

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## САКОРД Н (SAKORD Н)

### **Склад:**

*діючі речовини:* валсартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить валсартану 80 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К29-К32, тальк, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка таблетки 80 мг/12,5 мг: Opadry II 85G34642 Pink (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172));

оболонка таблетки 160 мг/12,5 мг: Opadry II 85G25455 Red (спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, лецитин, заліза оксид червоний (Е 172), барвник «Жовтий захід FCF» (Е 110)).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки 80 мг/12,5 мг – овальні рожеві, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “Н” - з іншого;

таблетки 160 мг/12,5 мг – овальні червоні, двоопуклі з плівковим покриттям з логотипом “V” з одного боку та логотипом “Н” - з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики.

Код АТХ С09D А03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є ангіотензин II, утворений з ангіотензину I за участю ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ). Ангіотензин II зв'язується зі специфічними рецепторами, розташованими на клітинних мембранах у різних тканинах. Він має широкий спектр фізіологічної дії, включаючи як безпосередню, так і опосередковану участь у регулюванні артеріального тиску. Як потужна судинозвужувальна речовина, ангіотензин II чинить пряму вазопресорну дію. Крім того, він сприяє затримці натрію і стимулює секрецію альдостерону.

Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II, що призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу А<sub>1</sub>, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади А<sub>1</sub>рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні А<sub>2</sub>-рецептори, що врівноважує ефект А<sub>1</sub>-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно А<sub>1</sub>-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з А<sub>1</sub>-рецепторами, ніж з А<sub>2</sub>-рецепторами.

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кінінази II, яка перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було відзначено у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ( $P < 0,05$ ). Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Призначення препарату пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після внутрішнього застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 4 - 6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин після прийому разової дози. За умови регулярного застосування препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні в ході тривалої терапії. Комбінація з гідрохлоротіазидом ефективніше знижує артеріальний тиск.

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

#### *Фармакокінетика*

*Валсартан.* Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює в широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ( $t_{1/2\alpha} < 1$  год,  $t_{1/2\beta}$  майже 9 годин).

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату один раз на день кумуляція незначна. Концентрація препарату в плазмі крові у жінок і чоловіків була однаковою. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94 – 97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньої дози), а майже 30 % виводиться із сечею, переважно в незміненому вигляді.

При призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча, починаючи приблизно з 8 годин, після прийому препарату, концентрація препарату в плазмі як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Однак зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

*Гідрохлоротіазид.* Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ( $t_{1/2}$  – приблизно 2 годин). Фармакокінетика препарату в фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази становить 6 – 15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня величина AUC зростає прямо пропорційно збільшенню дози. При повторних призначеннях фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється; при призначенні один раз на добу кумуляція незначна.

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 60-80 %. Виведення відбувається із сечею: понад 95 % дози - у незміненому вигляді і приблизно 4% - у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду.

При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею відзначалося як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натще. Діапазон цих змін незначний і не має клінічної значущості.

*Валсартан/гідрохлоротіазид.* При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. Одночасне призначення гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця 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, а також ефект плацебо.

*Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.*

*Пацієнти літнього віку.* У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у хворих молодого віку, однак він не був клінічно значущим.

Обмежені дані дають змогу припустити, що у пацієнтів літнього віку, як здорових, так і тих, які страждають на артеріальну гіпертензію, системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

*Хворі з порушенням функції нирок.* Хворим з кліренсом креатиніну 30 – 70 мл/хв корекція дози не потрібна. Немає даних про застосування препарату Сакорд Н хворим із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq$  30 мл/хв) і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться організму при гемодіалізі.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації і активної секреції у просвіт ниркових каналців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, що й зрозуміло, враховуючи, що цей препарат виводиться лише нирками.

*Порушення функції печінки.* Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо вираженими ( $n = 6$ ) і помірно вираженими ( $n = 5$ ) порушеннями функції печінки був у 2 рази більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану хворим з тяжкими порушеннями функції печінки немає. Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, тому зниження його дози не потрібне.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

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

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або донших похідних сульфонамідів
- Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв).
- Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія та симптоматична гіперурикемія.
- Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (КФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

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

#### ***Одночасне застосування не рекомендується***

*Літій.* Оборотно підвищення концентрації літію у плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. У випадку необхідності застосування такої комбінації рекомендується проводити ретельний моніторинг рівнів літію у плазмі крові.

#### ***Одночасне застосування, що вимагає обережності***

*Інші антигіпертензивні препарати.* Сакорд Н може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, гуанетидин, метилдопи, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептору ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібіторів зворотного захоплення дофаміну).

*Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін).* Можлива знижена реакція на пресорні аміни, яка не є достатньою, щоб виключити їх використання.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту  $> 3$  г/добу та неселективні НПЗП.* НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом Сакорду Н та НПЗП може призвести до погіршення функції

нирок та підвищення рівня калію у плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

#### Взаємодії, пов'язані з валсартаном

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

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказане.

#### Одночасне застосування не рекомендується

*Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, що можуть підвищувати рівень калію.* За необхідності застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові.

*Транспортери.* Отримані *in vitro* дані показують, що валсартан є субстратом транспортера печінкового поглинання OATP1B1/OATP1B3 та ефлюксного печінкового транспортера MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно не з'ясоване. Одночасне застосування інгібіторів транспортера поглинання (наприклад, рифампіну, циклоспорину) або транспортерів ефлюксу (наприклад, ритонавіру) може призводити до підвищення системної експозиції валсартану. Починаючи або закінчуючи одночасне лікування такими лікарськими засобами, рекомендується проявляти необхідну обережність.

#### Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та будь-якого з наступних препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом Сакорду Н (див. взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом).

#### Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

##### Одночасне застосування, що вимагає обережності

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

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

*Лікарські засоби, здатні індукувати 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 препарати, протиепілептичні препарати тощо. У разі тривалого застосування цих лікарських засобів рекомендується обережність.

*Лікарські препарати, які можуть викликати двонаправлену тахікардію (torsades de pointes):*

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

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (torsades de pointes).

*Глікозиди наперстянки.* Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що сприяє розвитку серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

*Солі кальцію та вітамін D.* Застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може сприяти підвищенню рівня кальцію у плазмі крові. Одночасне застосування тiazидних діуретиків з солями кальцію може спричиняти гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, пацієнтів з гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або вітамін D-опосередкованими станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.

*Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін).* Лікування тiazидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного лікарського засобу може бути необхідною. Слід з обережністю використовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

*Бета-блокатори та діазоксид.* Одночасне використання тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підсилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

*Лікарські препарати, що застосовують у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, сприяючих виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у плазмі. Може виникнути необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

*Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден).* Біодоступність тiazидних 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 тiazидного типу.

*Амантадин.* Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть збільшити ризик небажаних ефектів, викликаних амантадином.

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

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

*Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин).* Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію таких релаксантів скелетних м'язів, як похідні кураре.

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

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

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

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

*Контрастні речовини, що містять йод.* У разі викликаної діуретиком дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препарату, що містить йод. Слід провести адекватне поповнення втрати рідини у пацієнта перед застосуванням.

### **Особливості застосування.**

*Зміни електролітів.* Слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні Сакорду Н із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тiazидними діуретиками. Рекомендується часто перевіряти вміст калію в сироватці крові.

Лікування тiazидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тiazиди посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомангіємії. *Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).* У пацієнтів із тяжким ступенем дефіциту натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі, як наприклад у тих, що отримують високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку терапії Сакордом Н може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії даним препаратом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові.

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

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

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування Сакорду Н також може бути пов'язане із порушенням функції нирок, Сакорд Н не слід застосовувати таким пацієнтам.

*Стеноз ниркової артерії.* Не слід застосовувати препарат пацієнтам із одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом, спричиненим єдиною ниркою, оскільки у таких пацієнтів можуть збільшуватися рівні сечовини крові та креатиніну плазми.

*Первинний гіперальдостеронізм* Не слід застосовувати Сакорд Н пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система не активована.

*Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія.* Як і при застосуванні інших вазодилататорів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією (ГОКМ) потребують особливої обережності.

*Порушення функції нирок.* Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв ) регулювання дози не потрібне.

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

*Трансплантація нирок.* У даний час немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак Сакорд Н слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

*Системний червоний вовчак.* Повідомлялося, що тiazидні діуретики посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

*Інші метаболічні порушення.* Тiazидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці. У хворих на діабет може знадобитися корекція дозування інсуліну чи пероральних гіпоглікемічних препаратів. Тiazиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею та викликати непостійне та незначне підвищення рівня сироваточного кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тiazидів перед проведенням тестів щодо оцінки функції паращитовидних залоз.

*Фоточутливість.* Повідомлялося про випадки виникнення реакції фоточутливості при застосуванні тiazидних діуретиків. Якщо реакція фоточутливості виникає під час лікування, рекомендується припинити лікування. Якщо повторне застосування сечогінного засобу вважається необхідним, рекомендується захищати відкриті ділянки шкіри від сонячних променів або штучного ультрафіолетового випромінювання.

*Вагітність.* У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II.

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

*Загальні.* Слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату пацієнтам із підвищеною чутливістю до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II в анамнезі. Реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у пацієнтів з алергією та астмою.

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

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

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

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

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

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Відомо, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів викликає у людей фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II мало місце, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю функції нирок та черепа.

Немовлята, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, потребують ретельного спостереження щодо гіпотензії.

#### Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності є обмеженим, особливо протягом I триместру.

Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду його використання протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і викликати у плода та новонародженого такі ефекти як жовтяницю, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенію.

#### *Період годування груддю*

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

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*  
На початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Рекомендована доза препарату Сакорд Н – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на день. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 160 мг/12,5 мг 1 раз на день. Дозування 160 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні препарату у дозуванні 160 мг/12,5 мг. Якщо в подальшому при застосуванні лікарського засобу у дозуванні 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Дозування 320 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні лікарського засобу у дозуванні 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 – 4 тижнів. Для деяких пацієнтів може знадобитися 4-8 тижнів лікування.

Препарат Сакорд Н можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю рідини.

Для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу, доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг.

### ***Діти.***

Препарат Сакорд Н не рекомендується для застосування дітям у зв'язку з відсутністю даних про безпеку та ефективність.

### ***Передозування.***

Передозування валсартаном може спричинити виражену гіпотензію, яка, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, розвитку судинної недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлоротіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, порушення балансу електролітів, і як наслідок, аритмію та м'язові спазми. Найхарактернішими ознаками та симптомами передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові ( в основному ниркова недостатність).

Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату, а також від тяжкості симптомів; при цьому першочерговим заходом є нормалізація гемоциркуляції.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. Якщо після застосування препарату пройшов тривалий час, необхідно дати пацієнту достатню кількість активованого вугілля.

При гіпотензії слід покласти пацієнта у горизонтальне положення та невідкладно забезпечити відновлення водно-сольового балансу шляхом внутрішньовенного введення ізотонічного сольового розчину.

Валсартан не можна вивести з організму за допомогою гемодіалізу внаслідок його зв'язування з білками плазми, але для виведення з організму гідрохлоротіазиду гемодіаліз є ефективним.

### ***Побічні реакції.***

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялися у ході клінічних випробувань та проведення лабораторних досліджень протягом застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в індивідуальних постмаркетингових повідомленнях, наведені нижче залежно від класу системи органів. Небажані реакції, які можуть виникнути при застосуванні кожного компонента окремо, але які не спостерігалися у клінічних випробуваннях, можуть виникнути протягом лікування комбінацією валсартану/гідрохлоротіазиду.



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

Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлоротіазиду

*Порушення обміну речовин, метаболізму*

нечасто: дегідратація.

*Неврологічні розлади*

дуже рідко: запаморочення;

нечасто: парестезія;

невідомо: синкопе.

*З боку органів зору*

нечасто: нечіткість зору.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату*

нечасто: дзвін у вухах.

*Судинні розлади*

нечасто: артеріальна гіпотензія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

нечасто: кашель;

невідомо: некардіогенний набряк легенів.

*Шлунково-кишкові розлади*

дуже рідко: діарея.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини*

нечасто: міалгія;

дуже рідко: артралгія.

*З боку сечовидільної системи*

невідомо: порушення функції нирок.

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату*

нечасто: підвищена втомлюваність.

*Дослідження*

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

Наступні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним 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 навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингіальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

*Додаткова інформація щодо окремих компонентів*

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

Частота небажаних реакцій валсартану

*З боку системи крові та лімфатичної системи*

невідомо: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи*

невідомо: інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

*Порушення обміну речовин, метаболізму*

невідомо: підвищення калію у плазмі, гіпонатріємія.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату*

нечасто: вестибулярне запаморочення (вертиго).

*Судинні розлади*

невідомо: васкуліт.

*Шлунково-кишкові розлади*

нечасто: біль у животі.

*Розлади гепатобіліарної системи*

невідомо: підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини*

невідомо: ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

*З боку сечовидільної системи*

невідомо: ниркова недостатність.

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

### Частота небажаних реакцій гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко використовується протягом багатьох років, часто у вищих дозах, ніж ті, які містяться у Сакорд Н. Наступні небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, у вигляді монотерапії:

*З боку обміну речовин, метаболізму*

дуже часто: при застосуванні високих доз збільшення рівнів ліпідів крові;

часто: гіпомагніємія, гіперурикемія;

рідко: гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та метаболізму хворих на діабет;

дуже рідко: гіпохлоремічний алкалоз.

*З боку системи крові та лімфатичної системи*

рідко: тромбоцитопенія, іноді з пурпурою;

дуже рідко: агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку;

невідомо: апластична анемія.

*З боку імунної системи*

дуже рідко: реакції гіперчутливості.

*Психічні розлади*

рідко: депресія, порушення сну.

*Неврологічні розлади*

рідко: головний біль, запаморочення, парестезія.

*З боку органів зору*

нечасто: нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування;

невідомо: гостра закритокутова глаукома.

*Кардіальні порушення*

рідко: серцева аритмія.

*Судинні розлади*

часто: постуральна гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

дуже рідко: дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів.

*Шлунково-кишкові розлади*

часто: втрата апетиту, легка нудота і блювання;

рідко: запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея;

дуже рідко: панкреатит.

*З гепатобіліарної системи*

рідко: внутрішньопечінковий холестаз або жовтяниця.

*З боку шкіри і підшкірної клітковини*

часто: кропив'янка та інші види висипу;

рідко: фотосенсибілізація;

дуже рідко: некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри;

невідомо: мультиформна еритема.

*Розлади репродуктивної системи та молочних залоз*

часто: імпотенція.

*З боку сечовидільної системи*

невідомо: гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

*Загальні розлади та реакції у місці введення препарату*

невідомо: підвищення температури, втома.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

невідомо: м'язові спазми.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Балканфарма - Дупниця АД.

Balkanpharma- DupnitsaAD.

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

вул. Самоковське шосе 3, Дупниця 2600, Болгарія.

3 Samokovsko Shosse Street, Dupnitsa, 2600, Bulgaria.