ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
№ 1624 від 22.10.2026
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21484/01/01
UA/21484/01/02
UA/21484/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Діокор кор
(Diocor cor)

Склад:
діючі речовини: сакубітрил, валсартан;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 24,3 мг сакубітрилу (у вигляді сакубітрилу натрію) та 25,7 мг валсартану (у вигляді валсартану натрію);
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 48,6 мг сакубітрилу (у вигляді сакубітрилу натрію) та 51,4 мг валсартану (у вигляді валсартану натрію);
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 97,2 мг сакубітрилу (у вигляді сакубітрилу натрію) та 102,8 мг валсартану (у вигляді валсартану натрію);
допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна 102, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон (тип А), магнію стеарат, тальк;
плівкова оболонка:
Діокор кор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 24 мг/26 мг: гіпромелоза 2910 3 мПа·с (Е464), титану діоксид (Е171), тальк (Е553b), макрогол 4000 (Е1521), заліза оксид червоний (Е172), заліза оксид чорний (Е172);
Діокор кор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 49 мг/51 мг: гіпромелоза 2910 3 мПа·с (Е464), титану діоксид (Е171), тальк (Е553b), макрогол 4000 (Е1521), заліза оксид жовтий (Е172), заліза оксид червоний (Е172);
Діокор кор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг: гіпромелоза 2910 3 мПа·с (Е464), титану діоксид (Е171), тальк (Е553b), макрогол 4000 (Е1521), заліза оксид червоний (Е172), заліза оксид чорний (Е172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки Діокор кор, вкриті плівковою оболонкою, 24 мг/26 мг
Круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, фіолетово-білого кольору, без риски, з тисненням «L» з одного боку, гладкі з іншого боку;
таблетки Діокор кор, вкриті плівковою оболонкою, 49 мг/51 мг
Овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору, без риски, зі скошеними краями, з тисненням «I» з одного боку, гладкі з іншого боку;
таблетки Діокор кор, вкриті плівковою оболонкою, 97 мг/103 мг
Овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-рожевого кольору, без риски, зі скошеними краями, з тисненням «H» з одного боку, гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група
Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Блокатори рецепторів ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ С09D Х04.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Сакубітрил/валсартан демонструє механізм дії інгібітора рецепторів ангіотензину–неприлізину шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; НЕП) через LBQ657

(активний метаболіт неактивної форми (проліків) сакубітрилу) і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1) валсартаном. Додатковий позитивний вплив сакубітрилу/валсартану на серцево-судинну систему у пацієнтів із серцевою недостатністю пояснюється тим, що LBQ657 активує пептиди, які розпадаються під впливом неприлізину, зокрема натрійуретичні пептиди (НП), тоді як валсартан пригнічує негативні ефекти ангіотензину II. НП виявляють свій ефект за рахунок активації мембранозв'язаних рецепторів, пов'язаних з гуанілциклазою, що призводить до підвищення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і спричиняє симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну й альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну та антифібротичну дію.

Валсартан, вибірково блокуючи рецептори AT1, пригнічує негативні ефекти ангіотензину II на серцево-судинну систему і нирки, а також блокує ангіотензин II-залежне вивільнення альдостерону. Це попереджає стійку активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка спричиняє звуження судин, затримку натрію і води нирками, активацію зростання і проліферацію клітин, а також може призвести до порушення функції серцево-судинної системи.

Фармакодинамічні ефекти

Фармакодинамічні ефекти сакубітрилу/валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування лікарського засобу у здорових добровольців, а також у пацієнтів із серцевою недостатністю. Ці ефекти відповідали одночасному пригніченню неприлізину і блокаді РААС. У семиденному валсартан-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ), застосування сакубітрилу/валсартану спричиняло початкове збільшення натрійурезу, збільшення концентрації цГМФ в сечі та зниження концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) та N-кінцевого фрагмента прогормона мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові, порівняно з валсартаном. У 21-денному дослідженні у пацієнтів із СНзФВ застосування сакубітрилу/валсартану викликало значне збільшення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду і цГМФ в сечі та концентрації цГМФ у плазмі крові, а також зниження концентрацій NT-proBNP, альдостерону й ендотеліну-1 у плазмі крові, порівняно з початковим рівнем. Крім того, спостерігалося блокування AT1-рецептора, на що вказує збільшення активності та концентрації реніну у плазмі крові. У процесі дослідження PARADIGM-HF сакубітрил/валсартан знижував концентрації NT-proBNP у плазмі крові та підвищував концентрації мозкового натрійуретичного пептиду та цГМФ у сечі порівняно з еналаприлом. У дослідженні PANORAMA-HF спостерігалося зниження NT-proBNP на 4-му і 12-му тижні при застосуванні сакубітрилу/валсартану (40,2 % і 49,8 %) і еналаприлу (18,0 % і 44,9 %) порівняно з початковим рівнем. Рівні NT-proBNP продовжували знижуватися протягом періоду дослідження зі зниженням на 65,1 % для сакубітрилу/валсартану та 61,6 % для еналаприлу на 52-му тижні порівняно з початковим рівнем. BNP не є придатним біомаркером серцевої недостатності у пацієнтів, які отримують сакубітрил/валсартан, оскільки BNP є субстратом неприлізину (див. «Особливості застосування»). NT-proBNP не є субстратом неприлізину і, таким чином є більш відповідним біомаркером.

У дослідженні інтервалу QTc у здорових добровольців чоловічої статі одноразове застосування 194 мг сакубітрилу/206 мг валсартану і 583 мг сакубітрилу/617 мг валсартану не чинило впливу на реполяризацію серця.

Неприлізин є одним із декількох ферментів, які беруть участь у метаболізмі амілоїду-β (Aβ) головного мозку та спинномозкової рідини (СМР). На тлі застосування сакубітрилу/валсартану у дозуванні 194 мг сакубітрилу/206 мг валсартану один раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Aβ 1-38 у спинномозковій рідині збільшувалася порівняно з плацебо, при цьому змін у концентрації Aβ1-40 і 1-42 у СМР не спостерігали. Клінічне значення цього факту невідоме.

Клінічна ефективність та безпека

Дозування лікарського засобу 24 мг/26 мг, 49 мг/51 мг і 97 мг/103 мг у деяких джерелах вказуються як 50 мг, 100 мг або 200 мг.

Дослідження PARADIGM-HF

PARADIGM-HF — мультинаціональне рандомізоване подвійне сліпе базове дослідження фази 3 з участю 8442 пацієнтів, в якому порівнювали сакубітрил/валсартан і еналаприл при застосуванні у дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, II–IV клас згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), і зниженою фракцією викиду (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] ≤40 %, пізніше скоригована до ≤35 %) додатково до інших лікарських засобів, які призначають при серцевій недостатності. Первинна кінцева точка була комбінованою: летальний наслідок від серцево-судинних захворювань або госпіталізація у зв'язку із серцевою недостатністю. Пацієнти із систолічним артеріальним тиском (САТ) <100 мм рт. ст., порушенням функції нирок тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2) і порушенням функції печінки тяжкого ступеня були виключені зі скринінгу і, як наслідок, не увійшли у проспективне дослідження.

До включення у дослідження пацієнти отримували лікування стандартними методами, які включали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину (АПФ/БРА) (>99 %), бета-блокатори (94 %), антагоністи мінералокортикоїдів (58 %) і діуретики (82 %). Медіана періоду спостереження становила 27 місяців, пацієнти отримували терапію протягом періоду до 4,3 року.

Від пацієнтів вимагалось припинити терапію інгібіторами АПФ або БРА, після чого вони включалися в послідовний, простий сліпий період введення і отримували еналаприл по 10 мг 2 рази на добу, потім просту сліпу терапію із застосуванням сакубітрилу/валсартану по 100 мг 2 рази на добу, з підвищенням до 200 мг 2 рази на добу (див. розділ «Побічні реакції» щодо припинення терапії під час цього періоду). Потім їх рандомізували для участі у подвійному сліпому періоді дослідження, у процесі якого вони застосовували або сакубітрил/валсартан у дозі 200 мг, або еналаприл у дозі 10 мг 2 рази на добу (сакубітрил/валсартан: n=4209; еналаприл: n=4233).

Середній вік пацієнтів досліджуваної популяції становив 64 роки, при цьому 19 % були віком від 75 років. На момент рандомізації 70 % пацієнтів мали хронічну серцеву недостатість II класу за NYHA, 24 % пацієнтів — III класу і 0,7 % — IV класу. Середній рівень ФВЛШ становив 29 %; 963 (11,4 %) пацієнти мали початковий рівень ФВЛШ >35 % і ≤40 %.

У групі сакубітрил/валсартан 76 % пацієнтів продовжували застосовувати цільову дозу 200 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза 375 мг). У групі еналаприлу 75 % пацієнтів продовжували застосовувати цільову дозу 10 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза 18,9 мг).

Сакубітрил/валсартан порівняно з еналаприлом був кращим у зниженні ризику летального наслідку від серцево-судинних захворювань або ризику госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю (21,8 % у групі досліджуваного препарату проти 26,5 % у групі еналаприлу). Абсолютне зниження ризику летального наслідку від серцево-судинних захворювань або ризику госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю становило 4,7 % (3,1 % для зниження ризику летального наслідку від серцево-судинних захворювань та 2,8 % для зниження ризику первинної госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю). Відносне зниження ризику порівняно з еналаприлом становило 20 % (див. таблицю 1). Ефект відзначався на ранніх етапах застосування лікарського засобу і зберігався протягом усього періоду дослідження (див. Рисунок 1). Обидва компоненти лікарського засобу сприяли зниженню ризику. Частота випадків раптового летального наслідку, які становили 45 % усіх випадків летальних наслідків від серцево-судинних захворювань, у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, знизилася на 20 % порівняно з пацієнтами, які отримували еналаприл (відношення ризиків (ВР) 0,80, p=0,0082). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку від серцево-судинних захворювань у 26 % випадків, у групі сакубітрилу/валсартану зменшилася на 21 % порівняно з відповідним показником у групі еналаприлу (ВР 0,79, p=0,0338).

Зниження цього ризику стабільно спостерігалося у підгрупах за статтю, віком, расою, місцем

проживання, класом за NYHA (II/III), фракцією викиду, функцією нирок, наявністю в анамнезі діабету або артеріальної гіпертензії, попередньою терапією серцевої недостатності та фібриляцією передсердь.

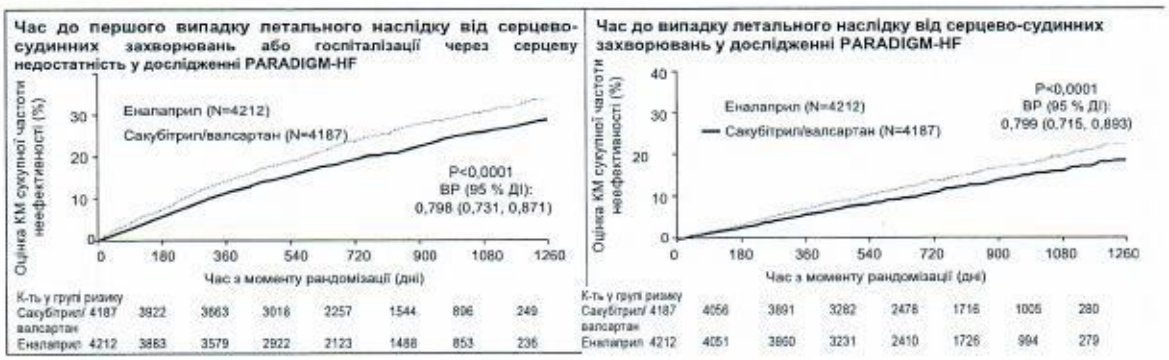
Сакубітрил/валсартан збільшив виживання разом зі значним зниженням загальної летальності на 2,8 % (сакубітрил/валсартан — 17 %, еналаприл — 19,8 %). Зниження відносного ризику становило 16 % порівняно з еналаприлом (див. Таблицю 1).

Таблиця 1
Ефект терапії, визначений за допомогою первинної комбінованої кінцевої точки, її компонентів та показників летального наслідку від усіх причин протягом медіани періоду спостереження 27 місяців

	Сакубітрил/ валсартан N=4187# n	Еналаприл N=4212# n (%)	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Відносне зниження ризику	p-значення***
Первинна комбінована кінцева точка летального наслідку від серцево-судинних захворювань та госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Окремі компоненти первинної комбінованої кінцевої точки					
Летальний наслідок від серцево-судинних захворювань**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Перша госпіталізація через серцеву недостатність	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Вторинна кінцева точка					
Летальність від усіх причин	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,.0005

* Первинна кінцева точка була визначена як час до першого випадку летального наслідку від серцево-судинних захворювань або госпіталізації через серцеву недостатність.
** Поняття «летальний наслідок від серцево-судинних захворювань» охоплює всі летальні випадки до дати припинення збору даних незалежно від попередньої госпіталізації пацієнта.
*** Одностороннє p-значення.
# Повний набір аналізів

Рисунок 1 Криві Каплана-Мейєра для первинної комбінованої кінцевої точки та компонента летального наслідку від серцево-судинних захворювань



Дослідження TITRARION
TITRATION — 12-тижневе дослідження безпеки та переносимості лікарського засобу з участю 538 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (II–IV клас за NYHA) і систолічною

дисфункцією (фракція викиду лівого шлуночка ≤35 %), які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи приймали інгібітори АПФ або БРА в різних дозах перед включенням у дослідження. Пацієнти спочатку отримували сакубітрил/валсартан по 50 мг 2 рази на добу, потім дозу збільшили до 100 мг 2 рази на добу, потім — до цільової дози 200 мг 2 рази на добу протягом 3- або 6-тижневого періоду.

Більше пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи отримували низькодозову терапію (еквівалентно <10 мг еналаприлу/добу), досягли рівня дозування сакубітрил/валсартан 200 мг і залишалися на такому рівні до моменту, коли дозування збільшувалося протягом 6 тижнів (84,8 %), порівняно з 3 тижнями (73,6 %). Загалом 76 % пацієнтів досягли і залишалися на цільовій дозі сакубітрилу/валсартану 200 мг 2 рази на добу без перерви в лікуванні або зниження дози протягом 12 тижнів.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження PANORAMA-HF

PANORAMA-HF — мультинаціональне рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 3, у якому порівнювали сакубітрил/валсартан та еналаприл у 375 пацієнтів віком від 1 місяця до <18 років із серцевою недостатністю через системну систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ФВЛШ ≤45 % або фракція укорочення ≤22,5 %). Основною метою було визначити, чи є сакубітрил/валсартан кращим за еналаприл у пацієнтів дитячого віку із серцевою недостатністю протягом 52 тижнів лікування на основі кінцевої точки глобального рангу. Первинну кінцеву точку глобального рангу отримали шляхом ранжування пацієнтів (від гіршого до найкращого результату) на основі клінічних подій, таких як летальний наслідок, початок механічної підтримки життєдіяльності, внесення до списку термінової трансплантації серця, погіршення СН, показники функціональної здатності (оцінки за NYHA/ROSS), а також симптоми СН, про які повідомляють пацієнти (шкала загального враження пацієнта [Patient Global Impression Scale, PGIS]). Пацієнти з системним правим шлуночком або одним шлуночком і пацієнти з рестриктивною або гіпертрофічною кардіоміопатією були виключені з дослідження. Цільова підтримувальна доза сакубітрилу/валсартану становила 2,3 мг/кг 2 рази на добу у пацієнтів віком від 1 місяця до <1 року та 3,1 мг/кг 2 рази на добу у пацієнтів віком від 1 до <18 років з максимальною дозою 200 мг 2 рази на добу. Цільова підтримувальна доза еналаприлу становила 0,15 мг/кг 2 рази на добу у пацієнтів віком від 1 місяця до <1 року та 0,2 мг/кг 2 рази на добу у пацієнтів віком від 1 до <18 років з максимальною дозою 10 мг 2 рази на добу.

У дослідженні брали участь 9 пацієнтів віком від 1 місяця до <1 року, 61 пацієнт віком від 1 року до <2 років, 85 пацієнтів віком від 2 до <6 років і 220 пацієнтів віком від 6 до <18 років. На початку дослідження 15,7 % пацієнтів мали I клас за NYHA/ROSS, 69,3 % — II клас , 14,4 % — III клас і 0,5 % — IV клас. Середній показник ФВЛШ становив 32 %. Найпоширенішими причинами серцевої недостатності були кардіоміопатії (63,5 %). До участі в дослідженні пацієнти найчастіше отримували інгібітори АПФ/БРА (93 %), бета-блокатори (70 %), антагоністи альдостерону (70 %) та діуретики (84 %).

Шанси Манна-Уітні для первинної кінцевої точки глобального рангу становили 0,907 (95 % ДІ 0,72, 1,14), чисельно на користь сакубітрилу/валсартану (див. таблицю 2). Сакубітрил/валсартан та еналаприл продемонстрували порівняні клінічно значущі покращення у вторинних кінцевих точках класу за NYHA/ROSS та зміни в балах за шкалою PGIS порівняно з початковим рівнем. На 52-му тижні зміни функціонального класу за NYHA/ROSS порівняно з початковим рівнем були такими: покращилися у 37,7 % та 34,0 %; залишилися без змін у 50,6 % та 56,6 %; погіршилися у 11,7 % та 9,4 % пацієнтів для сакубітрилу/валсартану та еналаприлу відповідно. Подібним чином зміни показника за шкалою PGIS порівняно з початковим рівнем були такими: покращилися у 35,5 % та 34,8 %; залишилися без змін у 48,0 % та 47,5 %; погіршилися у 16,5 % та 17,7 % пацієнтів для сакубітрилу/валсартану та еналаприлу відповідно.

NT-proBNP суттєво знизився порівняно з початковим рівнем в обох групах лікування. Величина зниження NT-proBNP при застосуванні лікарського засобу Діокор кор була подібною до тієї, що

спостерігалася у дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю в дослідженні PARADIGM-HF. Оскільки сакубітрил/валсартан покращив результати та знизив NT-proBNP у дослідженні PARADIGM-HF, зниження NT-proBNP у поєднанні з симптоматичним та функціональним покращенням порівняно з початковим рівнем, яке спостерігали у дослідженні PANORAMA-HF, вважали розумною основою для висновку про клінічні переваги у пацієнтів дитячого віку із серцевою недостатністю. Було занадто мало пацієнтів віком до 1 року, щоб оцінити ефективність сакубітрилу/валсартану в цій віковій групі.

Таблиця 2. Ефект лікування для первинної кінцевої точки глобального рейтингу в дослідженні PANORAMA-HF

	Сакубітрил/валсартан N=187	Еналаприл N=188	Ефект лікування
Первинна кінцева точка глобального рейтингу	Імовірність сприятливого результату (%)*	Імовірність сприятливого рейтингу (%)*	Шанси** (95 % ДІ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* Імовірність сприятливого результату або ймовірність Манна-Уїтні (Mann-Whitney probability, MWP) для цього лікування оцінювали на основі відсотка перемог у попарних порівняннях показника глобального рейтингу між пацієнтами, які отримували сакубітрил/валсартан, і пацієнтами, які отримували еналаприл (кожен вищий показник вважається однією перемогою, а кожен рівний показник вважається половиною перемоги).

** Шанси Манна-Уїтні обчислювали як розрахункову MWP для еналаприлу, поділену на розрахункову MWP для сакубітрилу/валсартану, з шансами <1 на користь сакубітрилу/валсартану та >1 на користь еналаприлу

Фармакокінетика

Валсартан, що міститься в лікарському засобі сакубітрил/валсартан, є більш біодоступним, ніж валсартан в інших представлених на ринку таблетованих композиціях; 26 мг, 51 мг і 103 мг валсартану в лікарському засобі сакубітрил/валсартан еквівалентні 40 мг, 80 мг і 160 мг валсартану в інших таблетованих композиціях відповідно.

Дорослі пацієнти

Всмоктування

Після перорального застосування лікарський засіб сакубітрил/валсартан розпадається на валсартан і неактивної форми (проліків) сакубітрил. Сакубітрил далі метаболізується до активного метаболіту LBQ657. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2 години, 1 годину і 2 години відповідно. Абсолютна пероральна біодоступність сакубітрилу і валсартану перевищує 60 % і 23 % відповідно.

Після застосування сакубітрилу/валсартану 2 рази на добу рівноважні концентрації сакубітрилу, LBQ657 і валсартану досягаються протягом трьох діб. Статистично значущого накопичення сакубітрилу і валсартану в рівноважному стані не відзначається, в той же час накопичення LBQ657 становить 1,6 раза. Прийом лікарського засобу під час їди не має клінічно значущого ефекту на показники системного впливу сакубітрилу, LBQ657 і валсартану. Сакубітрил/валсартан можна приймати незалежно від вживання їжі.

Розподіл

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан значною мірою зв'язуються з білками плазми крові (94–97 %). Виходячи з порівняння експозиції у плазмі крові та CMP, LBQ657 обмежено проникає через гематоенцефалічний бар'єр (0,28 %). Середній уявний об'єм розподілу валсартану і сакубітрилу становив 75 літрів і 103 літри відповідно.

Біотрансформація

Сакубітрил швидко трансформується у LBQ657 під впливом карбоксилестерази 1b і 1c; далі LBQ657 істотно не метаболізується. Валсартан метаболізується незначною мірою, у вигляді метаболітів виявляють лише приблизно 20 % введеної дози. У плазмі крові в незначних концентраціях (<10 %) виявлявся гідроксильний метаболіт.

Оскільки і сакубітрил, і валсартан мінімальною мірою метаболізуються з участю ізоферментів цитохрому CYP450, зміна їх фармакокінетики у разі одночасного застосування лікарських засобів, що впливають на ізоферменти CYP450, є малоймовірною.

Дослідження метаболізму *in vitro* показують, що потенційна взаємодія з лікарськими засобами на основі CYP450 є низькою, оскільки метаболізм сакубітрилу/валсартану через ферменти CYP450 є обмеженим. Сакубітрил/валсартан не індукує та не інгібує ферменти CYP450.

Виведення
Після перорального застосування лікарського засобу 52–68 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і приблизно 13 % валсартану та його метаболітів виводяться з сечею; 37–48 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і 86 % валсартану та його метаболітів виводяться з калом.

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан виводяться з плазми крові з середнім періодом напіввиведення ($T_{½}$) приблизно 1,43 години, 11,48 години і 9,90 години відповідно.

Лінійність / нелінійність
Фармакокінетика сакубітрилу, LBQ657 і валсартану була приблизно лінійною у всьому діапазоні доз лікарського засобу від 24 мг сакубітрилу/26 мг валсартану до 97 мг сакубітрилу/103 мг валсартану.
Окремі групи пацієнтів
Пацієнти літнього віку
Експозиція LBQ657 і валсартану у пацієнтів віком від 65 років є вищою на 42 % і 30 % відповідно, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Порушення функції нирок
Спостерігалася кореляція між функцією нирок і системним впливом LBQ657 у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого або тяжкого ступеня. Експозиція LBQ657 у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього (30 мл/хв/1,73 м^2 ≤рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) і тяжкого ступеня (15 мл/хв/1,73 м^2 ≤рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) була в 1,4 і 2,2 рази вищою порівняно з такою у пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня тяжкості (60 мл/хв/1,73 м^2 ≤рШКФ <90 мл/хв/1,73 м^2); найбільша група пацієнтів, які брали участь у дослідженні PARADIGM-HF. Експозиція валсартану була однаковою у пацієнтів із порушенням функції нирок середнього і тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з порушенням легкою ступеня. Дослідження з участю пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не проводилися. Однак LBQ657 і валсартан значною мірою зв'язуються з білками плазми крові, отже, їх виведення під час гемодіалізу є малоймовірним.

Порушення функції печінки
У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості експозиція сакубітрилу збільшувалася в 1,5 і 3,4 раза, LBQ657 — в 1,5 і 1,9 раза і валсартану — в 1,2 і 2,1 раза відповідно порівняно з такою у здорових добровольців. Однак у пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості вплив вільних концентрацій LBQ657 збільшився в 1,47 і 3,08 раза відповідно, а вплив вільних концентрацій валсартану збільшився в 1,09 і 2,20 раза відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. Сакубітрил/валсартан не досліджували у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня, біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).
Вплив статі
Фармакокінетика (сакубітрил, LBQ657 і валсартан) була однаковою у чоловіків і жінок.
Пацієнти дитячого віку
Фармакокінетику сакубітрилу/валсартану оцінювали у дітей із серцевою недостатністю віком від 1 місяця до <1 року та від 1 року до <18 років, і було показано, що фармакокінетичний профіль сакубітрилу/валсартану у дітей та дорослих пацієнтів є подібним.

Клінічні характеристики
Показання
Серцева недостатність у дорослих
Діокор кор показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Серцева недостатність у дітей
Діокор кор показаний дітям віком від 1 року для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання
-Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
-Одночасне застосування з інгібіторами АПФ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Діокор кор можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин.
-Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА (див. розділ «Особливості застосування»).
-Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).
-Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або пацієнтам із порушеннями функції нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
-Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій
Сумісне застосування протипоказано
Інгібітори АПФ
Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану з інгібіторами АПФ протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину (NEP) і АПФ підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію сакубітрилом/валсартаном не можна починати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітора АПФ не пройде 36 годин. Терапія інгібітором АПФ повинна починатися не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Аліскірен
Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом і пацієнтам із порушеннями функції нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Протипоказання»). Комбінація сакубітрилу/валсартану і прямих інгібіторів реніну, таких як аліскірен, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінація сакубітрилу/валсартану та аліскірену потенційно пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і знижена функція нирок, включаючи гостру ниркову недостатність (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Сумісне застосування небажане
Сакубітрил/валсартан містить валсартан, тому даний лікарський засіб не можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять БРА (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування вимагає запобіжних заходів
Субстрати OATP1B1 і OATP1B3, наприклад статини
Дані *in vitro* вказують на те, що сакубітрил інгібує транспортери OATP1B1 і OATP1B3. Як наслідок, Діокор кор може збільшити системну експозицію субстратів OATP1B1 і OATP1B3, зокрема статинів.
Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану збільшувало C_{max} аторвастатину і його метаболітів у 2 рази, а площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) — в 1,3 раза. Таким чином, слід проявляти обережність при одночасному застосуванні сакубітрилу/валсартану зі статинами. При одночасному застосуванні симвастатину та сакубітрилу/валсартану клінічно значущої взаємодії не спостерігалося.

Інгібітори фосфодіестерази 5 (PDE5), зокрема силденафіл
У пацієнтів з вираженим підвищенням артеріального тиску, які отримують лікарський засіб сакубітрил/валсартан до досягнення рівноважної концентрації, одноразове застосування силденафілу посилювало антигіпертензивну дію порівняно зі застосуванням сакубітрилу/валсартану як монотерапії. З цієї причини пацієнтам, які отримують сакубітрил/валсартан, слід з обережністю застосовувати силденафіл або інший інгібітор PDE5.

Калій
Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (триамтерену, амілориду), антагоністів мінералокортикоїдів (наприклад, спіронолактону, еплеренону), калієвих добавок або калієвмісних замінників кухонної солі, інших препаратів (наприклад, гепарину) може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові та підвищення рівня сироваткового креатиніну. У пацієнтів, які отримують сакубітрил/валсартан одночасно з цими лікарськими засобами, рекомендують регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)
У пацієнтів літнього віку, пацієнтів з гіповолемією (зокрема у тих, хто отримує діуретики) або пацієнтів із порушеннями функції нирок одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і НПЗП підвищує ризик порушення функції нирок. Тому на початку або при модифікації лікування пацієнтів, які приймають сакубітрил/валсартан і які одночасно приймають НПЗП, рекомендують проводити моніторинг функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Літій
Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичність при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, зокрема сакубітрилу/валсартану. Отже, комбінація цих препаратів не рекомендується. За необхідності одночасного застосування цих препаратів рекомендовано ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові. У разі застосування діуретиків ризик токсичної дії літію може зростати.
Фуросемід
Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і фуросеміду не впливає на фармакокінетику сакубітрилу/валсартану, але скорочує Cmax і AUC фуросеміду на 50 % і 28 % відповідно. Тоді як об'єм сечі суттєво не змінюється, виділення натрію з сечею зменшувалось протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалась порівняно з початковою дозою до кінця дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан.

Нітрати, наприклад нітрогліцерин
Взаємодії між сакубітрилом/валсартаном і нітрогліцерином, що вводили внутрішньовенно для зниження артеріального тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину та сакубітрилу/валсартану частота серцевих скорочень супроводжувалась різницею в 5 ударів на хвилину порівняно із застосуванням тільки нітрогліцерину як монотерапії. Аналогічний вплив на частоту серцевих скорочень спостерігався, коли сакубітрил/валсартан приймали зі сублінгвальними, пероральними або трансдермальними нітратами. В цілому корекція дози не потрібна.

Транспортери OATP і MRP2
Активний метаболіт сакубітрилу (LBQ657) і валсартан є субстратами OATP1B1, OATP1B3, OAT1 і OAT3; валсартан — це також субстрат MRP2. Таким чином, одночасне застосування сакубітрилу/валсартану з інгібіторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (наприклад, з рифампіцином, циклоспорином), OAT1 (наприклад, з тенофовіром, цидофовіром) або MRP2 (наприклад, з ритонавіром) може призвести до підвищення системної експозиції LBQ657 або валсартану. Слід дотримуватись обережності на початку і в момент завершення сумісного застосування із вказаними лікарськими засобами.

Метформін
Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і метформіну призводило до зниження Cmax і AUC метформіну на 23 %. Клінічна значущість цих даних невідома. Тому до початку лікування сакубітрилом/валсартаном у пацієнтів, які отримують метформін, необхідно оцінити їх клінічний стан.
Відсутність суттєвої взаємодії
Клінічно значущі взаємодії між лікарськими засобами не спостерігались під час застосування сакубітрилу/валсартану та дигоксину, варфарину, гідрохлортіазиду, амлодипіну, омепразолу, карведилолу або комбінації левоноргестрелу/етинілестрадіолу.

Особливості застосування
Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)
-Комбінація сакубітрилу/валсартану з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Сакубітрил/валсартан не можна приймати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітора АПФ не пройде 36 годин. Після припинення терапії із застосуванням сакубітрилу/валсартану прийом інгібіторів АПФ не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

-Не рекомендується одночасно застосовувати сакубітрил/валсартан з прямими інгібіторами реніну, зокрема з аліскіреном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінація сакубітрилу/валсартану з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказана пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

-Діокор кор містить валсартан, тому цей лікарський засіб не можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, що містять БРА (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Артеріальна гіпотензія
Лікування не слід починати, якщо САТ не становить ≥100 мм рт. ст. у дорослих пацієнтів або ≥5го процентиля САТ для віку у дітей. Пацієнти із САТ нижче цього рівня не брали участь у дослідженнях (див. розділ «Фармакодинаміка»). Повідомлялось про випадки симптоматичної гіпотензії у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан під час клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів віком ≥65 років, пацієнтів із хворобою нирок і пацієнтів з низьким САТ (<112 мм рт. ст.). На початковій стадії терапії або під час титрування дози сакубітрилу/валсартану артеріальний тиск потрібно контролювати у плановому порядку. У разі артеріальної гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію із застосуванням сакубітрилу/валсартану (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати необхідність коригування дози діуретиків, супутніх антигіпертензивних засобів, а також враховувати інші причини артеріальної гіпотензії (наприклад, гіповолемію). Імовірність виникнення симптоматичної гіпотензії зазвичай вища у пацієнтів з наявністю гіповолемії, наприклад, при одночасному застосуванні діуретичних засобів, дотриманні низькосольової дієти, наявністю діареї або блювання. Знижений рівень натрію в крові та/або зменшений об'єм циркулюючої крові (ОЦК) слід відкоригувати до початку терапії із застосуванням сакубітрилу/валсартану за умови, що це не призведе до ризику надлишку ОЦК.

Порушення функції нирок
Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинно включати оцінку функції нирок. Пацієнти з порушеннями функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості значною мірою схильні до розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує дуже обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу у пацієнтів із порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2), такі пацієнти мають найвищий ризик розвитку

артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досвід застосування у пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок відсутній, тому застосування лікарського засобу у таких пацієнтів не рекомендується.

Погіршення функції нирок
Застосування сакубітрилу/валсартану може призвести до зниження функції нирок. Ризик може додатково підвищуватися при дегідратації або одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі клінічно значущого порушення функції нирок необхідно розглянути питання про зменшення дози лікарського засобу.

Гіперкаліємія
Лікування не слід починати, якщо рівень калію в сироватці крові становить >5,4 ммоль/л у дорослих пацієнтів і >5,3 ммоль/л у дітей. Терапія сакубітрилом/валсартаном збільшує ризик розвитку гіперкаліємії, при цьому також може виникнути гіпокаліємія (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується регулярно контролювати рівень калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику як порушення функції нирок, цукровий діабет або гіпоальдостеронізм, або дієта з високим вмістом калію, а також прийом антагоністів мінералокортикоїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку клінічно значущої гіперкаліємії рекомендують корекцію дози супутніх лікарських засобів або тимчасове зниження дози, або припинення терапії. Слід розглянути припинення терапії, якщо рівень калію в сироватці крові становить >5,4 ммоль/л.

Ангіоневротичний набряк
На тлі застосування сакубітрилу/валсартану відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При виникненні ангіоневротичного набряку сакубітрил/валсартан слід негайно відмінити і призначити належне лікування та спостереження за пацієнтом до повного і стійкого зникнення всіх симптомів. Лікарський засіб не слід застосовувати повторно. У випадках підтвердженого ангіоневротичного набряку, який поширювався тільки на обличчя і губи, цей стан зазвичай минав без спеціального лікування, хоча застосування антигістамінних засобів сприяло полегшенню симптомів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках, коли набряк поширюється на язик, голосові складки або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідно негайно почати належне лікування, наприклад введення розчину адреналіну 1 мг/1 мл (0,3–0,5 мл), та/або забезпечити прохідність дихальних шляхів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі не брали участь у дослідженнях. З огляду на те, що вони мають високий ризик розвитку ангіоневротичного набряку, рекомендується призначати сакубітрил/валсартан цій категорії пацієнтів з великою обережністю.
Сакубітрил/валсартан протипоказаний пацієнтам з ангіоневротичним набряком в анамнезі на тлі застосування інгібітора АПФ чи БРА або зі спадковим чи ідіопатичним ангіоневротичним набряком (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти негроїдної раси більшою мірою схильні до розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Ангіоневротичний набряк кишечнику
Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які лікувалися антагоністами рецепторів ангіотензину II, [включаючи валсартан] (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, валсартан слід відмінити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Пацієнти зі стенозом ниркової артерії

Сакубітрил/валсартан може викликати підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркових артерій. Пацієнтам зі стенозом ниркової артерії лікарський засіб слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи функцію нирок.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (New York Heart Association, NYHA)
Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні сакубітрилу/валсартану пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA, оскільки дані про клінічне застосування у таких пацієнтів обмежені.

Натрійуретичний пептид В-типу (BNP)
BNP не є належним біомаркером серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, оскільки він являє собою субстрат неприлізину (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з порушенням функції печінки
Досвід клінічного застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) або зі значеннями аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ), що перевищують верхню межу норми у два рази, обмежений. Ці пацієнти є більш чутливими до дії лікарського засобу, а безпека застосування лікарського засобу для них не встановлена. Як наслідок, необхідно з обережністю призначати лікарський засіб таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»). Сакубітрил/валсартан протипоказаний пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).
Порушення з боку психіки
Психіатричні явища, такі як галюцинації, параноя та розлади сну, у контексті психотичних явищ, пов'язують із застосуванням сакубітрилу/валсартану. Якщо у пацієнта спостерігаються такі явища, слід розглянути можливість припинення лікування сакубітрилом/валсартаном.
Натрій
Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на дозу 97 мг/103 мг, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність
Застосування сакубітрилу/валсартану протипоказано вагітним жінкам або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування сакубітрилом/валсартаном підтвердиться вагітність, лікування слід негайно припинити і призначити інший лікарський засіб, дозволений для застосування вагітним жінкам.
Валсартан
Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності внаслідок впливу інгібіторів АПФ протягом І триместру вагітності не є переконливими; проте невелике підвищення ризику виключати не можна. У зв'язку з відсутністю контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику, пов'язаного з блокаторами рецепторів ангіотензину, не можна виключити подібні ризики для препаратів цього класу. За винятком випадків, коли продовження терапії БРА вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають встановлений профіль безпеки застосування у період вагітності. У разі діагностування вагітності слід негайно припинити лікування блокаторами рецепторів ангіотензину і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію. Відомо, що терапія БРА у II і III триместрах вагітності спричиняє у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо препарати БРА застосовували з II триместру вагітності, рекомендується проведення

ультразвукового дослідження функції нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, матері яких приймали БРА, необхідно ретельно контролювати щодо розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділ «Протипоказання»).

Сакубітрил

Дані щодо застосування сакубітрилу у вагітних жінок відсутні. Результати досліджень на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність препарату.

Сакубітрил/валсартан

Дані щодо застосування сакубітрилу/валсартану у вагітних жінок відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Годування груддю

Обмежені дані показують, що сакубітрил та його активний метаболіт LBQ657 проникають у грудне молоко у дуже малих кількостях, при цьому відносна доза для немовлят становить 0,01 % для сакубітрилу та 0,46 % для активного метаболіту LBQ657 при застосуванні жінкам, які годують груддю, у дозі 24 мг/26 мг сакубітрилу/валсартану, двічі на добу. За тими ж даними, валсартан був нижче межі виявлення. Немає достатньої інформації про вплив сакубітрилу/валсартану на новонароджених/немовлят. Через потенційний ризик побічних реакцій у новонароджених/немовлят, які годуються груддю, Діокор кор не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Дані про вплив сакубітрилу/валсартану на репродуктивну функцію людини відсутні. У дослідженнях на самцях і самках щурів не було виявлено погіршення фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Сакубітрил/валсартан чинить мінімальний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати, що під час лікування у поодиноких випадках може виникнути запаморочення або втома.

Спосіб застосування та дози

Загальні положення

Діокор кор не слід застосовувати одночасно з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА). У зв'язку з потенційним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з інгібітором АПФ його застосування не можна починати протягом принаймні 36 годин після припинення терапії інгібітором АПФ (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в Діокор кор, має більш високу біодоступність порівняно з валсартаном, що міститься в інших таблетованих препаратах (див. розділ «Фармакокінетика»).

Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу, йому слід прийняти наступну дозу у призначений час.

Серцева недостатність у дорослих

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Діокор кор — одна таблетка 49 мг/51 мг двічі на добу, за винятком ситуацій, описаних нижче. Дозу слід подвоїти через 2–4 тижні до цільової дози, яка становить одну таблетку 97 мг/103 мг двічі на добу, за умови доброї переносимості пацієнтом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо у пацієнтів спостерігаються проблеми з переносимістю (систолічний артеріальний тиск [САТ] ≤95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скоригувати дозу супутніх лікарських засобів, тимчасово знизити дозу або припинити прийом Діокор кор (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні PARADIGM-HF сакубітрил/валсартан застосовували разом з іншими методами лікування серцевої недостатності замість інгібітора АПФ або інших БРА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Існує обмежений досвід щодо пацієнтів, які наразі не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, тому у цих пацієнтів рекомендована початкова доза 24 мг/26 мг двічі на добу та повільне титрування дози (подвоєння кожні 3-4 тижні) (див. пункт «Титрування» у розділі «Фармакодинаміка»).

Лікування не слід розпочинати у пацієнтів з рівнем калію в сироватці крові >5,4 ммоль/л або з САТ <100 мм рт. ст. (див. розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів із САТ ≥100–110 мм рт. ст. слід розглянути початкову дозу 24 мг/26 мг двічі на добу.

Серцева недостатність у дітей

У таблиці 3 наведено рекомендовану дозу для пацієнтів дитячого віку. Рекомендовану дозу слід приймати перорально двічі на добу. Дозу слід збільшувати кожні 2–4 тижні до цільової дози залежно від переносимості пацієнтом.

Діокор кор, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не призначати дітям з масою тіла до 40 кг. Для таких пацієнтів доступні лікарські засоби, що містять сакубітрил/валсартан в інших фармацевтичних формах.

Таблиця 3 Рекомендоване титрування дози

Маса тіла пацієнта	Приймати двічі на добу			
	Половина початкової дози*	Початкова доза	Проміжна доза	Цільова доза
Пацієнти дитячого віку, від 40 кг до менше 50 кг	0,8 мг/кг#	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг
Пацієнти дитячого віку, від 50 кг	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг	97 мг/103 мг

* Пацієнтам, які не приймали інгібітори АПФ чи БРА або приймали низькі дози цих лікарських засобів, пацієнтам із порушенням функції нирок (розрахована швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] <60 мл/хв/1,73 м^2) та пацієнтам із порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості рекомендується застосовувати половину початкової дози (див. розділ «Особливі групи пацієнтів»).

0,8 мг/кг, відноситься до комбінованої кількості сакубітрилу та валсартану, слід застосовувати в інших фармацевтичних формах.

У пацієнтів, які наразі не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, рекомендовано застосовувати половину початкової дози. У пацієнтів дитячого віку з масою тіла від 40 до 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшити до стандартної початкової дози, дотримуючись рекомендованого титрування дози, наведеного в таблиці 3, і коригувати кожні 3–4 тижні.

Лікування не слід розпочинати у пацієнтів з рівнем калію в сироватці крові >5,3 ммоль/л або з САТ <5го процентиля для віку пацієнта. Якщо у пацієнтів спостерігаються проблеми з переносимістю (САТ <5го процентиля для віку пацієнта, симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скоригувати дозу супутніх лікарських засобів, тимчасово знизити титрування або припинити прийом Діокор кор (див. розділ «Особливості застосування»).

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Дозування визначати з урахуванням функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Порушення функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня (рШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м^2) коригувати дозу не потрібно.

Слід розглянути можливість застосування половини початкової дози у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2). Зважаючи на обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу у пацієнтів з тяжкою стадією ниркової недостатності (рШКФ

<30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Фармакодинаміка»), Діокор кор слід застосовувати з обережністю, і рекомендують половину початкової дози. У пацієнтів дитячого віку з масою тіла від 40 до 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшувати, дотримуючись рекомендованого титрування дози, кожні 2–4 тижні.
Досвід застосування у пацієнтів із порушеннями функції нирок у термінальній стадії хвороби нирок відсутній, тому застосування Діокор кор у таких пацієнтів не рекомендують.

Порушення функції печінки
У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) коригування дози Діокор кор не потрібне.

Досвід клінічного застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки середнього ступеня тяжкості (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) або зі значеннями аспартатамінотрансферази (АСТ)/аланінамінотрансферази (АЛТ), що перевищують верхню межу норми у два рази, обмежений. Діокор кор слід застосовувати у цих пацієнтів з обережністю, і рекомендовано застосовувати половину початкової дози (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). У пацієнтів дитячого віку з масою тіла від 40 до 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшувати, дотримуючись рекомендованого титрування дози, кожні 2–4 тижні.

Діокор кор протипоказаний пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування
Для перорального прийому.
Діокор кор можна приймати незалежно від вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки необхідно ковтати, запиваючи склянкою води. Розколювати або подрібнювати таблетки не рекомендується.

Діти
Безпека та ефективність застосування сакубітрилу/валсартану у дітей віком до 1 року не встановлені. Наявні дані наведено у розділі «Фармакодинаміка»), але неможливо дати рекомендації щодо дозування.

Передозування
Даних щодо передозування цього лікарського засобу у людини недостатньо. Одноразове застосування лікарського засобу в дозі 583 мг сакубітрилу/617 мг валсартану і багаторазове в дозі 437 мг сакубітрилу/463 мг валсартану (14 діб) вивчали у здорових добровольців, і препарат добре переносився.
Артеріальна гіпотензія є найбільш ймовірним симптомом передозування через дію сакубітрилу/валсартану на зниження артеріального тиску. Слід проводити симптоматичне лікування.
Малоймовірно, що лікарський засіб може бути виведений за допомогою гемодіалізу через високий рівень зв'язування з білками (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції
Короткий огляд профілю безпеки
Найчастішими побічними реакціями у дорослих під час лікування сакубітрилом/валсартаном були артеріальна гіпотензія (17,6 %), гіперкаліємія (11,6 %) та порушення функції нирок (10,1 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан (0,5 %) (див. опис окремих побічних реакцій).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції представлені за системно-органним класом і за частотою виникнення, починаючи з найчастіших, з використанням таких категорії частоти: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 і <1/10), нечасто (≥1/1 000 і <1/100), рідко (≥1/10 000 і <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000), невідомо (частоту неможливо оцінити на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції вказані в порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 4 Перелік побічних реакцій

Клас системи органів	Термін переважного використання	Частота виникнення
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної систем	Анемія	Часто
Порушення з боку імунної системи	Підвищена чутливість	Нечасто
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Гіперкаліємія *	Дуже часто
	Гіпокаліємія	Часто
	Гіпоглікемія	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто
Порушення з боку психіки	Галюцинації **	Рідко
	Порушення сну	Рідко
	Параноя	Дуже рідко
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Непритомність	Часто
	Постуральне запаморочення	Нечасто
	Міоклонус	Невідомо
Порушення з боку органів слуху та рівноваги	Вертиго	Часто
Порушення з боку судинної системи	Артеріальна гіпотензія *	Дуже часто
	Ортостатична гіпотензія	Часто
Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	Часто
	Нудота	Часто
	Гастрит	Часто
	Кишковий ангіоневротичний набряк	Дуже рідко
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Свербіж	Нечасто
	Висип	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк *	Нечасто
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок *	Дуже часто
	Ниркова недостатність (ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність)	Часто
Загальні розлади та реакції у місці застосування	Втома	Часто
	Астенія	Часто

* Див. опис окремих побічних реакцій.

** Включаючи слухові та зорові галюцинації.

Опис окремих побічних реакцій

Ангіоневротичний набряк

На тлі застосування сакубітрилу/валсартану відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного

набряку. У дослідженні PARADIGM-HF ангіоневротичний набряк розвинувся у 0,5 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували еналаприл. З більшою частотою ангіоневротичний набряк виникав у пацієнтів негроїдної раси, які отримували сакубітрил/валсартан (2,4 %) та еналаприл (0,5 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперкаліємія і калій у сироватці крові
У дослідженні PARADIGM-HF гіперкаліємія і концентрація калію в сироватці крові >5,4 ммоль/л спостерігались у 11,6 % та 19,7 % серед пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і у 14,0 % і 21,1 % серед пацієнтів, які отримували еналаприл відповідно.

Артеріальний тиск
У дослідженні PARADIGM-HF артеріальна гіпотензія і клінічно значущий низький систолічний тиск крові (<90 мм рт. ст. і зниження від початкових показників на >20 мм рт. ст.) було зафіксовано у 17,6 % та 4,76 % серед пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і у 11,9 % та 2,67 % серед пацієнтів, які отримували еналаприл відповідно.

Порушення функції нирок
У дослідженні PARADIGM-HF порушення функції нирок розвивалось у 10,1 % серед пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і у 11,5 % серед пацієнтів, які отримували еналаприл.

Пацієнти дитячого віку
У дослідженні PANORAMA-HF безпеку застосування сакубітрилу/валсартану оцінювали в рандомізованому 52-тижневому дослідженні з активним контролем з участю 375 пацієнтів дитячого віку із серцевою недостатністю (СН) віком від 1 місяця до <18 років порівняно з еналаприлом.
215 пацієнтів, які перейшли до довгострокового відкритого подовженого дослідження (PANORAMA-HF OLE), отримували лікування протягом середнього терміну 2,5 року, але не більше 4,5 року. Профіль безпеки, який спостерігався в обох дослідженнях, був подібним до профілю, що спостерігався у дорослих пацієнтів. Дані щодо безпеки застосування пацієнтам віком від 1 місяця до <1 року обмежені.
Дані щодо безпеки препарату у дітей із порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості або порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступеня обмежені.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції
Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це забезпечує можливість постійного моніторингу співвідношення користі / ризику застосування лікарського засобу. Фахівцям галузі охорони здоров'я слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.
Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.
Для дозування 24 мг/26 мг: по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній пачці.
Для дозування 49 мг/51 мг: по 7 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній пачці.
Для дозування 97 мг/103 мг: по 7 таблеток у блістері, по 4 або по 8 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Елпен Фармасьютікал Ко. Інк. (Elpen Pharmaceutical Co. Inc.).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Маратхонос Авеню 95, Пікермі 19009, Греція (Marathonos Avenue 95, Pikermi 19009, Greece).

Заявник. Асіно АГ (Acino AG).

Місцезнаходження заявника.
Леопольдштрассе 115, 80804 Мюнхен, Німеччина (Leopoldstrasse 115, 80804 Munchen, Germany).

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

Дата останнього перегляду. 22.10.2026