знадобитися корекція дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів. Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію із сечею і призвести до інтермітуючого та незначного підвищення сироваткового кальцію при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Застосування тіазидів слід припинити до проведення тесту функції паращитовидних залоз.

*Фоточутливість.* Були повідомлення про випадки фоточутливості при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, слід припинити застосування лікарського засобу. Якщо є необхідність у повторному введенні діуретика, рекомендується захистити вразливі ділянки від сонячних променів або штучного ультрафіолетового опромінення.

*Немеланомний рак шкіри.* Відомо, що у двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, був виявлений підвищений ризик розвитку НМРШ (БКК і ПСК) після застосування більш високих сумарних доз гідрохлоротіазиду.

Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може виступати як можливий механізм розвитку НМРШ. Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ, про необхідність регулярної перевірки шкірних покривів на наявність нових вогнищ і щодо негайного надання повідомлень про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі. Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтам слід повідомити про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і УФ-променів, а в разі впливу проводити адекватний захист шкірних покривів. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи

гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ, також може знадобитися переглянути застосування гідрохлоротіазиду.

*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 застереження.* Слід бути особливо обережними при застосуванні лікарського засобу пацієнтам, у яких була відзначена підвищена чутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Реакції гіперчутливості на гідрохлоротіазид, імовірно, виникають у пацієнтів з алергією та астмою.

*Ангіоневротичний набряк.* Про виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів, та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повідомлялося у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших лікарських засобів, у тому числі інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. При розвитку набряку Квінке застосування лікарського засобу слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування лікарського засобу.

*Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.* Лікарські засоби, що містять сульфонамід або похідні сульфонамідів можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці та зазвичай виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування лікарського засобу.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно використовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

*Гостра респіраторна токсичність.* Після застосування гідрохлоротіазиду повідомлялося про появу дуже рідкісних тяжких випадків гострої респіраторної токсичності (ГРТ), включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Початкові симптоми ГРТ включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та артеріальну гіпотензію. Набряк легень, зазвичай, розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. Якщо є підозра на ГРДС, слід припинити застосування гідрохлортіазиду та провести відповідне лікування. Лікарський засіб не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

*Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда*

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

*Фертильність*

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

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові.

Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

#### Валсартан

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти.

Якщо вагітність виявлена у період застосування лікарського засобу Діокор, його слід негайно відмінити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів може індукувати фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна 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 спостереження щодо артеріальної гіпотензії.

#### Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності обмежений, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду передбачається, що його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і викликати у плода та новонародженого такі ефекти, як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики під час вагітності.

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

Новонароджені, що піддавалися впливу лікарського засобу внутрішньоутробно, потребують ретельного контролю діурезу, показників гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, слід вжити відповідних медичних заходів (наприклад, провести регідrataцію), щоб видалити лікарський засіб із кровообігу.

Внутрішньоутробний вплив тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

*Період годування груддю.*

У досліджах на тваринах (щурах) валсартан виділявся у грудне молоко. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту та виділяється у грудне молоко. Немає досліджень за участю жінок, які годують груддю, тому лікування лікарським засобом не слід проводити не слід застосовувати лікарський засіб під час годування груддю.

Якщо застосування лікарського засобу вкрай необхідне, годування груддю слід припинити. Немає жодної інформації щодо застосування валсартану протягом періоду годування груддю. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко у незначній кількості. Тіазиди у високих дозах спричиняють діурез, що може призвести до зниження продукування грудного молока. Протягом періоду годування груддю слід надавати перевагу альтернативним методам лікування з більш відомими профілями безпечності щодо застосування у період годування новонародженого або недоношеної дитини.

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

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

***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована доза лікарського засобу – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг (Діокор 80) 1 раз 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 (Діокор 160) 1 раз на добу.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. У разі відсутності ефекту від застосування лікарського засобу Діокор після 8 тижнів необхідно розглянути застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається упродовж 2–4 тижнів застосування. Для деяких пацієнтів може знадобитися 4–8 тижнів лікування. Лікарський засіб можна приймати незалежно від вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю води.

*Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю*

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

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

*Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю*

Для пацієнтів з печінковою недостатністю може бути необхідним зниження дози. У зв'язку з тим, що лікарський засіб Діокор містить гідрохлоротіазид, його необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із печінковою недостатністю. У зв'язку з тим, що лікарський засіб Діокор містить валсартан, він протипоказаний пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом. Доза валсартану для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу не повинна перевищувати 80 мг.

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Лікарський засіб Діокор можна застосовувати пацієнтам будь-якого віку.

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Діокор дітям не встановлені, тому його не слід застосовувати у педіатричній практиці.

### ***Передозування.***

Основним проявом передозування може бути виражена артеріальна гіпотензія, яка, зі свого боку, може призвести до зниження рівня свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлоротіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, електролітні порушення і як наслідок – аритмія та м'язові спазми. Характерними ознаками 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 лікарського засобу, а також вид тяжкості симптомів; першочерговим завданням є стабілізація стану кровообігу.

Якщо лікарський засіб був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування лікарського засобу пройшов тривалий час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати положення лежачи на спині і якомога швидше поповнити вміст солей і рідини в організмі шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного сольового розчину. Валсартан не можна вивести з організму шляхом гемодіалізу через значне його зв'язування з білками плазми крові, хоча для видалення з організму гідрохлоротіазиду гемодіаліз ефективний.

### ***Побічні реакції.***

Нижчезазначені побічні реакції спостерігалися у процесі 5 контрольованих клінічних досліджень за участю 7616 пацієнтів, 4372 з яких отримували валсартан у комбінації з гідрохлоротіазидом.

Небажані побічні реакції наведено під заголовками за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ); дуже рідко ( $\geq 1/10000$ ); невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи частоти небажані реакції наведені у порядку зменшення серйозності.

Частота небажаних реакцій, що виникали при застосуванні валсартану/гідрохлоротіазиду

*Інфекції:* нечасто – вірусні інфекції, гарячка.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* нечасто – зневоднення; невідомо – гіпокаліємія, гіпонатріємія.

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

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

*З боку серця:* нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія.

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

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

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто – бронхіт, задишка, синусит,

фаринголарингеальний біль, сухість у роті; дуже рідко – епітаксис, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС); невідомо – некардіогенний набряк легенів.

*З боку травного тракту:* часто – діарея; нечасто – біль у животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит.

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

*З боку репродуктивної системи:* часто – еректильна дисфункція.

*Загальні розлади та реакції у місці введення лікарського засобу:* нечасто – підвищена втомлюваність.

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

Зниження рівня калію в сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, та у 3,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

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

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігались нижченаведені побічні реакції незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Нижчеописані реакції були пов'язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігались при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид.

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

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

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

У пацієнтів, які застосовували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення рівня печінкових ферментів.

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

Повідомлялося, що зазначені нижче реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом: абдомінальний біль, абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція,

гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення, гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, судоми м'язів, розтягнення м'язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколососових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

У постмаркетинговий період були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрата свідомості та інших реакцій гіперчутливості, таких як сироваткова хвороба та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок.

Повідомлялося про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

*Додаткова інформація щодо окремих компонентів.* Відомо, що небажані реакції, що раніше виникали при застосуванні кожного компонента окремо, можуть бути потенційно небажаними ефектами також і при застосуванні лікарського засобу Діокор, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

Частота небажаних реакцій при застосуванні валсартану

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

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

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* невідомо – гіпонатріємія, підвищення рівня калію у плазмі крові.

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

*З боку судин:* невідомо – васкуліт.

*З боку серця:* дуже рідко – серцева аритмія.

*З боку травного тракту:* рідко – гастроентерит; нечасто – біль у животі.

*З боку гепатобіліарної системи:* невідомо – підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* нечасто – набряк, висип; невідомо – свербіж, бульозний дерматит.

Повідомлялося про один випадок ангіоневротичного набряку.

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* часто – артралгія.

*Неврологічні розлади:* нечасто – астенія, безсоння, запаморочення; рідко – невралгія.

*З боку репродуктивної системи:* нечасто – зниження лібідо.

*З боку сечовидільної системи:* дуже рідко – гостра ниркова недостатність; невідомо – ниркова недостатність

Повідомлялося, що у пацієнтів з гіпертонічною хворобою спостерігалися такі реакції під час клінічних випробувань, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: 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, що виникали при застосуванні гідрохлоротіазиду

Відомо, що гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у лікарському засобі Діокор.

Наступні небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, у вигляді монотерапії.



*Порушення обміну речовин, метаболізму:* дуже часто – збільшення рівня ліпідів крові, гіпокаліємія; часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, зниження апетиту; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму хворих на діабет; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; дуже рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, депресія кісткового мозку; невідомо – апластична анемія.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – некротичний васкуліт, реакції гіперчутливості.

*З боку психіки:* рідко – порушення сну.

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

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

*З боку серця:* рідко – аритмія.

*З боку судин:* часто – постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при вживанні алкоголю, застосуванні анестетиків, седативних лікарських засобів.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легень.

*З боку травного тракту:* часто – помірно виражена нудота і блювання; рідко – запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея; дуже рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця.

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

*З боку репродуктивної системи:* часто – імпотенція.

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

*Загальні розлади та реакції у місці введення лікарського засобу:* невідомо – підвищення температури, втома.

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

*Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи):* невідомо – немеланомний рак шкіри (базальноклітинний рак і плоскоклітинний рак).

#### *Опис окремих побічних реакцій та додаткова інформація*

НМРШ (базальноклітинний рак і плоскоклітинний рак). На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між впливом гідрохлоротиазиду та розвитком НМРШ.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

#### **Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 4, або 9 блістерів у картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

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

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.*

**Дата останнього перегляду. 21.08.2024**