

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КОРСАР® Н ДУО**

**(KORSAR H DUO)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* valsartan, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить:

80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* двоопуклі таблетки круглої форми від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

## **Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати блокаторів рецепторів ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

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

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

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було зафіксовано у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ( $P < 0,05$ ).

У контрольованих клінічних дослідженнях частота кашлю у пацієнтів, які отримували комбінацію валсартану та гідрохлоротіазиду, склала 2,9 %.

Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Застосування препарату пацієнтам із гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

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

Відміна валсартану не призводить до відновлення гіпертензії або інших побічних ефектів.

Валсартан не впливає на рівень загального холестеролу, тригліцеридів, глюкози в сироватці крові або сечової кислоти у пацієнтів із гіпертензією.

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

## *Фармакокінетика.*

### Валсартан

Після прийому внутрішньо лікарського засобу всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО становить 23 % (діапазон  $23 \pm 7$ ). Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ( $t_{1/2\alpha}$  становить  $< 1$  години та  $t_{1/2\beta}$  – майже 9 годин).

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату 1 раз на добу кумуляція незначна. Концентрації препарату в плазмі крові у жінок і чоловіків були однакові. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відносно повільний (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньо дози), а майже 30 % виводиться із сечею, переважно у незміненому вигляді.

При застосуванні валсартану під час вживання їжі площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому препарату його концентрація в плазмі крові як при прийомі його натще, так і при прийомі з їжею однакова. Зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

### Гідрохлоротіазид

Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ( $t_{\max}$  – приблизно 2 години). Фармакокінетика препарату у фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) кінцевої фази становить 6–15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня AUC зростає прямо пропорційно до збільшення дози. При повторному застосуванні фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється, при застосуванні 1 раз на добу кумуляція незначна.

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 70 %. Виведення відбувається із сечею: понад 95 % дози виводиться у незміненому вигляді і приблизно 4 % – у вигляді гідролізату – 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду.

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

### Валсартан/гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану й гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного з компонентів окремо, а також ефект плацебо.

## Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

### *Пацієнти літнього віку*

У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим. Деякі дані дають змогу припустити, що в осіб літнього віку системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

### *Пацієнти із порушеннями функції нирок*

Пацієнтам із кліренсом креатиніну 30–70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних щодо застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО пацієнтам із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

При наявності ниркової дисфункції середні пікові рівні в плазмі та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю середній  $t_{1/2}$  майже подвоюється через суттєве зниження кліренсу нирок.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції у просвіт ниркових канальців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, оскільки цей препарат виводиться лише нирками.

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні в плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю спостерігається 3-кратне збільшення AUC гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю зафіксовано 8-кратне збільшення AUC. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

### *Порушення функції печінки*

Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо вираженими ( $n = 6$ ) і помірно вираженими ( $n = 5$ ) порушеннями функції печінки був у 2 рази більше, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки немає.

Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, тому зниження його дози не потрібне.

### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1430833 особи з контрольної групи) і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) було пов'язане зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95 % CI: 1,23–1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95 % CI: 3,68–4,31) для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність

доза-відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63,067 контрольними групами населення з використання стратегії вибору ризику.

Кумулятивна залежність доза-відповідь була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95 % CI: 1,27-2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0-4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7-10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Комбінація з фіксованою дозою лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО призначена для пацієнтів, артеріальний тиск у яких відповідно не регулюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом.

#### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО або до інших похідних сульфонамідів;
- тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки та холестаза;
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- анурія;
- рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія;
- одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу) або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- вагітність, планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів АПФ чи АРА.

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

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

## Одночасне застосування не рекомендується

### *Літію*

Оборотне підвищення концентрації літію в плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію в плазмі крові.

## Одночасне застосування вимагає обережності

### *Інші антигіпертензивні препарати*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, гуанетидин, метилдопа, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептора ангіотензину,  $\beta$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, прями інгібітори реніну та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

### *Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)*

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, такі як норадреналін, яка не є достатньою, щоб виключити їх застосування.

### *Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗЗ*

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО та НПЗЗ може призвести до порушення функції нирок та підвищення рівня калію в плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

У хворих літнього віку, пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові (у тому числі в тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗЗ (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих препаратів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

### *Взаємодії, пов'язані з валсартаном*

#### *Подвійна блокада РААС АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном*

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими лікарськими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, необхідна обережність.

Це пов'язано з підвищеною частотою гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину або аліскіреном. Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, лікування повинно проходити лише під наглядом спеціалістів і супроводжуватися моніторингом функції нирок, рівня електролітів

та артеріального тиску.

Одночасне застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу), діабетичною нефропатією або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказане.

Одночасне застосування не рекомендується

*Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, які можуть підвищити рівень калію*

Якщо застосування лікарського засобу, який впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО, який містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

*Транспортери*

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера введення MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів безпеки на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

*Відсутність взаємодії*

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та таких препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО (див. «Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом»).

*Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом*

Одночасне застосування, що вимагає обережності

*Лікарські засоби, застосування яких пов'язано із втратою калію та гіпокаліємією*

Лікарські засоби, застосування яких пов'язано із втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, саліцилова кислота та її похідні, антиаритмічні засоби).

Якщо є необхідність у призначенні вищенаведених лікарських засобів з комбінацією

гідрохлоротіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі крові. Ці лікарські засоби можуть підсилювати ефект гідрохлоротіазиду та рівень калію в плазмі крові.

*Препарати, що можуть спричиняти розвиток індукованої шлуночкової тахікардії типу «пірует»*

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*), зокрема з антиаритмічними засобами класу Ia і класу III та деякими нейролептиками.

*Препарати, що впливають на рівень натрію в плазмі крові*

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких лікарських засобів, як антидепресанти, антипсихотичні препарати, протиепілептичні препарати та інші. Слід з обережністю призначати лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО при тривалому застосуванні таких лікарських засобів.

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

- Антиаритмічні препарати Ia класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі нейролептики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левопромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- Інші (наприклад, бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, гелофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

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

*Глікозиди наперстянки*

Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що спричиняє розвиток серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.

*Солі кальцію та вітамін D*

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може спричинити підвищення рівня кальцію в плазмі крові. Одночасне застосування тіазидних діуретиків із солями кальцію може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, у пацієнтів із гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або опосередкованими вітаміном D станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.



### *Антидіабетичні препарати (пероральні антидіабетичні препарати та інсулін)*

Лікування тіазидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного препарату може бути необхідною.

Слід з обережністю застосовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

### *β-блокатори та діазоксид*

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з β-блокаторами підвищує ризик виникнення гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

### *Лікарські засоби, які застосовують при лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)*

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в плазмі крові. Може виникнути необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

### *Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)*

Біодоступність тіазидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами (наприклад, атропін, біпериден), імовірно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. З іншого боку очікується, що прокінетики, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність тіазидних діуретиків.

### *Амантадин*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують ризик небажаних ефектів, спричинених амантадином.

### *Іонообмінні смоли*

Абсорбція тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується під впливом холестираміну або колестиполу. Це може зумовити субтерапевтичні ефекти тіазидних діуретиків. Однак зменшення у часі прийому гідрохлоротіазиду та смоли таким чином, щоб гідрохлоротіазид приймався не менше ніж за 4 години до або через 4–6 годин після прийому смоли, зводить до мінімуму ризик взаємодії.

### *Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

### *Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію похідних кураре.

### *Циклоспорин*

Однчасне застосування з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, подібних до подагри.

### *Алкоголь, анестетики та седативні препарати*

У разі одночасного застосування тiazидних діуретиків із препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження симпатичної діяльності центральної нервової системи або прямої вазодилатації), може потенціювати ортостатичну гіпотензію.

### *Метилдопа*

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

### *Карбамазепін*

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

### *Контрастні речовини, що містять йод*

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

## **Особливості застосування.**

### *Зміни електролітів*

#### Калій

Тiazидні діуретики можуть викликати гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тiazидами. Сумісна гіпомагніємія може викликати гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Оскільки КОРСАР® Н ДУО містить антагоніст рецепторів ангіотензину II, слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні препарату КОРСАР® Н ДУО із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, заміниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тiazидними діуретиками. Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тiazидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

### Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК)

Лікування тiazидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії або із

загостренням вже наявної гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тіазидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Також необхідно регулярно контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тіазиди посилюють виведення магнію із сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

У пацієнтів з тяжким ступенем дефіциту натрію та/або ОЦК в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії цим лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та /або ОЦК.

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

### Кальцій

Тіазидні діуретики зменшують екскрецію кальцію в сечі та можуть спричинити підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Тіазидні діуретики потрібно застосовувати лише після корекції гіперкальціємії або лікування станів, що її спричиняють. Регулярно слід контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові.

### *Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю РААС*

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності РААС (наприклад, у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення РААС застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО також може бути пов'язано із порушеннями функції нирок, препарат не слід застосовувати таким пацієнтам.

### *Стеноз ниркової артерії*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з однібічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів може збільшуватися рівень сечовини крові та креатиніну плазми.

### *Первинний гіперальдостеронізм*

Не слід застосовувати лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система не активована.

### *Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія (ГОКМ)*

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або ГОКМ потребують особливої обережності.

### *Порушення функції нирок*

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

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічними порушеннями функції нирок. Вони неефективні як монотерапія при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть пацієнтам із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 60$  мл/хв) супутнє застосування препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину, у тому числі лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО або інгібіторів АПФ, з аліскіреном протипоказане.

Немає досвіду застосування валсартану хворим із кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) чи пацієнтам, які проходять діаліз.

### *Трансплантація нирок*

На сьогодні немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

### *Порушення функції печінки*

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

Тіазиди можуть викликати дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних і лабораторних показників. Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом.

### *Ангіоневротичний набряк*

Виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводило до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика) спостерігалось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі й при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи інгібітори АПФ. У разі розвитку набряку Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО.

### *Системний червоний вовчак*

Повідомлялося, що тіазидні діуретики посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

### *Інші метаболічні порушення*

Тіазидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО не рекомендується застосовувати пацієнтам із гіперурикемією та/або подагрою. Для пацієнтів із цукровим діабетом може потребуватися корекція дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів. Тіазидні препарати можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та спричинити непостійне та незначне підвищення рівня сироваткового кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тіазидних препаратів перед проведенням тестів, щодо оцінки функції паращитовидних залоз.

#### *Фоточутливість*

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

#### *Вагітність*

У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, якщо тільки продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним. Пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

#### *Загальні рекомендації*

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

#### *Гостра закритокутова глаукома*

Застосування гідрохлоротіазиду та сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопатією та гострою закритокутовою глаукомою. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай спостерігається протягом кількох годин на тиждень при прийомі препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, знадобиться медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонамідів або пеніциліну.

#### *Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда*

У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти із серйозною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину може бути пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих

випадках – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Підвищений ризик НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на датському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Рекомендовано регулярно перевіряти шкіру таких пацієнтів на наявність нових уражень і негайно повідомляти лікаря про будь-які підозрілі зміни шкіри.

Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, при впливі сонячного світла рекомендовано використання адекватного захисту. Підозрілі ураження слід негайно вивчити, включаючи проведення гістологічних досліджень, біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також має бути переглянуте у пацієнтів, які перенесли НМРШ.

### *Гостра респіраторна токсичність*

Дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлортіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

### *Подвійна блокада РААС*

Є дані, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі появи гострої ниркової недостатності). Для подвійної блокади РААС не рекомендується супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену.

Коли комбінація цих лікарських засобів (подвійна блокада) вважається абсолютно необхідною, лікування має відбуватися тільки під наглядом лікаря і за умови частого ретельного контролю функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

### *Фертильність*

Немає інформації про вплив валсартану на фертильність людини. Дослідження на щурах не показали будь-якого впливу валсартану на фертильність.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові.

Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

#### *Валсартан*

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

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

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосовували з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю нирок та черепа.

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

#### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності обмежений, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду передбачається, що його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і викликати у плода та новонародженого такі ефекти, як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики під час вагітності.

З огляду на механізм дії антагоністів рецепторів ангіотензину II ризик ембріональних захворювань та захворювань плода не може бути виключений. Згідно з ретроспективними даними, застосування інгібіторів АПФ у I триместрі пов'язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та смерть у зв'язку зі застосуванням протягом II та III триместру препаратів, які безпосередньо впливають на РААС. У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом II триместру. Таким чином, ризик, пов'язаний із лікуванням валсартаном, вищий протягом II та III триместру вагітності. Були повідомлення про спонтанні аборти, олігогідрамніон та дисфункцію нирок у новонароджених, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан.

Новонароджених, які піддавалися впливу препарату внутрішньоутробно, слід ретельно обстежувати щодо наявності достатньої кількості сечі, гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, вжити відповідних медичних заходів (наприклад,

провести регідрацію), щоб видалити препарат з кровообігу.

Внутрішньоматкова дія тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

#### *Період годування груддю*

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

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

На початку застосування лікарського засобу (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку, з огляду на те, що іноді може виникнути запаморочення або втома. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

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

Рекомендована доза лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу.

При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозування 1 таблетка 160 мг/12,5 мг на добу. Таблетки 160 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/12,5 мг. Якщо і далі при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

У разі відсутності ефекту після застосування препарату КОРСАР® Н ДУО протягом 8 тижнів необхідно розглянути застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

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

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю води.

#### *Особливі групи пацієнтів*



### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Для пацієнтів з легкими та середніми порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ)  $\geq 30$  мл/хв).

Через наявність гідрохлоротіазиду лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШГФ  $< 30$  мл/хв) та анурією.

### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Корекція дози гідрохлоротіазиду не потрібна для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю. Через наявність валсартану лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю або пацієнтам із біліарним цирозом та холестазом.

### *Пацієнти літнього віку*

Підбір дози лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО не потрібний для пацієнтів літнього віку.

### *Діти.*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО не рекомендується для застосування дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності.

## **Передозування.**

### *Симптоми*

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, циркуляторного колапсу (судинної недостатності) та/або шоку (коми). Крім того, через передозування гідрохлоротіазиду можуть виникати такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія та електролітні порушення, пов'язані із серцевими аритміями та м'язовими спазмами.

Найхарактернішими ознаками передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

### *Лікування*

У всіх випадках передозування потрібно вжити загальних підтримувальних заходів, зокрема проводити моніторинг стану пацієнта та заходи для стабілізації серцево-судинної функції. Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату, а також від тяжкості симптомів, при цьому першочерговим завданням є нормалізація гемоциркуляції.

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

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

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

### ***Побічні реакції.***

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялося у процесі клінічних досліджень застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в постмаркетинговий період, наведено нижче за системами органів.

Частоту небажаних побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (1/10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (1/1000, < 1/100), рідко (1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи за частотою небажані реакції наведені у порядку зменшення тяжкості.

#### *Небажані реакції валсартану/гідрохлоротіазиду*

*Інфекції та інвазії:* нечасто – вірусні інфекції, гарячка.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* нечасто – дегідратація; частота невідома – гіпокаліємія, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, втома, запаморочення; нечасто – астенія, запаморочення, безсоння, тривога, парестезія; рідко – депресія; частота невідома – синкопе.

*З боку органів зору:* нечасто – нечіткість зору; рідко – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту:* нечасто – середній отит, дзвін у вухах.

*З боку серця:* нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія.

*З боку судин:* нечасто – набряки, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто – бронхіт, задишка, синусит, фаринголарингеальний біль, сухість у роті; дуже рідко – епістаксис; частота невідома – некардіогенний набряк легенів.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея; нечасто – біль у животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – біль у спині, артралгія; нечасто – біль у кінцівках, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, судоми м'язів, міалгія.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* нечасто – часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів; дуже рідко – порушення функції нирок.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* часто – еректильна дисфункція.

*Загальні порушення:* нечасто – підвищена втомлюваність.

*Дослідження:* частота невідома – підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, підвищення рівня білірубину та креатиніну в плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Зниження рівня калію в сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, та у 3,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення вмісту креатиніну та азоту сечовини в крові спостерігалось відповідно у 1,9 % та 14,7 % пацієнтів, які приймали комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, і у 0,4 % та 6,3 % відповідно пацієнтів, які отримували плацебо в контрольованих клінічних дослідженнях.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з гіпертензією спостерігались нижченаведені явища незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Нижчеописані реакції були пов'язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігалися при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид.

У рідкісних випадках терапія валсартаном може бути пов'язана зі зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях про значне (> 20 %) зниження гематокриту та рівня гемоглобіну спостерігалось відповідно у 0,8 % та 0,4 % пацієнтів. У 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось зниження гематокриту або рівня гемоглобіну.

Нейтропенія спостерігалась у 1,9 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях значне підвищення рівня креатиніну, калію та загального білірубину в сироватці крові спостерігалось відповідно у 0,8 %, 4,4 % та 6 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 %, 6,4 % та 12,9 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів, які отримували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення показників функції печінки.

Немає необхідності проводити спеціальний моніторинг лабораторних показників у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном.

Нижченаведені реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу: абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція, гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення,

гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, судоми м'язів, розтягнення м'язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

У постмаркетинговий період були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрату свідомості та про інші реакції гіперчутливості, такі як сироваткова недостатність та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок.

Повідомлялося про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

### *Додаткова інформація щодо окремих компонентів*

Небажані реакції, що виникали при застосуванні валсартану та гідрохлоротіазиду окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

### *Небажані реакції при застосуванні валсартану*

*З боку крові та лімфатичної системи:* частота невідома – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* частота невідома – інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* частота невідома – підвищення рівня калію в плазмі, гіпонатріємія.

*З боку органів слуху та лабіринту:* нечасто – вестибулярне запаморочення (вертиго).

*З боку судин:* частота невідома – васкуліт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нечасто – біль у животі, гастроентерит.

*З боку гепатобіліарної системи:* частота невідома – підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* частота невідома – набряк, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* частота невідома – ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – артралгія.

*З боку нервової системи:* нечасто – астенія, безсоння, запаморочення; рідко – невралгія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – зниження лібідо.

*З боку серця:* дуже рідко – серцева аритмія.

Є повідомлення про один випадок ангіоневротичного набряку.

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

#### Небажані реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко застосовують протягом багатьох років, часто у вищих дозах, порівняно з тими, які містяться у лікарському засобі КОРСАР® Н ДУО. Нижчезазначені небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, як монотерапію.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* дуже часто – при застосуванні високих доз – збільшення рівня ліпідів крові, гіпокаліємія; часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму у хворих на цукровий діабет; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; дуже рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку; частота невідома – апластична анемія.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – реакції гіперчутливості.

*З боку психіки:* рідко – депресія, порушення сну.

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

*З боку органів зору:* рідко – нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування; частота невідома – хоріоїдальний випіт, гостра міопія та гостра закритокутова глаукома.

*З боку серця:* рідко – аритмія.

*З боку судин:* часто – постуральна гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів; гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – втрата апетиту, легка нудота і блювання; рідко – запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея; дуже рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – кропив'янка та інші види висипу; рідко – фотосенсибілізація; дуже рідко – некротичний васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри; частота невідома – мультиформна еритема.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* часто – імпотенція.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* частота невідома – гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

*Загальні порушення:* частота невідома – підвищення температури, втома.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* частота невідома – м'язові спазми.

*Новоутворення:* частота невідома – НМРШ (базальноклітинний та плоскоклітинний рак).

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

*Для дозувань 80 мг/12,5 мг, 160 мг/12,5 мг та 160 мг/25 мг:* по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 10 таблеток у блістері, по 9 блістерів разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 30 таблеток у банці, по 1 банці разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

*Для дозувань 320 мг/12,5 мг та 320 мг/25 мг:* по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 30 таблеток у банці, по 1 банці разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії, не включаючи контроль/випробування

серії).

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

Україна, 01013 м. Київ, вул. Будіндустрії, 5.

**Заявник.**

АТ «Фармак».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).





**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КОРСАР® Н ДУО**  
**(KORSAR H DUO)**

**Склад:**

*діючі речовини:* valsartan, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить:

80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 320 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* двоопуклі таблетки круглої форми від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати блокаторів рецепторів ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ С09D А03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

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

Валсартан не пригнічує АПФ, відомий також під назвою кініназа II, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадикінін. Не спостерігається ніяких побічних ефектів, зумовлених брадикініном. У клінічних дослідженнях, де валсартан порівнювався з інгібітором АПФ, частота випадків сухого кашлю була значно меншою ( $P < 0,05$ ) у пацієнтів, які лікувалися валсартаном, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ (2,6 % порівняно з 7,9 % відповідно). У пацієнтів, які раніше лікувалися інгібітором АПФ, розвивався сухий кашель, при лікуванні валсартаном це ускладнення було зафіксовано у 19,5 % випадків, а при лікуванні тіазидним діуретиком – у 19 % випадків, у той час як у групі хворих, які отримували лікування інгібітором АПФ, кашель спостерігався у 68,5 % випадків ( $P < 0,05$ ).

У контрольованих клінічних дослідженнях частота кашлю у пацієнтів, які отримували комбінацію валсартану та гідрохлоротіазиду, склала 2,9 %.

Валсартан не вступає у взаємодію і не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які відіграють важливу роль у регуляції функцій серцево-судинної системи.

Застосування препарату пацієнтам із гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

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

Відміна валсартану не призводить до відновлення гіпертензії або інших побічних ефектів.

Валсартан не впливає на рівень загального холестеролу, тригліцеридів, глюкози в сироватці крові або сечової кислоти у пацієнтів із гіпертензією.

Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців, де розташовані рецептори, що мають високу чутливість до дії діуретиків, і де відбувається пригнічення транспортування іонів Na і Cl. Механізм дії тіазидів пов'язаний з пригніченням насоса Na Cl, що, очевидно, відбувається за рахунок конкуренції за місця

транспорту Cl<sup>-</sup>. Як результат цього екскреція іонів натрію і хлору збільшується приблизно однаковою мірою. Через діуретичну дію спостерігається зменшення об'єму циркулюючої плазми, внаслідок чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею калію і, отже, - зниження концентрації калію в сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном та альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика.

*Фармакокінетика.*

### Валсартан

Після прийому внутрішньо лікарського засобу всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО становить 23 % (діапазон 23 ± 7). Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ( $t_{1/2\alpha}$  становить < 1 години та  $t_{1/2\beta}$  - майже 9 годин).

У діапазоні вивчених доз кінетика валсартану має лінійний характер. При повторному застосуванні препарату змін кінетичних показників не відзначалося. При прийомі препарату 1 раз на добу кумуляція незначна. Концентрації препарату в плазмі крові у жінок і чоловіків були однакові. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94-97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу в період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відносно повільний (приблизно 2 л/год). Кількість валсартану, що виводиться з калом, становить 70 % (від величини прийнятої внутрішньо дози), а майже 30 % виводиться із сечею, переважно у незміненому вигляді.

При застосуванні валсартану під час вживання їжі площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча приблизно через 8 годин після прийому препарату його концентрація в плазмі крові як при прийомі його натще, так і при прийомі з їжею однакова. Зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

### Гідрохлоротіазид

Всмоктування гідрохлоротіазиду після прийому внутрішньо відбувається швидко ( $t_{max}$  - приблизно 2 години). Фармакокінетика препарату у фазах розподілу і виведення описується загалом біекспоненційною низхідною кривою; період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) кінцевої фази становить 6-15 годин. У терапевтичному діапазоні доз середня AUC зростає прямо пропорційно до збільшення дози. При повторному застосуванні фармакокінетика гідрохлоротіазиду не змінюється, при застосуванні 1 раз на добу кумуляція незначна.

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 70 %. Виведення відбувається із сечею: понад 95 % дози виводиться у незміненому вигляді і приблизно 4 % - у вигляді гідролізату - 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду.

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

## Валсартан/гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні з валсартаном системна біодоступність гідрохлоротіазиду зменшується приблизно на 30 %. Одночасне застосування гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану й гідрохлоротіазиду. У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного з компонентів окремо, а також ефект плацебо.

### Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

#### *Пацієнти літнього віку*

У деяких пацієнтів літнього віку системний вплив валсартану був дещо більше виражений, ніж у пацієнтів молодого віку, однак він не був клінічно значущим. Деякі дані дають змогу припустити, що в осіб літнього віку системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

#### *Пацієнти із порушеннями функції нирок*

Пацієнтам із кліренсом креатиніну 30–70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних щодо застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО пацієнтам із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми крові і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

При наявності ниркової дисфункції середні пікові рівні в плазмі та значення AUC гідрохлоротіазиду збільшуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю середній  $t_{1/2}$  майже подвоюється через суттєве зниження кліренсу нирок.

Виведення гідрохлоротіазиду нирками відбувається шляхом пасивної фільтрації та активної секреції у просвіт ниркових каналців. Стан функції нирок відіграє велику роль у фармакокінетиці гідрохлоротіазиду, оскільки цей препарат виводиться лише нирками.

При наявності ниркової недостатності середні пікові рівні в плазмі крові та значення AUC гідрохлоротіазиду підвищуються, а рівень екскреції в сечі знижується. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю спостерігається 3-кратне збільшення AUC гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю зафіксовано 8-кратне збільшення AUC. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю.

#### *Порушення функції печінки*

Системний вплив валсартану у пацієнтів зі слабо вираженими ( $n = 6$ ) і помірно вираженими ( $n = 5$ ) порушеннями функції печінки був у 2 рази більше, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки немає.

Захворювання печінки істотно не впливають на фармакокінетику гідрохлоротіазиду, тому зниження його дози не потрібне.

#### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71533 випадки базальноклітинної карциноми (з них 1430833 особи з контрольної групи) і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (з них 172462 особи з контрольної групи). Високе дозування гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) було пов'язане зі скоригованим співвідношенням ризиків (OR) 1,29 (95 % CI: 1,23–1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95 % CI: 3,68–4,31) для плоскоклітинної карциноми. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при базальноклітинній карциномі, так і при плоскоклітинній карциномі. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63,067 контрольними групами населення з використання стратегії вибору ризику.

Кумулятивна залежність доза-відповідь була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95 % CI: 1,27–2,6), збільшуючись до OR 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг). Наприклад, сукупна доза 100000 мг відповідає щоденному застосуванню визначеної дози 25 мг протягом періоду більше 10 років.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Комбінація з фіксованою дозою лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО призначена для пацієнтів, артеріальний тиск у яких відповідно не регулюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО або до інших похідних сульфонамідів;
- тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки та холестази;
- тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв);
- анурія;
- рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія;
- одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу) або порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- вагітність, планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- спадковий ангіоневротичний набряк або ангіоневротичний набряк під час попереднього застосування інгібіторів АПФ чи АРА.

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

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

Одночасне застосування не рекомендується

*Ліміт*

Оборотне підвищення концентрації літію в плазмі крові та прояви токсичності були зареєстровані при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та тiazидів, у тому числі гідрохлоротіазиду. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування валсартану та літію така комбінація не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію в плазмі крові.

Одночасне застосування вимагає обережності

*Інші антигіпертензивні препарати*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО може посилювати дію інших препаратів з антигіпертензивними властивостями (наприклад, гуанетидин, метилдопа, вазодилататори, інгібітори АПФ, антагоністи рецептора ангіотензину, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, прямі інгібітори реніну та інгібітори зворотного захоплення дофаміну).

*Пресорні аміни (наприклад, норадреналін, адреналін)*

Можлива знижена реакція на пресорні аміни, такі як норадреналін, яка не є достатньою, щоб виключити їх застосування.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу та неселективні НПЗЗ*

НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасний прийом лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО та НПЗЗ може призвести до порушення функції нирок та підвищення рівня калію в плазмі крові. Таким чином, рекомендується контроль функції нирок на початку лікування, а також адекватна гідратація пацієнта.

У хворих літнього віку, пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові (у тому числі в тих, хто отримує сечогінну терапію) або з дисфункцією нирок одночасне застосування НПЗЗ (або інгібіторів ЦОГ-2) з АРА II збільшує ризик порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. Сумісне застосування цих препаратів вимагає обережності та моніторингу функції нирок.

Взаємодії, пов'язані з валсартаном

*Подвійна блокада РААС АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном*

У разі одночасного застосування АРА, включаючи валсартан, з іншими лікарськими засобами, що блокують РААС, такими як інгібітори АПФ або аліскірен, необхідна обережність.

Це пов'язано з підвищеною частотою гіпотензії, втратою свідомості, гіперкаліємією та дисфункцією нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією. Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину або аліскіреном. Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, лікування повинно проходити лише під наглядом спеціалістів і супроводжуватися моніторингом функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Одночасне застосування АРА, включаючи валсартан, або інгібіторів АПФ з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом (I та II типу), діабетичною нефропатією або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) протипоказане.

#### Одночасне застосування не рекомендується

*Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки, сольові препарати для замісної терапії, що містять калій, та інші речовини, які можуть підвищити рівень калію*

Якщо застосування лікарського засобу, який впливає на рівень калію, вважається необхідним у поєднанні з валсартаном, рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з іншими лікарськими засобами, здатними підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад, калійзберігаючі діуретики, лікарські засоби на основі калію, гепарин), збільшується ризик розвитку гіперкаліємії. У таких випадках лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО, який містить валсартан, слід застосовувати з обережністю та проводити моніторинг рівня калію.

#### Транспортери

За результатами досліджень *in vitro* валсартан є субстратом печінкового транспортера захоплення OATP1B1/OATP1B3 та печінкового транспортера виведення MRP2. Клінічне значення цих даних остаточно невідоме. Одночасне застосування інгібіторів транспортера захоплення (наприклад, рифампіцину, циклоспорину) або транспортера виведення (наприклад, ритонавіру) може збільшити системну експозицію валсартану. Слід дотримуватися належних заходів безпеки на початку або в кінці супутнього застосування цих лікарських засобів.

#### Відсутність взаємодії

У дослідженнях лікарської взаємодії валсартану не було відзначено клінічно значущих взаємодій валсартану та таких препаратів: циметидин, варфарин, фуросемід, дигоксин, атенолол, індометацин, гідрохлоротіазид, амлодипін, глібенкламід. Дигоксин та індометацин можуть взаємодіяти з гідрохлоротіазидним компонентом лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО (див. «Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом»).

#### Взаємодії, пов'язані з гідрохлоротіазидом

Одночасне застосування, що вимагає обережності

### *Лікарські засоби, застосування яких пов'язано із втратою калію та гіпокаліємією*

Лікарські засоби, застосування яких пов'язано із втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, калійуретичні діуретики, кортикостероїди, проносні, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пеніцилін G, саліцилова кислота та її похідні, антиаритмічні засоби).

Якщо є необхідність у призначенні вищенаведених лікарських засобів з комбінацією гідрохлоротіазиду та валсартану, рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі крові. Ці лікарські засоби можуть підсилювати ефект гідрохлоротіазиду та рівень калію в плазмі крові.

*Препарати, що можуть спричиняти розвиток індукованої шлуночкової тахікардії типу «пірует»*

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*), зокрема з антиаритмічними засобами класу Ia і класу III та деякими нейролептиками.

*Препарати, що впливають на рівень натрію в плазмі крові*

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися у разі одночасного прийому таких лікарських засобів, як антидепресанти, антипсихотичні препарати, протиепілептичні препарати та інші. Слід з обережністю призначати лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО при тривалому застосуванні таких лікарських засобів.

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

- Антиаритмічні препарати Ia класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід).
- Антиаритмічні препарати III класу (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід).
- Деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левопромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- Інші (наприклад, бепридил, цисаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, гелофантрин, кетансерин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

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

*Глікозиди наперстянки*

Індукована тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія може виникнути як небажаний ефект, що спричиняє розвиток серцевої аритмії, індукованої препаратами наперстянки.



### *Солі кальцію та вітамін D*

Застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, одночасно з вітаміном D або солями кальцію може спричинити підвищення рівня кальцію в плазмі крові. Одночасне застосування тiazидних діуретиків із солями кальцію може спричинити гіперкальціємію у пацієнтів, схильних до гіперкальціємії (наприклад, у пацієнтів із гіперпаратиреозом, злоякісними новоутвореннями або опосередкованими вітаміном D станами), за рахунок посилення каналцевої реабсорбції кальцію.

### *Антидіабетичні препарати (пероральні антидіабетичні препарати та інсулін)*

Лікування тiazидами може впливати на толерантність до глюкози. Корекція дози антидіабетичного препарату може бути необхідною.

Слід з обережністю застосовувати метформін через ризик лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлоротіазидом.

### *β-блокатори та діазоксид*

Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з β-блокаторами підвищує ризик виникнення гіперглікемії. Тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилити гіперглікемічний ефект діазоксиду.

### *Лікарські засоби, які застосовують при лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)*

Може виникнути необхідність корекції дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в плазмі крові. Може виникнути необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

### *Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)*

Біодоступність тiazидних діуретиків може бути збільшена антихолінергічними засобами (наприклад, атропін, біпериден), імовірно, через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка. З іншого боку очікується, що прокінетики, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність тiazидних діуретиків.

### *Амантадин*

Тiazиди, включаючи гідрохлоротіазид, збільшують ризик небажаних ефектів, спричинених амантадином.

### *Іонообмінні смоли*

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

*Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшувати ниркову екскрецію цитотоксичних засобів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

*Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад, тубокурарин)*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, посилюють дію похідних кураре.

*Циклоспорин*

Одночасне застосування з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, подібних до подагри.

*Алкоголь, анестетики та седативні препарати*

У разі одночасного застосування тіазидних діуретиків із препаратами, що також можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, за рахунок зниження симпатичної діяльності центральної нервової системи або прямої вазодилатації), може потенціювати ортостатичну гіпотензію.

*Метилдопа*

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

*Карбамазепін*

У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Таких пацієнтів слід повідомити про можливість гіпонатріємічної реакції і спостерігати належним чином за їхнім станом.

*Контрастні речовини, що містять йод*

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

### **Особливості застосування.**

*Зміни електролітів*

Калій

Тіазидні діуретики можуть викликати гіпокаліємію або ускладнювати вже наявну гіпокаліємію.

Рекомендується корекція гіпокаліємії перед початком терапії тіазидами. Сумісна гіпомагніємія може викликати гіпокаліємію, більш складну для корекції.

Оскільки КОРСАР® Н ДУО містить антагоніст рецепторів ангіотензину II, слід дотримуватись обережності при сумісному застосуванні препарату КОРСАР® Н ДУО із солями калію, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими

засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин). Повідомлялося про випадки гіпокаліємії під час лікування тiazидними діуретиками. Рекомендується регулярно перевіряти вміст калію та магнію в сироватці крові у пацієнтів зі станами, що включають посилену втрату калію. У всіх пацієнтів, які застосовують тiazидні діуретики, необхідно перевіряти баланс електролітів.

#### Пацієнти з дефіцитом в організмі натрію та/або об'єму циркулюючої крові (ОЦК)

Лікування тiazидними діуретиками часто пов'язане з виникненням гіпонатріємії або із загостренням вже наявної гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу. Це може супроводжуватися неврологічними симптомами (блювання, сплутаність свідомості, апатія). Тiazидні діуретики слід застосовувати лише після корекції гіпонатріємії. Також необхідно регулярно контролювати концентрацію натрію в сироватці крові.

Тiazиди посилюють виведення магнію із сечею, що в результаті може призвести до гіпомагніємії.

У пацієнтів з тяжким ступенем дефіциту натрію та/або ОЦК в організмі, наприклад у тих, хто отримує високі дози діуретиків, в окремих випадках після початку застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО може спостерігатися симптоматична гіпотензія. Тому перед початком терапії цим лікарським засобом слід провести корекцію вмісту в організмі натрію та /або ОЦК.

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

#### Кальцій

Тiazидні діуретики зменшують екскрецію кальцію в сечі та можуть спричинити підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Тiazидні діуретики потрібно застосовувати лише після корекції гіперкальціємії або лікування станів, що її спричиняють. Регулярно слід контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові.

#### *Пацієнти з тяжкою хронічною серцевою недостатністю або іншими станами з підвищеною активністю РААС*

У пацієнтів, функція нирок яких може залежати від активності РААС (наприклад, у пацієнтів з тяжкою застійною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ пов'язане з олігурією та/або прогресуючою азотемією і рідко – з гострою нирковою недостатністю. Застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО хворим із тяжкою хронічною серцевою недостатністю не обґрунтовано.

Оскільки не може бути виключено, що через пригнічення РААС застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО також може бути пов'язано із порушеннями функції нирок, препарат не слід застосовувати таким пацієнтам.

#### *Стеноз ниркової артерії*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з однібічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, оскільки у таких пацієнтів може збільшуватися рівень сечовини крові та креатиніну плазми.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Не слід застосовувати лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО пацієнтам із первинним гіперальдостеронізмом, оскільки їх ренін-ангіотензинова система не активована.

*Стеноз аортального та мітрального клапана, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія (ГОКМ)*

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, пацієнти зі стенозом аортального та мітрального клапана або ГОКМ потребують особливої обережності.

*Порушення функції нирок*

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

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв). Тіазидні діуретики можуть провокувати азотемію у пацієнтів із хронічними порушеннями функції нирок. Вони неефективні як монотерапія при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв), але їх можна застосовувати з належною обережністю у комбінації з петльовими діуретиками навіть пацієнтам із кліренсом креатиніну  $< 30$  мл/хв.

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $< 60$  мл/хв) супутнє застосування препаратів-блокаторів рецепторів ангіотензину, у тому числі лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО або інгібіторів АПФ, з аліскіреном протипоказане.

Немає досвіду застосування валсартану хворим із кінцевою стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $< 10$  мл/хв) чи пацієнтам, які проходять діаліз.

*Трансплантація нирок*

На сьогодні немає даних щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

*Порушення функції печінки*

Необхідна обережність при лікуванні пацієнтів із порушеннями функції печінки. Для пацієнтів із незначними і помірними порушеннями функції печінки без холестазу корекція дози не потрібна. Однак лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід застосовувати з обережністю. Захворювання печінки істотно не змінюють фармакокінетичні параметри гідрохлоротіазиду.

Тіазиди можуть викликати дисбаланс електролітів, печінкову енцефалопатію та гепаторенальний синдром. Таким чином, лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО слід призначати таким пацієнтам лише після вивчення співвідношення ризику і користі та моніторингу клінічних і лабораторних показників. Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із біліарним цирозом або холестазом.

*Ангіоневротичний набряк*

Виникнення набряку Квінке (у тому числі набряку гортані та голосової щілини, що призводило до обструкції дихальних шляхів та/або набряку обличчя, губ, глотки та/або язика) спостерігалось у пацієнтів, які отримували валсартан, деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при застосуванні інших препаратів, у тому числі й при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи інгібітори АПФ. У разі розвитку набряку

Квінке лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити. Протипоказане повторне застосування лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО.

### *Системний червоний вовчак*

Повідомлялося, що тiazидні діуретики посилюють або активують прояви системного червоного вовчака.

### *Інші метаболічні порушення*

Тiazидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів і сечової кислоти в сироватці крові, що може загострити гіперурикемію та призвести до подагри. Тому лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО не рекомендується застосовувати пацієнтам із гіперурикемією та/або подагрюю. Для пацієнтів із цукровим діабетом може потребуватися корекція дозування інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів. Тiazидні препарати можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та спричинити непостійне та незначне підвищення рівня сироваткового кальцію при відсутності порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про наявність у пацієнта фонового гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тiazидних препаратів перед проведенням тестів, щодо оцінки функції паращитовидних залоз.

### *Фоточутливість*

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

### *Вагітність*

У період вагітності не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, якщо тільки продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним. Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні види антигіпертензивного лікування, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

### *Загальні рекомендації*

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

### *Гостра закритокутова глаукома*

Застосування гідрохлоротіазиду та сульфонамідів було пов'язане з виникненням ідіосинкратичної реакції, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопатією та гострою закритокутовою глаукомою. Відзначається гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Ця симптоматика зазвичай спостерігається протягом кількох годин на тиждень при прийомі препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору.

Слід негайно припинити застосування препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, знадобиться медикаментозне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергічна реакція на застосування сульфонаміду або пеніциліну.

#### *Пацієнти із серцевою недостатністю, попереднім інфарктом міокарда*

У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності РААС (наприклад, пацієнти із серйозною серцевою недостатністю), лікування інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину може бути пов'язано з олігурією та/або прогресуючою азотемією, а в окремих випадках – з гострою нирковою недостатністю та летальним наслідком. Оцінка стану хворих із серцевою недостатністю або після інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

#### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

Підвищений ризик НМРШ (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях, що базуються на датському національному реєстрі раку. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути поінформовані про ризик НМРШ. Рекомендовано регулярно перевіряти шкіру таких пацієнтів на наявність нових уражень і негайно повідомляти лікаря про будь-які підозрілі зміни шкіри.

Можливі профілактичні заходи з метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри, такі як обмеження впливу сонячних променів і ультрафіолетових променів, при впливі сонячного світла рекомендовано використання адекватного захисту. Підозрілі ураження слід негайно вивчити, включаючи проведення гістологічних досліджень, біопсій. Застосування гідрохлоротіазиду також має бути переглянуте у пацієнтів, які перенесли НМРШ.

#### *Гостра респіраторна токсичність*

Дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи ГРДС. набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, гідрохлортіазид слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

#### *Подвійна блокада РААС*

Є дані, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі появи гострої ниркової недостатності). Для подвійної блокади РААС не рекомендується супутнє застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену.

Коли комбінація цих лікарських засобів (подвійна блокада) вважається абсолютно необхідною, лікування має відбуватися тільки під наглядом лікаря і за умови частого ретельного контролю функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і

блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

### *Фертильність*

Немає інформації про вплив валсартану на фертильність людини. Дослідження на щурах не показали будь-якого впливу валсартану на фертильність.

Для пацієнтів літнього віку корекція дози не потрібна.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові.

Гідрохлоротіазид здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

#### *Валсартан*

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

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

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосовували з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю нирок та черепа.

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

#### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності обмежений, особливо протягом I триместру. Дослідження на тваринах є недостатніми. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. На підставі фармакологічних механізмів дії гідрохлоротіазиду передбачається, що його застосування протягом II та III триместрів вагітності може призвести до порушення фетоплацентарного кровообігу і викликати у плода та новонародженого такі ефекти, як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія.

Лікар, який призначає препарат, що діє на РААС, повинен інформувати жінку про потенційні ризики під час вагітності.

З огляду на механізм дії антагоністів рецепторів ангіотензину II ризик ембріональних захворювань та захворювань плода не може бути виключений. Згідно з ретроспективними даними, застосування інгібіторів АПФ у I триместрі пов'язане з потенційним ризиком вроджених дефектів. Крім того, були зареєстровані ураження у плода та смерть у зв'язку зі

застосуванням протягом II та III триместру препаратів, які безпосередньо впливають на РААС. У людей фетальна ниркова перфузія, яка залежить від розвитку РААС, починається протягом II триместру. Таким чином, ризик, пов'язаний із лікуванням валсартаном, вищий протягом II та III триместру вагітності. Були повідомлення про спонтанні аборти, олігогідрамніон та дисфункцію нирок у новонароджених, коли вагітні жінки випадково приймали валсартан.

Новонароджених, які піддавалися впливу препарату внутрішньоутробно, слід ретельно обстежувати щодо наявності достатньої кількості сечі, гіперкаліємії та показників артеріального тиску. Якщо необхідно, вжити відповідних медичних заходів (наприклад, провести регідратацію), щоб видалити препарат з кровообігу.

Внутрішньоматкова дія тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може спричинити жовтяницю або тромбоцитопенію у плода та новонародженого або інші побічні реакції, які спостерігалися у дорослих.

### *Період годування груддю*

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

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

На початку застосування лікарського засобу (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем та виконувати роботу, що може призвести до нещасного випадку, з огляду на те, що іноді може виникнути запаморочення або втома. Пізніше ступінь заборони визначається лікарем.

### **Спосіб застосування та дози.**

Рекомендована доза лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу.

При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3–4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозування 1 таблетка 160 мг/12,5 мг на добу. Таблетки 160 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 160 мг/12,5 мг. Якщо і далі при застосуванні таблеток 160 мг/25 мг артеріальний тиск знижується недостатньо, рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг призначають пацієнтам, у яких не досягається достатнє зниження артеріального тиску при застосуванні таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг.

У разі відсутності ефекту після застосування препарату КОРСАР® Н ДУО протягом 8 тижнів



необхідно розглянути застосування додаткового або альтернативного лікарського засобу.

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

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО можна приймати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід запивати невеликою кількістю води.

### Особливі групи пацієнтів

#### *Пацієнти з порушеннями функції нирок*

Для пацієнтів з легкими та середніми порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ)  $\geq 30$  мл/хв).

Через наявність гідрохлоротіазиду лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (ШГФ  $< 30$  мл/хв) та анурією.

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

Для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції печінки без холестазу доза валсартану не повинна перевищувати 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Корекція дози гідрохлоротіазиду не потрібна для пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю. Через наявність валсартану лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю або пацієнтам із біліарним цирозом та холестазом.

#### *Пацієнти літнього віку*

Підбір дози лікарського засобу КОРСАР® Н ДУО не потрібний для пацієнтів літнього віку.

#### *Діти.*

Лікарський засіб КОРСАР® Н ДУО не рекомендується для застосування дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності.

### **Передозування.**

#### *Симптоми*

Передозування валсартаном може призвести до вираженої артеріальної гіпотензії, що, у свою чергу, може призвести до пригнічення свідомості, циркуляторного колапсу (судинної недостатності) та/або шоку (коми). Крім того, через передозування гідрохлоротіазиду можуть виникати такі ознаки та симптоми: нудота, сонливість, гіповолемія та електролітні порушення, пов'язані із серцевими аритміями та м'язовими спазмами.

Найхарактернішими ознаками передозування також є тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень

азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

### *Лікування*

У всіх випадках передозування потрібно вжити загальних підтримувальних заходів, зокрема проводити моніторинг стану пацієнта та заходи для стабілізації серцево-судинної функції. Терапевтичні заходи залежать від того, як давно була прийнята велика доза препарату, а також від тяжкості симптомів, при цьому першочерговим завданням є нормалізація гемоциркуляції.

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

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

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

### ***Побічні реакції.***

Небажані реакції, про які найчастіше повідомлялося у процесі клінічних досліджень застосування валсартану з гідрохлоротіазидом порівняно з плацебо та в постмаркетинговий період, наведено нижче за системами органів.

Частоту небажаних побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто (1/10), часто (1/100, < 1/10), нечасто (1/1000, < 1/100), рідко (1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна оцінити на основі доступних даних). У межах кожної групи за частотою небажані реакції наведені у порядку зменшення тяжкості.

#### *Небажані реакції валсартану/гідрохлоротіазиду*

*Інфекції та інвазії:* нечасто – вірусні інфекції, гарячка.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* нечасто – дегідратація; частота невідома – гіпокаліємія, гіпонатріємія.

*З боку нервової системи:* часто – головний біль, втома, запаморочення; нечасто – астенія, запаморочення, безсоння, тривога, парестезія; рідко – депресія; частота невідома – синкопе.

*З боку органів зору:* нечасто – нечіткість зору; рідко – кон'юнктивіт.

*З боку органів слуху та лабіринту:* нечасто – середній отит, дзвін у вухах.

*З боку серця:* нечасто – відчуття серцебиття, тахікардія.

*З боку судин:* нечасто – набряки, артеріальна гіпотензія, гіпергідроз.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* часто – кашель, риніт, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів; нечасто – бронхіт, задишка, синусит, фаринголарингеальний біль, сухість у роті; дуже рідко – епістаксис; частота невідома – некардіогенний набряк легенів.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея; нечасто – біль у животі, порушення травлення, нудота, гастроентерит.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – біль у спині, артралгія; нечасто – біль у кінцівках, біль у грудях, біль у шиї, артрит, розтягнення і деформації, судоми м'язів, міалгія.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* нечасто – часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів; дуже рідко – порушення функції нирок.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* часто – еректильна дисфункція.

*Загальні порушення:* нечасто – підвищена втомлюваність.

*Дослідження:* частота невідома – підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, підвищення рівня білірубіну та креатиніну в плазмі крові, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини в крові, нейтропенія.

Зниження рівня калію в сироватці крові більше ніж на 20 % спостерігалось у 3,7 % пацієнтів, які отримували комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, та у 3,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення вмісту креатиніну та азоту сечовини в крові спостерігалось відповідно у 1,9 % та 14,7 % пацієнтів, які приймали комбінацію валсартан/гідрохлоротіазид, і у 0,4 % та 6,3 % відповідно пацієнтів, які отримували плацебо в контрольованих клінічних дослідженнях.

Під час клінічних досліджень у пацієнтів з гіпертензією спостерігались нижченаведені явища незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із досліджуваним лікарським засобом: гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, розтягнення м'язів, закладеність носа, назофарингіт, біль у шиї, периферичний набряк, закладеність пазух.

Нижчеописані реакції були пов'язані з монотерапією валсартаном, але не спостерігалися при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид.

У рідкісних випадках терапія валсартаном може бути пов'язана зі зниженням рівня гемоглобіну та гематокриту. У контрольованих клінічних дослідженнях про значне (> 20 %) зниження гематокриту та рівня гемоглобіну спостерігалось відповідно у 0,8 % та 0,4 % пацієнтів. У 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось зниження гематокриту або рівня гемоглобіну.

Нейтропенія спостерігалась у 1,9 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях значне підвищення рівня креатиніну, калію та загального білірубіну в сироватці крові спостерігалось відповідно у 0,8 %, 4,4 % та 6 % пацієнтів, які отримували валсартан, та у 1,6 %, 6,4 % та 12,9 % пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів, які отримували валсартан, нечасто спостерігалось підвищення показників функції

печінки.

Немає необхідності проводити спеціальний моніторинг лабораторних показників у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, які отримують терапію валсартаном.

Нижченаведені реакції спостерігалися під час клінічних випробувань у хворих на гіпертонічну хворобу: абдомінальний біль у верхній частині живота, занепокоєння, артрит, біль у спині, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, запаморочення, диспепсія, задишка, сухість у роті, носові кровотечі, імпотенція, гастроентерит, головний біль, підвищене потовиділення, гіпестезія, грип, безсоння, розтягнення зв'язок, судоми м'язів, розтягнення м'язів, нудота, закладеність носа, застійні явища у навколоносових пазухах, біль у шиї, набряк, периферичний набряк, середній отит, біль у кінцівках, прискорене серцебиття, фаринголарингеальний біль, полакіурія, підвищення температури, назофарингіт, синусит, сонливість, тахікардія, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів, вертиго, вірусні інфекції, порушення зору. Невідомо, чи мали ці ефекти причинний зв'язок із терапією.

У постмаркетинговий період були повідомлення про синкопе і про дуже рідкісні випадки ангіоневротичного набряку, висипу, втрату свідомості та про інші реакції гіперчутливості, такі як сироваткова недостатність та васкуліт, а також про випадки дисфункції нирок. Повідомлялося про бульозний дерматит, частота виникнення якого невідома.

### *Додаткова інформація щодо окремих компонентів*

Небажані реакції, що виникали при застосуванні валсартану та гідрохлоротіазиду окремо, можуть бути потенційними небажаними ефектами також і при застосуванні комбінації валсартан/гідрохлоротіазид, навіть якщо вони не спостерігалися у клінічних випробуваннях або протягом постмаркетингового періоду.

### *Небажані реакції при застосуванні валсартану*

*З боку крові та лімфатичної системи:* частота невідома – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи:* частота невідома – інші реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи сироваткову хворобу.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* частота невідома – підвищення рівня калію в плазмі, гіпонатріємія.

*З боку органів слуху та лабіринту:* нечасто – вестибулярне запаморочення (вертиго).

*З боку судин:* частота невідома – васкуліт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нечасто – біль у животі, гастроентерит.

*З боку гепатобіліарної системи:* частота невідома – підвищення показників функції печінки.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* частота невідома – набряк, ангіоневротичний набряк, висип, свербіж, бульозний дерматит.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* частота невідома – ниркова недостатність,

гостра ниркова недостатність.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* часто – артралгія.

*З боку нервової системи:* нечасто – астенія, безсоння, запаморочення; рідко – невралгія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – зниження лібідо.

*З боку серця:* дуже рідко – серцева аритмія.

Є повідомлення про один випадок ангіоневротичного набряку.

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

#### Небажані реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду

Гідрохлоротіазид широко застосовують протягом багатьох років, часто у вищих дозах, порівняно з тими, які містяться у лікарському засобі КОРСАР® Н ДУО. Нижчезазначені небажані реакції були зареєстровані у пацієнтів, які отримували тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, як монотерапію.

*З боку метаболізму та обміну речовин:* дуже часто – при застосуванні високих доз – збільшення рівня ліпідів крові, гіпокаліємія; часто – гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія; рідко – гіперкальціємія, гіперглікемія, глюкозурія та погіршення метаболізму у хворих на цукровий діабет; дуже рідко – гіпохлоремічний алкалоз.

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – тромбоцитопенія, іноді з пурпурою; дуже рідко – агранулоцитоз, лейкопенія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку; частота невідома – апластична анемія.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – реакції гіперчутливості.

*З боку психіки:* рідко – депресія, порушення сну.

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

*З боку органів зору:* рідко – нечіткість зору у перші кілька тижнів після початку лікування; частота невідома – хоріоїдальний випіт, гостра міопія та гостра закритокутова глаукома.

*З боку серця:* рідко – аритмія.

*З боку судин:* часто – постуральна гіпотензія, яка може посилюватись при застосуванні алкоголю, анестетиків, седативних препаратів.

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже рідко – дихальна недостатність, включаючи пневмонію та набряк легенів; гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – втрата апетиту, легка нудота і блювання;

рідко – запор, відчуття шлунково-кишкового дискомфорту, діарея; дуже рідко – панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – внутрішньопечінковий холестаза або жовтяниця.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – кропив'янка та інші види висипу; рідко – фотосенсибілізація; дуже рідко – некротичний васкуліт та токсичний епідермальний некроліз, шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація червоного вовчака шкіри; частота невідома – мультиформна еритема.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* часто – імпотенція.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* частота невідома – гостра ниркова недостатність, ниркові розлади.

*Загальні порушення:* частота невідома – підвищення температури, втома.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* частота невідома – м'язові спазми.

*Новоутворення:* частота невідома – НМРШ (базальноклітинний та плоскоклітинний рак).

### **Термін придатності.**

2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

*Для дозувань 80 мг/12,5 мг, 160 мг/12,5 мг та 160 мг/25 мг:* по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 10 таблеток у блістері, по 9 блістерів разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 30 таблеток у банці, по 1 банці разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

*Для дозувань 320 мг/12,5 мг та 320 мг/25 мг:* по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

Або по 30 таблеток у банці, по 1 банці разом з інструкцією для медичного застосування у пачці з картону.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» *(відповідальний за виробництво та контроль/випробування серії, включаючи випуск серії).*

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

Україна, 93400, Луганська обл., м. Северодонецьк, вул. Промислова, буд. 24-в.

**Заявник.**

АТ «Фармак».

**Місцезнаходження заявника.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).