

## **Состав**

*действующие вещества:* валсартан, гидрохлоротиазид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида (Диокор 160)

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, натрия лаурилсульфат, тальк, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, покрытие для нанесения оболочки Диокор 160 - Opadry II Orange (тальк, спирт поливиниловый, хиолин желтый (E 104), полиэтиленгликоль, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E 171)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой коричнево-оранжевого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензина II. Валсартан и диуретики.

Код АТХ C09D A03.

## **Фармакодинамика**

Диокор - антигипертензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II и тиазидный диуретик.

Активным гормоном ренин-ангиотензин-является ангиотензин II, образующийся из ангиотензина I при участии АПФ (АПФ).

Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления.

Являясь мощным сосудосуживающим веществом ангиотензин II оказывает прямое вазопрессорное действие. Кроме того, он способствует задержке натрия и стимулирует секрецию альдостерона.

Валсартан - активный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, предназначенный для приема внутрь. Он действует избирательно на рецепторы подтипа AT1, которые отвечают за эффекты ангиотензина II. Увеличенные уровни ангиотензина II вследствие блокады AT1-рецепторов валсартаном могут стимулировать свободные AT2-рецепторы, уравнивая эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет какой-либо частичной активности агониста относительно AT1-рецепторов и имеет намного большую (примерно в 20000 раз) родство с AT1-рецепторами, чем с AT2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ (киназа II), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином.

В клинических исследованиях, в которых проводилось сравнение валсартана с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, лечившихся валсартаном, чем у пациентов, получавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9% соответственно). Известно, что у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $P < 0,05$ ). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые играют важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после приема разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. При приеме комбинации с гидрохлоротиазидом наблюдается эффективнее снижение артериального давления.

Точкой действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных извитых почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладают высокой чувствительностью к действию диуретиков, где происходит подавление транспорта ионов натрия и хлора. Механизм действия тиазидов связан с подавлением насоса  $\text{Na} + \text{Cl}^-$ , что происходит за счет конкуренции за места транспорта  $\text{Cl}^-$ . В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно одинаково. Вследствие диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей крови, в результате чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке крови. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензина II, поэтому применение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшит потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

*Немеланомного рака кожи:* известно, что на основании данных эпидемиологических исследований было выявлено кумулятивный дозозависимый взаимосвязь между приемом гидрохлортиазида и развитием немеланомного рака кожи. Существуют данные, что одно исследование включало популяцию, которая состояла из 71533 случаев базальноклеточный карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного карциномы, в контрольной группе с 1430833 и 172462 случаев соответственно. Применение высоких доз гидрохлортиазида (суммарная доза  $\geq 50000$  мг) характеризовалось следующим скорректированным отношением шансов 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для базальноклеточный карциномы и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4, 31) для плоскоклеточной карциномы. При базальноклеточной карциноме и плоскоклеточный карциноме наблюдалась выраженная кумулятивная зависимость доза-эффект. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между раком губы (плоскоклеточный карциномой) и влиянием гидрохлортиазида: 633 случая рака губы отвечали 63067 случаев в контрольной группе (использовалась стратегия выборки с учетом риска). Кумулятивная зависимость доза-эффект была продемонстрирована с помощью скорректированных отношений шансов, которое составило 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6). Показатель увеличивался до 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз гидрохлортиазида ( $\sim 25000$  мг) и до 7,7 (5,7-10,5) при применении высоких кумулятивных доз препарата ( $\sim 100\ 000$  мг).

## **Фармакокинетика**

*Валсартан.*

После приема препарата внутрь всасывание валсартана и гидрохлортиазида происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина биодоступности препарата Диокор составляет 23%.

Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $T_{1/2\alpha} < 1$  час и  $T_{1/2\beta}$  почти 9 часов). В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. При повторном применении препарата изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме препарата 1 раз в сутки кумуляция незначительна. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковы. Валсартан в значительной степени (на 94-97%) связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Равновесный объем распределения низкий (около 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч), клиренс валсартана происходит относительно медленно (около 2 л/ч). Вывод валсартана с калом составляет 70% (от величины принятой внутрь дозы). С мочой выводится около 30%, главным образом в неизмененном виде.

При применении валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8 часов после приема препарата, концентрация в плазме как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей одинаковы. Уменьшение площади под кривой «концентрация-время» не сопровождается значительным снижением терапевтического эффекта.

#### *Гидрохлоротиазид.*

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида происходит очень быстро ( $t_{max}$  примерно 2 часа). Фармакокинетика препарата в фазах распределения и выведения описывается в целом биэкспоненциальной нисходящей кривой; период полувыведения конечной фазы - 6-15 часов. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально повышению дозы. При повторных назначениях фармакокинетика гидрохлоротиазида не изменяется; при применении один раз в сутки кумуляция незначительна. При приеме внутрь биодоступность гидрохлоротиазида составляет 60-80%. Выводится с мочой более 95% дозы в неизмененном виде и около 4% - в виде гидролизата 2-амино-4-хлор-*m*-бензенидисульфонамида.

При одновременном применении гидрохлоротиазида с пищей отмечалось как повышение, так и снижение его системной биодоступности по сравнению с соответствующим показателем при приеме натощак. Диапазон этих изменений невелик и клинически незначительное.

#### *Валсартан/гидрохлоротиазид.*

При одновременном приеме с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида снижается примерно на 30%. Одновременное применение гидрохлоротиазида не оказывает существенного влияния на кинетику

валсартана. Указанная взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был обнаружен четкий антигипертензивный эффект этой комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов.

##### *Пациенты пожилого возраста.*

Известно, что у некоторых пациентов пожилого возраста системное воздействие валсартана было несколько более выражен, чем у пациентов молодого возраста, однако он не был клинически значимым.

Доступные данные позволяют предположить, что у пациентов пожилого возраста как здоровых, так и тех, которые страдают артериальной гипертензией, системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых добровольцев.

##### *Пациенты с нарушением функции почек.*

Пациентам с клиренсом креатинина 30-70 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Нет данных о применении комбинации валсартан/гидрохлоротиазид у пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) и пациентов, находящихся на гемодиализе.

Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы и не выводится при гемодиализе; гидрохлоротиазид, наоборот, выводится из организма при гемодиализе.

Вывод гидрохлоротиазида почками происходит путем пассивной фильтрации и активной секреции в просвет почечных канальцев. Состояние функции почек играет большую роль в фармакокинетике гидрохлоротиазида, учитывая, что этот препарат выводится почками.

##### *Нарушение функции печени.*

Известно, что системное воздействие валсартана у пациентов со слабо выраженными ( $n = 6$ ) и умеренно выраженными ( $n = 5$ ) нарушениями функции печени было в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Заболевания печени существенно не влияют на фармакокинетику гидрохлоротиазида, и поэтому снижение его дозы не требуется.

## **Показания**

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

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата и к другим лекарственным средствам, которые являются производными сульфонида.
- Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаз.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин), анурия.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Беременные и женщины, которые планируют забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов АПФ (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Взаимодействия, связанные с комбинацией валсартана/гидрохлоротиазид.

Не рекомендуется одновременное применение.

*Литий.* При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или тиазидными диуретиками, в том числе гидрохлоротиазидом, отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявления токсичности. Опыт одновременного применения валсартана и препаратов лития отсутствует, поэтому такая комбинация не рекомендуется. Если применение препарата все же необходимо, то рекомендуется контроль концентрации лития в сыворотке крови при их одновременном применении.

Одновременное применение, которое требует особой осторожности.

*Другие антигипертензивные средства.* Возможно усиление антигипертензивного эффекта других антигипертензивных препаратов при совместном применении с препаратом Диокор (например, гуанетидин, метилдопы, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы

обратного захвата дофамина).

*Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин).* Может отмечаться снижение ответа на прессорные амины, однако не настолько, чтобы было необходимо исключить их применения.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и неселективные НПВС.* Возможно снижение антигипертензивного эффекта как антагониста ангиотензина II, так и тиазидного компонента при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными средствами. Одновременное применение указанных лекарственных средств может привести к ухудшению функции почек и увеличение калия в сыворотке крови. Поэтому рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также контроль адекватной гидратации пациента.

Взаимодействия, связанные с вальсартаном.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) препаратами групп АРА, ИАПФ или алискиреном.* Следует соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных средств группы АРА, в том числе валсартана с другими средствами, блокирующие РААС, такими как лекарственные средства группы ИАПФ или алискирен том, что увеличивается количество случаев гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и дисфункции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с применением ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном. Если терапия двойной блокадой ренин-ангиотензин-считается абсолютно необходимым, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и показателей артериального давления.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном пациентам с сахарным диабетом типа 1 и 2, диабетической нефропатией или пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ) противопоказано.

Не рекомендуется одновременное применение.

*Калийсберегающие диуретики, калийсодержащих пищевые добавки, заменители соли, содержащие калий, или другие лекарственные средства/вещества, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови.* Следует быть осторожным и часто проверять содержание калия в

сыворотке крови при необходимости применения средств, которые влияют на уровень калия в сочетании с валсартаном.

*Транспортеры.* По результатам исследований in vitro валсартан является субстратом для печеночного транспортера захвата OATP1B1/OATP1B3 и печеночного транспортера вывода MRP2. Клиническое значение этих данных неизвестно. Одновременное применение ингибиторов транспортера захвата (например, рифампицина, циклоспорина) или транспортера вывода (например, ритонавира) может увеличить системную экспозицию валсартана. Следует соблюдать надлежащие меры в начале или в конце сопутствующего применения этих лекарственных средств.

*Взаимодействия отсутствуют.* Не было отмечено клинически значимых взаимодействий при проведении монотерапии валсартаном при применении таких лекарственных средств: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлоротиазидом в комбинации валсартан/гидрохлоротиазид (см. «Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом»).

Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом.

Одновременное применение, которое требует особой осторожности.

*Лекарственные средства, применение которых связано с потерей калия и гипокалиемией.* Риск развития гипокалиемии повышается при одновременном применении салуретиков, слабительных средств, кортикостероидов, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолона, пенициллина G и производных салициловой кислоты. Эти лекарственные средства могут усиливать действие гидрохлоротиазида на уровень калия в крови, поэтому необходимо измерять содержание калия в крови.

*Лекарственные средства, которые могут повлечь желудочковой тахикардии типа «пируэт».*

Учитывая риск гипокалиемии, гидрохлоротиазид следует с осторожностью применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать желудочковой тахикардии типа «пируэт», в частности, антиаритмическими средствами Ia и III класса, а также с некоторыми антипсихотическими средствами.

*Лекарственные средства, влияющие на уровень натрия в сыворотке крови.* Гипонатриемичный эффект диуретиков может усиливаться в случае одновременного приема таких лекарственных средств как антидепрессанты,



антипсихотические препараты, противоэпилептические препараты и тому подобное. В случае длительного применения этих лекарственных средств рекомендуется осторожность.

*Лекарственные препараты, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes).*

- Антиаритмические средства Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).
- Другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, Кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Из-за риска возникновения гипокалиемии гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью с лекарственными средствами, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes).

*Гликозиды наперстянки.* Тиазидные диуретики могут вызвать такие побочные эффекты как гипокалиемия или гипомagneмия, которые, в свою очередь, повышают риск развития сердечной аритмии при интоксикации препаратами наперстянки.

*Соли кальция и витамин D.* При одновременном применении тиазидных диуретиков с витамином D или солями кальция возможно потенцирование повышения уровня кальция в сыворотке крови.

Одновременное применение тиазидных диуретиков с солями кальция может вызвать гиперкальциемию у пациентов, склонных к гиперкальциемии (например, пациентов с гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями или витамин D-опосредованными состояниями), за счет усиления канальцевой реабсорбции кальция.

*Противодиабетические средства (пероральные препараты, инсулин).*

Тиазидные диуретики могут вызвать изменения толерантности к глюкозе. Может возникнуть потребность в коррекции дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом. Одновременное применение метформина и гидрохлоротиазида при функциональной

недостаточности почек может привести к развитию лактоацидоза.

*Бета-блокаторы и диазоксид.* Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами может повысить риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут повысить гипергликемический эффект диазоксида.

*Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).* Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств, которые стимулируют выведение мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может повысить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Антихолинергические средства (например, атропин, биперидена).* Повышение биодоступности тиазидного диуретика наблюдается при одновременном применении блокаторов холинорецепторов (например, атропина, биперидена), что, возможно, связано со снижением двигательной активности пищеварительного тракта и задержкой опорожнения желудка. Наоборот, можно ожидать, что прокинетики лекарственные средства, такие как цизаприд, могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

*Амантадин.* Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут повысить риск развития побочных эффектов амантадина.

*Ионообменные смолы.* Всасывания тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида снижается под влиянием колестирамина или колестипола. Это может привести к субтерапевтическим эффектам тиазидных диуретиков. Однако смещение во времени приема гидрохлоротиазида и смолы таким образом, чтобы гидрохлоротиазид принимался не менее чем за 4 часа до или через 4-6 часов после приема смолы, может свести к минимуму риск взаимодействия.

*Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат).* Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут уменьшать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин).* Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, потенцируют действие курареподобных миорелаксантов.

*Циклоспорин.* Одновременное применение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и появления симптомов, напоминающих обострение подагры.

*Алкоголь, анестетики и седативные средства.* В случае одновременного применения тиазидных диуретиков с препаратами, которые также могут снижать артериальное давление (например за счет снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямой сосудорасширяющего действия), возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

*Метилдопа.* Сообщалось о случаях развития гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

*Карбамазепин.* Может повыситься риск развития гипонатриемии. Таких пациентов следует сообщить о возможности гипонатриемичной реакции, а также необходимый клинический контроль состояния и лабораторный контроль крови.

*Контрастные вещества, содержащие йод.* При дегидратации, вызванной мочегонными средствами, может повыситься риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препарата, содержащего йод. Перед введением йода необходимо восстановить водный баланс.

## **Особенности применения**

*Изменения баланса электролитов.* Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Диокор с калийсберегающими диуретиками, калиевыми добавками, калийсодержащими пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение уровня калия в крови (например, гепарином). Во время лечения тиазидными диуретиками сообщалось о случаях гипокалиемии. Рекомендуется осуществлять регулярный мониторинг уровня калия в сыворотке крови. Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что в результате может привести к гипомагниемии. Как и в любых пациентов, получающих лечение диуретиками, через соответствующие промежутки времени следует периодически определять сывороточные уровни электролитов.

*Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК).* У пациентов с выраженным дефицитом в организме натрия и/или ОЦК, как, например, в тех, которые применяли высокие дозы диуретиков, изредка в начале лечения может возникать симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом лечения Диокор рекомендуется провести коррекцию содержания в организме натрия и/или объема циркулирующей крови. В случае

развития гипотензии пациента необходимо перевести в горизонтальное положение и при необходимости провести инфузию физиологическим раствором. После стабилизации артериального давления лечение может быть продолжено.

*Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или другими случаями активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.* У пациентов, почечные функции которых зависят от деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ может привести к олигурии и/или прогрессирующей азотемии, в отдельных случаях - привести к развитию острой почечной недостаточности. Применение препарата больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью необоснованно, поскольку не может быть исключено, что из-за подавления ренин-ангиотензин-применения валсартана также может быть связан с нарушением функции почек, препарат Диокор не следует применять таким пациентам.

*Стеноз почечной артерии.* У пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки валсартан может привести к повышению уровня креатинина в плазме или мочевины крови, поэтому его не следует применять данной категории пациентов.

*Первичный гиперальдостеронизм.* Не следует применять препарат пациентам с первичным гиперальдостеронизмом, поскольку их ренин-ангиотензиновая-альдостероновая система не активирована.

*Аортальный и митральный стеноз, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.* Как и с другими вазодилататорами, следует быть особенно осторожными при применении препарата пациентам с аортальным и митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ).

*Нарушение функции почек.* При применении препарата пациентам с легкой или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина  $> 30$  мл/мин) коррекции дозы не требуется, но рекомендуется периодический контроль калия в сыворотке крови, креатинина и мочевой кислоты. Следует с осторожностью применять при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин). Тиазидные диуретики могут провоцировать азотемию у пациентов с хроническим нарушением функции почек. Они неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), но их можно применять с надлежащей осторожностью в комбинации с петлевыми диуретиками даже у пациентов с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном пациентам с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) противопоказано.

*Трансплантация почки.* Нет данных о безопасности применения валсартана у пациентов с проведенной недавно трансплантацией почки.

*Нарушение функции печени.* У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени без холестаза коррекция дозы не требуется. Однако препарат следует применять с осторожностью. Заболевания печени существенно не изменяют фармакокинетику гидрохлоротиазида.

*Системная красная волчанка.* Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики могут вызвать обострение или активируют проявления системной красной волчанки.

*Другие нарушения метаболизма.* Тиазидные диуретики могут вызвать изменения толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Больным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических средств. Тиазиды могут уменьшить выведение кальция с мочой и привести к интермиттирующего и незначительного повышения сывороточного кальция при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция.

Значительная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. Применение тиазидов следует прекратить до проведения теста функции паращитовидных желез.

*Фотосенсибилизация.* Были сообщения о случаях фотосенсибилизации при применении тиазидных диуретиков.

Если во время лечения возникает реакция фоточувствительности, следует прекратить лечение препаратом. Если есть необходимость в повторном введении диуретика, рекомендуется защитить уязвимые участки от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового облучения.

*Немеланомного рак кожи.* Известно, что в двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был обнаружен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРШ) (базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения более высоких

суммарных доз гидрохлоротиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может выступать как возможный механизм развития НМРШ. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, следует проинформировать о риске развития НМРШ, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и относительно немедленного предоставления сообщений о подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мероприятиях, таких как ограничение влияния солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия проводить адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. Пациентам, ранее перенесшим НМРШ, также может понадобиться пересмотреть применение гидрохлоротиазида.

*Беременность.* В период беременности не следует начинать применение антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если только продолжения терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные виды антигипертензивного лечения, имеют установленный профиль безопасности для использования в период беременности. При обнаружении беременности лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

*Общие.* Следует быть особенно осторожными при применении препарата пациентам, у которых была отмечена повышенная чувствительность к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II. Аллергические реакции на гидрохлоротиазид, вероятно, возникают у пациентов с аллергией и астмой.

*Ангионевротический отек.* О возникновении отека Квинке (в том числе отека гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) сообщалось у пациентов, получавших валсартан, некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при применении других препаратов, в том числе других антагонистов рецепторов ангиотензина II. При развитии отека Квинке лечения следует прекратить. Противопоказано повторное применение препарата.

*Хориоидальной выпот, острая близорукость и вторичная глаукома.*

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида могут вызвать идиосинкратический реакцию, вызывает хориоидальной выпот с дефектом зрительного поля, транзиторной миопией и острую закрытоугольной

глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и, как правило, возникают в течение нескольких часов или недель с начала применения препарата.

Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Основное лечение - это скорее прекратить применение лекарственных средств. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, необходимо применять оперативные медикаментозные или хирургические методы лечения. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы может быть аллергия на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Гидрохлоротиазид может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови.

Гидрохлоротиазид способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В начале терапии препаратом (период определяется индивидуально врачом) запрещается управлять автомобилем и выполнять работу, что может привести к несчастному случаю. Позже степень запрета определяется врачом.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.*

Валсартан.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано беременным и женщинам, планирующим беременность.

Если беременность выявлена в период лечения Диокор, его следует немедленно отменить и, если необходимо, заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

Женщинам, планирующим беременность, следует назначать альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности по применению в период беременности.

Известно, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в течение II и III триместров может индуцировать фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если применение антагонистов рецепторов ангиотензина II имело место, начиная со II триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового контроля функции почек и черепа.

Младенцы, матери которых принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, требуют тщательного наблюдения по гипотензии.

#### Гидрохлоротиазид.

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода при применении препарата Диокор в I триместре беременности. Известно, что исследования на животных недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основании фармакологических механизмов действия гидрохлоротиазида его применения в течение II и III триместров беременности может привести к нарушению фетоплацентарного кровообращения и вызвать у плода и новорожденного такие эффекты как желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

#### *Период кормления грудью.*

Если использование препарата крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить. Нет никакой информации относительно использования валсартана в течение кормления грудью. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко в незначительном количестве. Тиазиды в высоких дозах вызывают диурез, что может привести к снижению выработки грудного молока. В период кормления грудью следует отдавать предпочтение альтернативным методам лечения с более известными профилями безопасности по применению в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

#### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза - 1 таблетка 80 мг / 12,5 мг (Диокор 80) 1 раз в сутки.

При недостаточном снижении артериального давления через 3-4 недели лечения рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 1 таблетка 160 мг/12,5 мг (Диокор 160) 1 раз в сутки.



Максимальная суточная доза составляет 320 мг/25 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2-4 недель применения. Для некоторых пациентов может понадобиться 4-8 недель лечения. Препарат можно принимать независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

*При нарушении функции почек.* Для пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

*При нарушении функции печени.* Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг, препарат следует назначать с осторожностью.

*Пациенты пожилого возраста.* Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Длительность применения препарата определяется индивидуально врачом.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата Диокор детям не установлены, поэтому его не следует применять в педиатрической практике.

## **Передозировка**

Основным проявлением передозировки может быть выраженная артериальная гипотензия, которая в свою очередь может привести к снижению уровня сознания, сердечной недостаточности и / или шока.

При передозировке гидрохлоротиазидом могут возникнуть следующие признаки и симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, электролитные нарушения, ассоциированные с аритмией и мышечными судорогами. Характерными признаками передозировки также: тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Терапевтические мероприятия зависят от того, как давно была принята большая доза препарата, а также вид тяжести симптомов первоочередной задачей является стабилизация состояния кровообращения.

Если препарат был принят недавно, следует вызвать рвоту или провести промывание желудка. Если после применения препарата прошел длительное время, необходимо дать пациенту достаточное количество активированного угля. Если возникает артериальная гипотензия, пациенту следует придать положение лежа на спине и как можно скорее пополнить содержание солей и жидкости в организме путем введения изотонического солевого раствора. Валсартан нельзя вывести из организма путем гемодиализа через значительное связывание с белками плазмы, хотя для удаления из организма гидрохлоротиазида гемодиализ эффективен.

## **Побочные реакции**

Нежелательные реакции, о которых чаще всего сообщалось в ходе клинических испытаний и проведения лабораторных исследований в течение применения валсартана с гидрохлоротиазидом сравнению с плацебо и в индивидуальных постмаркетинговых сообщениях, приведены ниже в зависимости от класса системы органов.

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при применении каждого компонента по отдельности, но которые не наблюдались в клинических испытаниях, могут возникнуть во время лечения комбинацией валсартан/гидрохлоротиазид.

Нежелательные побочные реакции приведены под заголовками по частоте: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $\geq 1/10000$ ); неизвестно (нельзя оценить на основе доступных данных). В рамках каждой группы частоты побочных реакций приведены в порядке уменьшения серьезности.

Частота нежелательных реакций валсартана/гидрохлоротиазида.

*Инфекции:* нечасто - вирусные инфекции, лихорадка.

*Нарушение обмена веществ, метаболизма:* нечасто - обезвоживание; неизвестно - гипокалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы:* часто - головная боль, усталость; нечасто - астения, головокружение, бессонница, тревожность, парестезии редко - депрессия неизвестно - обмороки.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - нарушение зрения, нечеткость зрения, ксантопсия; редко - конъюнктивит.

*Со стороны сердца:* нечасто - тахикардия, тахикардия.

*Со стороны сосудов:* нечасто - отек, артериальная гипотензия, гипергидроз.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто - отит среднего уха, шум/звон в ушах.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - кашель, насморк, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; нечасто - бронхит, одышка, синусит, глоточно-гортанный боль, сухость во рту, заложенность носа, респираторный дистресс; очень редко - носовое кровотечение; неизвестно - некардиогенный отек легких (может быть иммунологически опосредованное идиосинкразической реакцией на гидрохлоротиазид, что возникает редко).

*Со стороны ЖКТ:* очень редко - диарея; нечасто - боль в животе, диспепсия, тошнота, гастроэнтерит.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* часто - боль в спине, артралгия; нечасто - боль в руках или ногах, боль в груди, боль в шее, артрит, растяжения и деформации, мышечные судороги, миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей; неизвестно - нарушение функции почек.

*Со стороны репродуктивной системы:* редко - эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* часто - повышенная утомляемость.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):* неизвестно - немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома и плоскоклеточная карцинома).

*Описание нежелательных реакций:* немеланомного рак кожи - на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований между гидрохлоротиазидом и НМРПШ был обнаружен кумулятивный дозозависимый взаимосвязь.

*Лабораторные исследования:* неизвестно - повышение мочевой кислоты в плазме, повышение билирубина и креатинина в плазме, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение азота мочевины в крови, нейтропения.

Сообщалось, что следующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у пациентов с гипертонической болезнью, независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: боль в животе, боль в животе в верхней части живота, беспокойство, артрит, боли в спине, бронхит, острый

бронхит, боль в груди, головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту, носовые кровотечения, импотенция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, судороги мышц, растяжение мышц, тошнота, заложенность носа, застойные явления в околоносовых пазухах, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, фаринголарингеальная боль, поллакиурия, повышение температуры, назофарингит, синусит, сонливость, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушения зрения. Неизвестно, имели ли эти эффекты причинную связь с терапией.

Дополнительная информация по отдельным компонентам. Известно, что нежелательные реакции, ранее возникали при применении каждого компонента отдельно, могут быть потенциально нежелательными эффектами также и при применении препарата Диокор, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях или в течение постмаркетингового периода.

#### Частота нежелательных реакций валсартана.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* неизвестно - снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - некротизирующий васкулит, реакции гиперчувствительности/аллергии, включая сывороточную болезнь.

*Нарушение обмена веществ, метаболизма:* часто - гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия, потеря аппетита.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто - вестибулярное головокружение (вертиго).

*Со стороны сосудов:* неизвестно - васкулит.

*Со стороны пищеварительного тракта:* часто - потеря аппетита, умеренно выраженная тошнота и рвота редко - запор, ощущение желудочно-кишечного дискомфорта, диарея очень редко - панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - внутрипеченочный холестаз, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - крапивница и другие виды сыпи; редко - фотосенсибилизация; очень редко - некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные красной волчанки, реактивация красной волчанки кожи; неизвестно - мультиформная

эритема.

*Со стороны репродуктивной системы:* часто - импотенция.

*Со стороны мочевыделительной системы:* неизвестно - острая почечная недостаточность, почечные расстройства.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* неизвестно - повышение температуры, усталость.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* неизвестно - мышечные спазмы.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 9 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «Фарма Старт», Украина.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).