

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

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

**Склад:**

*діючі речовини:* валсартан, гідрохлортіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить

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

або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду (Діокор

160);

*допоміжні речовини:* целюлоза мікросталічна, крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, лаурисульфат, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, покриття для нанесення оболонки (Opadry II White – Діокор 80; Opadry II Orange – Діокор 160).

**Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики.

Код АТС С09D А03.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату; період вагітності та годування груддю; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаза; анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, гіперурикемія.

**Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована доза препарату – 1 таблетка один раз на добу. В клінічних умовах можуть використовуватися таблетки, що містять 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду, або в разі неефективності дозування - таблетки, що містять 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлортіазиду.

Максимальний антигіпертензивний ефект досягається впродовж 2 - 4 тижнів застосування.

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

Для пацієнтів з незначною та помірною печінковою недостатністю небіліарного походження і без холестазу регулювання дози не потрібне.

Тривалість прийому препарату визначається індивідуально лікарем.

**Побічні реакції.**

Небажані ефекти мали в цілому слабковиражений і перехідний характер.

З частотою 1 % спостерігалися такі небажані ефекти як головний біль, запаморочення, назофарингіт,

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

стомленість, кашель, діарея, біль у спині.

З частотою менше 1 % спостерігалися такі небажані ефекти як абдомінальний біль, занепокоєння, артралгія, астенія, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, імпотенція, гастроентерит, підвищене потовиділення, гіпостезія, гіпокаліємія, гіпотензія, безсоння, судоми м'язів, розтяг м'язів, нудота, закладеність носа, біль в шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль в кінцівках, прискорене серцебиття, парестезія, фаринголарингіальний біль, полакіурія, підвищення температури, синусит, соливість, розтяг зв'язок, тахікардія, шум у вухах, вертиго, порушення зору. Не відомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією. Дані постмаркетингових досліджень продемонстрували одиничні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, свербіжів та інших реакцій гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу і васкуліти. Повідомлялося також про окремі випадки порушення функції нирок і міальгію. Були також зафіксовані випадки набряку легень із гранулоцитарною інфільтрацією і депонуванням IgG в альвеолярних мембранах, пов'язані із застосуванням гідрохлортіазиду. Некардіогенний набряк легень може бути імунологічно опосередкований ідіосинкразичною реакцією на гідрохлортіазид, що зустрічається рідко.

*Результати лабораторних досліджень.* У деяких пацієнтів, які отримували Діокор, концентрація калію в сироватці знижується більше ніж на 20 % порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо.

Інколи спостерігалось підвищення рівнів креатиніну і азоту сечовини крові (BUN) приблизно у 5 і 2 рази відповідно у пацієнтів, що лікувались Діокором, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Нейтропенія спостерігалася в 4 рази рідше у пацієнтів, що лікувались Діокором, порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо.

*Валсартан.* Інші побічні ефекти, що спостерігалися в клінічних дослідженнях монотерапії валсартаном, незалежно від їхнього причинного зв'язку із досліджуваним препаратом, зустрічалися з частотою менше 1%: зниження лібідо, гостра ниркова недостатність, поодинокі випадки підвищення показників функції печінки.

*Гідрохлортіазид.* Гідрохлортіазид широко застосовується протягом багатьох років, причому частіше застосовуються дози, вищі за ту, яка входить до складу Діокору. При проведенні монотерапії тіазидними діуретиками, у тому числі гідрохлортіазидом, можливий ряд побічних ефектів.

*Зміни електролітів та метаболізму* див. у розділі «Особливості застосування».

З інших можливих побічних ефектів спостерігалися: *часто* - кропив'янка та інші види висипу, втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання, постуральна гіпотензія, вираженість якої зростає при вживанні алкоголю, застосуванні засобів для наркозу або седативних засобів, імпотенція; *рідко* - фотосенсибілізація, розлади шлунково-кишкового тракту, запор, діарея, холестаза або жовтяниця, серцева аритмія, головний біль, запаморочення, розлади сну, депресія, парестезії, порушення зору, тромбоцитопенія, інколи з пурпурою; *дуже рідко* - некротизуючий васкуліт і токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, що нагадують системний червоний вовчак, загострення шкірних проявів системного червоного вовчаку, панкреатит, лейкопенія, агранулоцитоз, депресія кісткового мозку, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості, порушення з боку дихальної системи, включаючи пневмоніт і набряк легень.

### **Передозування.**

*Про випадки передозування Діокору інформація відсутня.*

Головним симптомом передозування може бути помітна артеріальна гіпотензія. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід викликати блювання. При гіпотензії звичайним методом терапії є внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину.

Діокор не можна вивести із організму шляхом гемодіалізу через зв'язування валсартану з білками плазми, хоча для видалення із організму гідрохлортіазиду гемодіаліз ефективний.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Враховуючи механізм дії антагоністів ангіотензину II, не можна виключити ризик для плода при застосуванні Діокору в період вагітності. Не відомо, чи виділяється Діокор у грудне молоко. Тому не слід застосовувати його в період вагітності та годування груддю. Якщо вагітність виявлена у період лікування Діокором, препарат необхідно відмінити якомога швидше.

### ***Діти.***

Безпека і ефективність застосування Діокору у дітей поки ще не встановлені, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

Комбінації, що містять фіксовані дози компонентів (валсартан + гідрохлортiazид), необхідно застосовувати як терапію другого ряду вибору. При цьому треба враховувати можливість певних змін стану пацієнтів.

***Зміни балансу електролітів.*** Необхідно дотримуватись обережності при одночасному застосуванні Діокору із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, калійвмісними заміниками харчової солі, а також з лікарськими препаратами, що можуть спричинити підвищення концентрації калію у крові (наприклад, гепарином).

Є повідомлення про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тiazидними діуретиками. Рекомендується часто перевіряти вміст калію в сироватці крові.

При застосуванні тiazидних діуретиків може розвинути гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз. Тiazиди спричиняють підвищення екскреції з сечею магнію, що може призвести до гіпомангіємії.

***Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК).*** У хворих із вираженим дефіцитом в організмі натрію та/або ОЦК, як, наприклад, у тих, що застосовували високі дози діуретиків, зрідка на початку лікування Діокором може виникати артеріальна гіпотензія з клінічними проявами. Тому перед початком лікування Діокором необхідно провести корекцію вмісту в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові, наприклад, шляхом зниження дози діуретика.

У випадку розвитку гіпотензії пацієнта необхідно перевести у горизонтальне положення та за необхідності провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску лікування Діокором може бути продовжене.

***Стеноз ниркової артерії.*** Безпека застосування Діокору у хворих з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки не встановлена.

***Системний червоний вовчак.*** Є повідомлення про те, що тiazидні діуретики можуть спричинити загострення системного червоного вовчак.

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

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

При прийманні Діокору, так само як і інших антигіпертензивних засобів, рекомендується дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом та при роботі з точними механізмами.

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

Можливе посилення антигіпертензивного ефекту при одночасному застосуванні Діокору з іншими антигіпертензивними препаратами.

Слід бути обережними та часто перевіряти вміст калію у сироватці крові при застосуванні цього препарату з добавками калію, калійзберігаючими діуретиками, заміниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівні калію у сироватці крові (гепарин тощо).

Під час одночасного прийому препарату з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і тiazидними діуретиками повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у

сироватці крові. Досвід одночасного застосування Діокору і літію відсутній. Однак рекомендується перевіряти концентрацію літію у сироватці крові під час їх одночасного застосування.

Не було відмічено клінічно значущих взаємодій при проведенні монотерапії валсартаном при застосуванні таких лікарських засобів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід.

Оскільки до складу Діокору входить тiazидний діуретик, потенціально можливі такі лікарські взаємодії:

- тiazиди потенціюють дію курареподібних міорелаксантів;
- можливе зниження діуретичної та антигіпертензивної дії тiazидного компонента Діокору при одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними засобами (наприклад, з похідними саліцилової кислоти, індометацином); супутня гіповолемія може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності.

Ризик розвитку гіпокаліємії підвищується за одночасного застосування салуретиків, кортикостероїдів, АКТГ, амфотерицину, карбенексолону, пеніциліну G і похідних саліцилової кислоти.

Тiazидні діуретики можуть спричинити такі небажані ефекти, як гіпокаліємію або гіпомagneмію, які, в свою чергу, підвищують ризик розвитку аритмії при глікозидній інтоксикації.

Може знадобитися корекція дози інсуліну або перорального цукрознижувального препарату.

Сумісне застосування тiazидних діуретиків може призвести до таких явищ: підвищити частоту реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу; підвищити ризик розвитку побічних ефектів амантадину; підсилити гіперглікемічну дію діазоксиду; знизити виведення нирками цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і призвести до потенціювання їх міелосупресивної дії.

Підвищення біодоступності тiazидного діуретика визначають при одночасному застосуванні блокаторів холінорецепторів (наприклад, атропіну, біперидену), що пов'язано зі зниженням рухової активності травного тракту і затримкою випорожнення шлунка.

Є повідомлення про випадки розвитку гемолітичної анемії при одночасному призначенні тiazидного діуретика і метилдопи.

Колестирамін зменшує всмоктування тiazидних діуретиків.

При одночасному застосуванні тiazидних діуретиків з вітаміном D або солями кальцію можливе потенціювання підвищення концентрації кальцію у сироватці крові.

Одночасне застосування циклоспорину може підвищити ризик розвитку гіперурикемії і появу симптомів, що нагадують загострення подагри.

### **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 із ангіотензину I за 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 приймання. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT<sub>1</sub>, які відповідають за ефекти ангіотензину II. Валсартан не має будь-якої часткової активності агоніста відносно AT<sub>1</sub>-рецепторів і має набагато більшу (приблизно у 20 000 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 ході яких валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які застосовували інгібітор АПФ. Діокор 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 прийому разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відмічається в межах 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається в межах 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 досягнуто-му рівні в ході тривалої терапії. При прийомі комбінації з гідрохлортіазидом спостерігається більш сильне зниження артеріального тиску.

Точкою дії тiazидних діуретиків є корковий шар 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  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , що відбувається за рахунок конкуренції за місця транспорту  $\text{Cl}^-$ . У результаті цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаково. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тiazидного діуретика.

*Фармакокінетика.* Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлортіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює в широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності Діокору становить 23 %.

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відмічалось. При прийомі препарату один раз на день кумуляція не значна.

Валсартан у значному ступені (на 94 - 97 %) зв'язується з білками сироватки крові, головним чином, з альбумінами. Рівноважний об'єм розподілу низький (близько 17 л).

Виведення валсартану з калом становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньої дози). З сечею виводиться близько 30 %, головним чином, у незміненому вигляді.

При прийомі 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 і у разі прийому його натщесерце, так і у разі прийому з їжею, однакові. Зменшення площі під кривою "концентрація-час", однак, не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

*Гідрохлортіазид.* Після прийому внутрішнього всмоктування гідрохлортіазиду відбувається дуже швидко ( $t_{\text{max}}$  – 2 години). Фармакокінетика препарату в фазах розподілу і виведення описується загальною біекспоненціальною низхідною кривою; період напіввиведення кінцевої фази – 6 - 15 годин.

У терапевтичному діапазоні доз середня величина AUC зростає прямо пропорційно підвищенню дози. При повторних призначеннях фармакокінетика гідрохлортіазиду не змінюється; при застосуванні один раз на добу кумуляція не значна.

При прийомі внутрішнього біодоступність гідрохлортіазиду становить 60 - 80 %. Виводиться з сечею: більше 95 % дози в незміненому вигляді і приблизно 4 % - у вигляді гідролізату 2-аміно-4-хлором-бензенедисульфонаміду.

За одночасного прийому гідрохлортіазиду з їжею відмічали як підвищення, так і зниження його системної біодоступності порівняно з відповідним показником при прийомі натщесерце. Діапазон цих змін невеликий і клінічно незначний.

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

## Фармацевтичні характеристики.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**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.

**Термін придатності.**

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 контурних чарункових упаковках; по 1 або 3 контурні чарункові упаковки у пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

**Місцезнаходження.**

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