

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

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
26.04.2019 № 978
№ 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 С09D А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тiazидний діуретик.

Активним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи 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, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁, які відповідають за ефекти ангіотензину II. Збільшені рівні ангіотензину II внаслідок блокади AT₁-рецепторів валсартаном можуть стимулювати вільні AT₂-рецептори, що врівноважує ефект AT₁-рецепторів. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT₁-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20000 разів) спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-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 ході 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 тiazидним 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 відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи.

У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

У більшості пацієнтів після застосування разової дози препарату 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 препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні у ході тривалої терапії. При прийомі комбінації з гідрохлоротiazидом спостерігається ефективніше зниження артеріального тиску.

Точкою дії тiazидних 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 тiazидів пов'язаний із пригніченням насоса Na^+Cl^- , що відбувається за рахунок конкуренції за місця транспорту Cl^- . У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаково. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з 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 тiazидного діуретика.

Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Існують дані, що одне дослідження включало популяцію, яка складалася із 71533 випадків базальноклітинної карциноми і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми, у контрольній групі з 1430833 і 172462 випадків відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (сумарна доза ≥ 50000 мг) характеризувалося наступним скоригованим ставленням шансів 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) для базальноклітинної карциноми і 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для плоскоклітинної карциноми. При базальноклітинній карциномі і плоскоклітинній карциномі спостерігалася виражена кумулятивна залежність доза-ефект. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи (плоскоклітинною карциномою) 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 препарату (~ 100000 мг).

Фармакокінетика.

Валсартан.

Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності препарату Діокор становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненціальний характер ($T_{1/2\alpha} < 1$ години та $T_{1/2\beta}$ майже 9 годин). У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату 1 раз на добу кумуляція незначна. Концентрації препарату у плазмі крові у жінок і чоловіків були однакові. Валсартан значною мірою (на 94-97 %) зв'язується з білками сироватки крові, головним чином з альбумінами. Рівноважний об'єм розподілу низький (близько 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (приблизно 2 л/год). Виведення валсартану з калом становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньої дози). З сечею виводиться близько 30 %, головним чином у незміненому вигляді.

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

Гідрохлоротіазид.

Після застосування внутрішньо всмоктування гідрохлоротіазиду відбувається дуже швидко (t_{\max} приблизно 2 години). Фармакокінетика препарату у фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненціальною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази – 6-15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня величина AUC зростає прямо пропорційно до підвищення дози. При повторних призначеннях фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється; при застосуванні один раз на добу кумуляція незначна. При застосуванні внутрішньо абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60-80 %. Виводиться з сечею: більше 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 натщесерце. Діапазон цих змін невеликий і клінічно незначущий.

Валсартан/гідрохлоротіазид.

При одночасному прийомі з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду знижується приблизно на 30 %. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду не чинить 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, а також ефект плацебо.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Відомо, що у деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим.

Доступні 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.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Пацієнтам з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних про застосування комбінації валсартан/гідрохлоротіазид у пацієнтів із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі.

Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

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 препарат виводиться лише нирками.

Порушення функції печінки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду.

Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія.

Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія.

Вагітні та жінки, які планують завагітніти (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 з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з комбінацією валсартан/гідрохлоротіазид.

Не рекомендується одночасне застосування.

Літій. Під час одночасного застосування препаратів літійу з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або тіазидними діуретиками, у тому числі гідрохлоротіазидом, відзначалось оборотне підвищення концентрації літійу у сироватці крові та прояви токсичності. Досвід одночасного застосування валсартану і препаратів літійу відсутній, тому така комбінація не рекомендується. Якщо застосування препарату все ж необхідно, то рекомендується перевіряти концентрацію літійу у сироватці крові під час їх одночасного застосування.

Одночасне застосування, яке потребує особливої обережності.

Інші антигіпертензивні засоби. Можливе посилення антигіпертензивного ефекту інших антигіпертензивних препаратів при сумісному застосуванні з препаратом Діокор (наприклад, гуанетидин, метилдопи, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептору ангіотензину, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін). Може відзначатися зниження відповіді на пресорні аміни, однак не такою мірою, щоб було необхідно виключити їх застосування.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу та неселективні НПЗЗ. Можливе зниження антигіпертензивного ефекту як антагоніста ангіотензину II, так і тіазидного компонента при одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними засобами. Супутнє застосування вказаних лікарських засобів може призвести до погіршення функції нирок і збільшення калію у сироватці крові. Тому рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також контроль адекватної гідратації пацієнта.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) препаратами груп АРА, ІАПФ або аліскіреном. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні лікарських засобів групи АРА, в тому числі валсартану, з іншими засобами, що блокують РААС, такими як лікарські засоби групи ІАПФ або аліскірен тому, що збільшується кількість випадків гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії і дисфункції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією. Не рекомендується подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) із застосуванням інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену. Якщо терапія подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця і за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і показників артеріального тиску.

Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом типу 1 і 2, діабетичною нефропатією або пацієнтам з тяжким порушенням

функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказано.

Не рекомендується одночасне застосування.

Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, замінники солі, 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 засобів, які впливають на рівень калію у поєднанні з валсартаном.

Транспортери. За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом для печінкового транспортера захоплення 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. Ризик розвитку гіпокаліємії підвищується при одночасному застосуванні салуретиків, проносних засобів, кортикостероїдів, АКТГ, амфотерицину, карбеноксолону, пеніциліну G і похідних саліцилової кислоти. Ці лікарські засоби можуть потенціювати дію гідрохлоротіазиду на рівень калію у крові, тому необхідно вимірювати вміст калію у 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 Ia та III 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 спричиняти двонаправлену тахікардію (torsades de pointes).

- Антиаритмічні засоби Ia класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні засоби III класу (наприклад, амідарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, 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 спричиняти 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 спричиняти 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 препарати, інсулін). Тіазидні діуретики можуть спричинити зміни толерантності до глюкози. Може виникнути потреба у корекції дози інсуліну або пероральних цукрознижувальних препаратів у хворих на цукровий діабет. Одночасне застосування метформіну і гідрохлоротіазиду при функціональній недостатності нирок може призвести до розвитку лактоацидозу.

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 урикозуричних 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). Підвищення біодоступності тіазидного діуретика спостерігається при одночасному застосуванні блокаторів холінорецепторів (наприклад, атропіну, біперидену), що, можливо, пов'язано зі зниженням моторної активності травного тракту і затримкою 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 коlestиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних 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 препарати (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 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. Повідомлялося про випадки розвитку гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Карбамазепін. Може підвищитися ризик розвитку гіпонатріємії. 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 препарату, що містить йод. Перед введенням йоду необхідно відновити водний баланс.

Особливості застосування.

Зміни балансу електролітів. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату Діокор із калійзберігаючими діуретиками, калієвими добавками, калійвмісними замінниками харчової солі, а також із лікарськими засобами, що можуть спричинити підвищення рівня калію у крові (наприклад, гепарином). Під час лікування тіазидними діуретиками повідомлялося про випадки гіпокаліємії. Рекомендується здійснювати регулярний моніторинг рівня калію у сироватці крові. Лікування тіазидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Тіазиди посилюють виведення магнію з сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії. Як і у будь-яких пацієнтів, які отримують лікування діуретиками, через належні проміжки часу слід періодично визначати сироваткові рівні електролітів.

Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК). У пацієнтів із вираженим дефіцитом в організмі натрію та/або ОЦК, як, наприклад, у тих, які застосовували високі дози діуретиків, зрідка на початку лікування препаратом може виникати симптоматична гіпотензія. Тому перед початком лікування препаратом Діокор рекомендується провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові. У випадку розвитку гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та у разі необхідності провести внутрішньовенну інфузію фізіологічним розчином. Після стабілізації артеріального тиску лікування може бути продовжене.

Пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю або іншими випадками активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У пацієнтів, ниркові функції котрих залежать від діяльності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з важкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ може спричинити олігурію та/або прогресуючу азотемію, в окремих випадках – призвести до розвитку гострої ниркової недостатності. Застосування препарату хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано, оскільки не може бути виключено, що через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи застосування валсартану також може бути пов'язаним із порушенням функції нирок, препарат Діокор 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 препарат пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова-альдостеронова система 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 препарату пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) регулювання дози не потрібне, але рекомендується періодичний контроль калію в сироватці крові, креатиніну та сечової кислоти. Треба з обережністю застосовувати при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічним порушенням функції нирок. Вони неефективні в якості монотерапії при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть у пацієнтів з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) протипоказано.

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

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

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

Інші порушення метаболізму. Тіазидні діуретики можуть спричинити зміни толерантності до глюкози, а також підвищення концентрації холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у сироватці крові.

Хворим на 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 фотосенсибілізації при застосуванні тіазидних діуретиків.

Якщо під час лікування виникає реакція фоточутливості, слід припинити лікування препаратом. 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 Данського національного реєстру онкологічних захворювань, був виявлений підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) (базальноклітинної

карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (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. Слід бути особливо обережними при застосуванні препарату пацієнтам, у яких була відзначена гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Алергічні реакції 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 препаратів, у тому числі інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. При розвитку набряку Квінке лікування препаратом слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування препарату.

Гостра закритокутова глаукома. Застосування гідрохлоротіазиду, сульфонаміду було пов'язане з виникненням ідіосинкразичної реакції, яка може призвести до гострої транзиторної короткозорості і гострої закритокутової глаукоми. Відзначається різке зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай триває протягом кількох годин на тиждень при застосуванні 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.

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

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

Жінкам, які планують завагітніти, слід призначати альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності.

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, 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.

Враховуючи механізм дії антагоністів рецепторів ангіотензину II, не можна виключити ризик для плода при застосуванні препарату Діокор у I триместрі вагітності. Відомо, що дослідження на тваринах є недостатніми.

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

Період годування груддю.

Якщо використання препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити. Немає жодної інформації щодо використання валсартану протягом годування груддю. 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 препаратом (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 – 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. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається упродовж 2-4 тижнів застосування. Для деяких пацієнтів може

знадобиться 4-8 тижнів лікування. Препарат можна приймати незалежно від вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю води.

При порушенні функції нирок. Для пацієнтів з незначними та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну > 30 мл/хв) регулювання дози не потрібне.

При порушенні функції печінки. Для пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг, препарат слід призначати з обережністю.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Тривалість застосування препарату визначається індивідуально лікарем.

Діти.

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

Передозування.

Основним проявом передозування може бути виражена артеріальна гіпотензія, яка у свою чергу може призвести до зниження рівня свідомості, серцевої недостатності та/або шоку.

При передозуванні гідрохлоротіазидом можуть виникнути такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія, електролітні порушення, асоційовані з аритмією та м'язовими судомами. 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 препарату, а також вид тяжкості симптомів; першочерговим завданням є стабілізація стану кровообігу.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання або провести промивання шлунка. Якщо після застосування препарату 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, хоча для видалення з організму гідрохлоротіазиду гемодіаліз ефективний.

Побічні реакції.

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялось у ході клінічних випробувань та проведення лабораторних досліджень протягом застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в індивідуальних постмаркетингових повідомленнях, наведено нижче залежно від класу системи органів.

Небажані реакції, які можуть виникнути при застосуванні кожного компонента окремо, але які не спостерігалися у клінічних випробуваннях, можуть виникнути протягом лікування комбінацією валсартан/гідрохлоротіазид.

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 валсартану/гідрохлоротіазиду.

Інфекції: нечасто – вірусні інфекції, лихоманка.

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

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

З боку органів зору: нечасто – порушення зору, нечіткість зору, ксантопсія; рідко – кон'юнктивіт.

З боку серця: нечасто – прискорене серцебиття, тахікардія.

З боку судин: нечасто – набряк, 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, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто – бронхіт, задишка, синусит, глотково-гортанний біль, сухість у роті, закладеність носа, респіраторний дистрес; дуже рідко – носова кровотеча; невідомо – некардіогенний набряк легенів (може бути імунологічно опосередкований ідіосинкразичною реакцією на гідрохлоротіазид, що виникає рідко).

З боку травного тракту: дуже рідко – діарея; нечасто – біль у животі, диспепсія, 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; невідомо – порушення функції нирок.

З боку репродуктивної системи: рідко – еректильна дисфункція.

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

Доброякісні, злаякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): невідомо – немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома).

Опис небажаних реакцій: немеланомний рак шкіри - на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень між гідрохлоротіазидом і НМРШ був виявлений кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок.

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

Повідомлялося, що наступні 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 навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

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

Частота небажаних реакцій валсартану.

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

З боку імунної системи: дуже рідко – некротизуючий васкуліт, реакції гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу.

Порушення обміну речовин, метаболізму: часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія, втрата апетиту.

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

З боку судин: невідомо – васкуліт.

З боку травного тракту: нечасто – біль у животі.

З боку 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.

Повідомлялося, що наступні реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, 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.

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

Тіазидні діуретики можуть спричинити підвищення концентрації холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у сироватці крові, яка може провокувати напади подагри у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

Можливе зниження глікозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету.

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

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже часто – при застосуванні високих доз збільшення рівнів ліпідів крові; часто – гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та порушення метаболізму хворих на діабет; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз (який може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому).

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 – реакції гіперчутливості.

З боку психіки: рідко – депресія, розлад сну.

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

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

З боку серця: рідко – серцева аритмія.

З боку судин: часто – постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легень (із гранулоцитарною інфільтрацією і депонуванням IgG в альвеолярних мембранах, пов'язаний із застосуванням гідрохлоротиазиду), пневмоніт.

З боку травного тракту: часто – втрата апетиту, 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 – некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчачка, реактивація червоного вовчачка 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 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 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 в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.

Дата останнього перегляду. 26.04.2019