

## **Склад**

*діючі речовини:* valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:

160 мг валсартану; 6,935 мг амлодипіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодипіну; 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

або 160 мг валсартану; 13,87 мг амлодипіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну; 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*плівкове покриття:*

гіпромелоза, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь.

## **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 впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодипін та гідрохлоротіазид.

Код АТХ C09D X01.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

До складу лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо входять три антигіпертензивні засоби з доповнюючими один одного механізмами для контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: *амлодипін* належить до класу антагоністів кальцію, *валсартан* – до класу антагоністів ангіотензину II, а *гідрохлоротіазид* – до класу тiazидних діуретиків. Комбінація цих трьох компонентів

характеризується взаємодоповнюючою антигіпертензивною дією.

### Амлодипін

Амлодипін, що входить до складу лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо, інгібує трансмембранний вхід іонів кальцію у м'язи серця та гладкі м'язи судин. Антигіпертензивна дія амлодипіну здійснюється шляхом прямої релаксуючої дії на гладкі м'язи судин, спричиняючи зниження резистентності периферичних судин та артеріального тиску.

Амлодипін у терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи та стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується вираженими змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Концентрація в плазмі крові співвідноситься з ефектом як у молодих пацієнтів, так і у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і нормальною функцією нирок амлодипін у терапевтичних дозах призводить до зниження резистентності ниркових судин і підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективного ниркового плазматому без зміни фільтраційної фракції або протеїнурії.

### Валсартан

Валсартан є активним при пероральному застосуванні, потужним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Валсартан діє селективно на підтип AT<sub>1</sub>-рецепторів, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II.

Прийом валсартану пацієнтами з артеріальною гіпертензією сприяє зниженню артеріального тиску без впливу на швидкість пульсу.

У більшості пацієнтів після перорального застосування одноразової дози початок гіпотензивного ефекту настає протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску досягається протягом 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект триває протягом 24 годин після застосування препарату. При повторному застосуванні максимальне зниження артеріального тиску (при всіх режимах дозування) досягається зазвичай протягом 2–4 тижнів.

### Гідрохлоротіазид

Місцем дії тіазидних діуретиків є переважно дистальні звивисті каналці нирок. Підтверджено, що у кірковому шарі нирок існують високоспоріднені рецептори, які є основним центром зв'язування для тіазидних діуретиків та інгібіції

транспортування NaCl у дистальні звивисті каналці. Механізм дії тіазидів полягає в інгібіції переносників  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , можливо, шляхом конкуренції за центри  $\text{Cl}^-$ , що, у свою чергу, діє на механізми реабсорбції електролітів: безпосередньо посилює екскрецію натрію і хлору до приблизно еквівалентного ступеня і опосередковано, завдяки сечогінному ефекту, знижує об'єм плазми з подальшим підвищенням активності реніну у плазмі крові, секреції альдостерону та виведенням калію із сечею, а також зниженням рівня калію у сироватці крові.

### Немеланомний рак шкіри

Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між експозицією гідрохлоротіазиду та розвитком немеланомного раку шкіри (НМРШ). Одне дослідження включало 71533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) (з них 1430833 чоловік з контрольної групи) і 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК) (з них 172462 чоловіка з контрольної групи). Застосування високих доз гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 1,29 (95 % довірчий інтервал (CI): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % CI: 3,68–4,31) для ПКК. Кумулятивна залежність доза-відповідь спостерігалася як при БКК, так і при ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи (ПКК) порівнювали з 63067 пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивна залежність «доза-відповідь» була продемонстрована зі скоригованим OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6) зі збільшенням до OR 3,9 (3,0–4,9) для високої дози (~ 25000 мг) і OR 7,7 (5,7–10,5) для найвищої дози (~ 100000 мг).

*Фармакокінетика.*

### Лінійність

Амлодипін, валсартан і гідрохлоротіазид демонструють лінійну фармакокінетику.

### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

Після перорального застосування комбінації амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду їх максимальні концентрації у плазмі крові досягалися протягом 6–8 годин, 3 годин і 2 годин відповідно. Швидкість та об'єм абсорбції амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду при застосуванні їх комбінації аналогічні показникам, що спостерігалися при їх застосуванні як окремих препаратів.

### Амлодипін

## Абсорбція

Після перорального застосування у терапевтичних дозах окремо амлодипіну максимальна концентрація в плазмі крові ( $C_{\max}$ ) досягається через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

## Розподіл

Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Приблизно 97,5 % препарату, що знаходиться у циркулюючій крові, зв'язується з білками плазми крові.

## Біотрансформація

Амлодипін активно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

## Виведення

Амлодипін виводиться з плазми крові двома етапами, кінцевий період напіввиведення становить приблизно 30–50 годин. Рівні рівноважного стану в плазмі крові досягаються після постійного застосування протягом 7–8 днів. 10 % вихідного амлодипіну і 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

## Валсартан

### Абсорбція

Після перорального застосування окремо валсартану його максимальні концентрації досягаються через 2–4 години. Середня абсолютна біодоступність становить 23 %. Вживання їжі знижує площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) валсартану приблизно на 40 %, а  $C_{\max}$  – приблизно на 50 %, хоча приблизно через 8 годин після застосування концентрація валсартану є подібною у групах прийому препарату натще і після вживання їжі. Однак таке зменшення AUC не супроводжується клінічно значущим зниженням терапевтичного ефекту, тому валсартан можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

### Розподіл

Об'єм розподілу валсартану у рівноважному стані після внутрішньовенного введення становить приблизно 17 літрів, це вказує на те, що він не розподіляється екстенсивно у тканинах. Валсартан активно зв'язується з білками сироватки крові (94–97 %), головним чином з альбумінами.

## Біотрансформація

Валсартан не трансформується значною мірою, оскільки лише приблизно 20 % дози виводиться у вигляді метаболітів. Гідроксиметаболіт було ідентифіковано в плазмі крові у низьких концентраціях (менше 10 % від AUC валсартану). Цей метаболіт фармакологічно неактивний.

## Виведення

Валсартан виводиться переважно з калом (приблизно 83 % дози) і сечею (приблизно 13 % дози), головним чином у вигляді незміненого препарату. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс валсартану становить приблизно 2 л/годину, а нирковий кліренс – 0,62 л/годину (приблизно 30 % від загального кліренсу). Період напіввиведення валсартану – 6 годин.

## Гідрохлоротіазид

### Абсорбція

Абсорбція гідрохлоротіазиду після перорального застосування відбувається швидко ( $T_{max}$  – приблизно 2 години). Підвищення середнього AUC є лінійним і пропорційним дозі при застосуванні у терапевтичному діапазоні доз. Не спостерігається змін кінетики гідрохлоротіазиду при повторному застосуванні, а кумуляція була мінімальною при прийомі 1 раз на добу. При одночасному прийомі з їжею відмічалось як підвищення, так і зниження системної доступності гідрохлоротіазиду порівняно з прийомом натще. Вираженість цих ефектів незначна і має невелику клінічну значущість. Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду становить 60–80 % після перорального застосування.

### Розподіл

Видимий об'єм розподілу становить 4–8 л/кг. Гідрохлоротіазид у циркулюючій крові зв'язується з білками плазми крові (40–70 %), головним чином з альбумінами. Гідрохлоротіазид також накопичується в еритроцитах у кількості, що в 1,8 раза перевищує таку у плазмі крові.

## Біотрансформація

Гідрохлоротіазид виводиться у незміненому вигляді.

### Виведення.

Більше 95 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді із сечею. Нирковий кліренс складається з пасивної фільтрації й активної секреції у ниркових канальцях. Період напіввиведення – 6–15 годин.

## Окремі групи пацієнтів

### *Діти (віком до 18 років)*

Немає даних щодо фармакокінетики у дітей.

### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Час до досягнення  $C_{\max}$  амлодипіну подібний у молодих та літніх пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, спричиняючи підвищення AUC та періоду напіввиведення. Середній системний показник AUC валсартану вищий на 70 % у пацієнтів літнього віку, ніж у молодших пацієнтів, тому дозу таким пацієнтам підвищують з обережністю.

Системна експозиція валсартану дещо вища у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, але це не має клінічної значущості.

Обмежені дані вказують на те, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижений як у здорових добровольців літнього віку, так і у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією порівняно з молодшими здоровими добровольцями.

Оскільки три компоненти препарату однаково добре переносяться молодими пацієнтами та пацієнтами літнього віку, пацієнтам літнього віку рекомендовано звичайний режим дозування.

### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок суттєво не впливає на фармакокінетику амлодипіну. Як і очікувалося, для препарату, нирковий кліренс якого становить лише 30 % від загального плазмового кліренсу, не спостерігалось взаємозв'язку між функцією нирок і системною експозицією валсартану. Тому пацієнти з порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня можуть застосовувати препарат у звичайній початковій дозі.

### *Порушення функції печінки*

Існують дуже обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушеннями функції печінки. У пацієнтів із порушеннями функції печінки кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення показника AUC приблизно на 40–60 %. У середньому в пацієнтів із хронічними захворюваннями легкого та помірного ступеня AUC валсартану у 2 рази вища, ніж у дорослих добровольців (згруповано за віком, статтю і масою тіла). З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із захворюваннями печінки.

Комбінація валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид не тестувалася щодо генотоксичності та канцерогенності, оскільки не спостерігалось ознак взаємодії між цими препаратами, що представлені на ринку протягом тривалого часу. Однак валсартан, амлодипін і гідрохлоротіазид протестовані індивідуально стосовно генотоксичності та канцерогенності; були отримані негативні результати.

## **Показання**

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим.

## **Протипоказання**

- Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини препарату;
- вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- печінкова недостатність, біліарний цироз або холестааз;
- тяжкі порушення функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), анурія, а також перебування на діалізі;
- супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном у разі цукрового діабету або при порушенні функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія;
- тяжка гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Дослідження взаємодії комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид з іншими лікарськими засобами не проводилися. Нижче представлена лише інформація про взаємодію з іншими лікарськими засобами, що відома для кожної окремої діючої речовини.

Однак важливо враховувати, що лікарський засіб Корсар® Тріо може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів.

#### Одночасне застосування не рекомендоване

##### Валсартан та гідрохлоротіазид

###### *Літій*

Про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичність повідомлялося протягом одночасного застосування літію з інгібіторами АПФ, антагоністами рецепторів ангіотензину II, у тому числі з валсартаном або з тіазидами, такими як гідрохлоротіазид.

Оскільки нирковий кліренс літію знижується тіазидами, ризик токсичності літію, імовірно, може збільшуватися із застосуванням лікарського засобу Корсар® Тріо. У зв'язку з цим рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові під час сумісного застосування препаратів.

##### Валсартан

*Калійзберігаючі діуретики, добавки калію, замінники солі, які містять калій, та інші засоби, що можуть підвищувати рівень калію*

Якщо необхідне застосування лікарського засобу, що впливає на рівень калію, у комбінації з валсартаном, рекомендовано часто перевіряти рівень калію у плазмі крові.

##### Амлодипін

###### *Грейпфрут або грейпфрутовий сік*

Застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендоване, оскільки у деяких пацієнтів може призводити до збільшення ефекту зниження артеріального тиску.

#### Одночасне застосування потребує обережності

##### Амлодипін

###### *Інгібітори СYP3A4 (такі як кетоконазол, ітраконазол, ритонавір)*

Дослідження за участю пацієнтів літнього віку продемонстрували, що дилтіазем інгібує метаболізм амлодипіну, можливо, за участю СYP3A4 (концентрація у плазмі крові зростає приблизно на 50 % та ефект амлодипіну посилюється). Не можна виключити вірогідності того, що більш потужні інгібітори СYP3A4 (такі як



кетоназол, ітраконазол, ритонавір) можуть підвищувати концентрацію амлодипіну в плазмі крові більш виражено, ніж дилтіазем.

Одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічні прояви цих фармакокінетичних змін можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.

*Індуктори CYP3A4 (протисудомні препарати, такі як карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, фосфенітоїн, примідон), рифампіцин, звіробій звичайний*

Немає даних про вплив індукторів CYP3A4 на амлодипін. Одночасне застосування індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою) може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові. Показано проводити клінічний моніторинг із можливим коригуванням дози амлодипіну протягом лікування індуктором і після його відміни.

Амлодипін слід застосовувати з обережністю разом з індукторами CYP3A4.

*Симвастатин*

Застосування багаторазових доз 10 мг амлодипіну з 80 мг симвастатину призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням одного симвастатину. Рекомендовано знижувати добову дозу симвастатину до 20 мг пацієнтам, які застосовують амлодипін.

*Дантролен (інфузії)*

У тварин спостерігалися летальні випадки внаслідок вентрикулярних фібриляцій та кардіоваскулярних колапсів у зв'язку з гіперкаліємією після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик гіперкаліємії рекомендується уникати супутнього застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, чутливим до злоякісної гіпертермії, та при лікуванні злоякісних гіпертермій.

*Валсартан та гідрохлоротіазид*

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (> 3 г/добу) і неселективні НПЗП*

НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект як антагоністів ангіотензину II, так і гідрохлоротіазиду при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування лікарського засобу Корсар® Тріо з НПЗП може призводити до порушення функції нирок та підвищення рівня калію в сироватці крові. Тому рекомендовано проводити моніторинг функції нирок на початку лікування, а також відповідну гідратацію пацієнта.

*Інгібітори переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір)*

Результати досліджень *in vitro* з тканиною печінки людини показали, що валсартан є субстратом печінкового переносника накопичення OATP1B1 та печінкового ефлюксного переносника MRP2. Супутнє застосування інгібіторів переносника накопичення (рифампіцин, циклоспорин) або ефлюксного переносника (ритонавір) може збільшувати системну експозицію валсартану.

Гідрохлоротіазид

*Алкоголь, барбітурати або наркотичні препарати*

Одночасне введення тіазидних діуретиків з речовинами, які також мають ефект зниження артеріального тиску (наприклад з такими, що знижують симпатичну активність центральної нервової системи або пряму вазодилатацію), може посилити ортостатичну гіпотензію.

*Амантадин*

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

*Антихолінергічні препарати та інші лікарські засоби, що впливають на моторику шлунка*

Біодоступність діуретиків тіазидного типу можуть підвищувати антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден), очевидно, внаслідок зниження шлунково-кишкової рухливості та швидкості випорожнення шлунка.

І навпаки, передбачається, що прокінетичні речовини, такі як цизаприд, можуть знижувати біодоступність діуретиків тіазидного типу.

*Антидіабетичні препарати (наприклад, інсулін і пероральні антидіабетичні засоби)*

Тіазидні діуретики можуть змінювати толерантність до глюкози, через що може виникнути необхідність повторно скоригувати дозу інсуліну та пероральних

гіпоглікемічних засобів.

### *Метформін*

Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик розвитку лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлоротіазиду.

### *β-блокатори та діазоксид*

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

### *Карбамазепін*

У пацієнтів, які отримують гідрохлоротіазид одночасно з карбамазепіном, може розвинутися гіпонатріємія. Тому пацієнтів слід попередити про можливість гіпонатріємічних реакцій, а також спостерігати за їх станом.

### *Циклоспорин*

Одночасне лікування циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії та ускладнення подагричного типу.

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

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивний ефект.

### *Глікозиди наперстянки*

Тіазидіндукована гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть виникати як небажані ефекти, що спричиняють розвиток дигіталісіндукованої серцевої аритмії.

### *Йодовмісні контрастні засоби*

У разі діуретикіндукованої дегідратації існує підвищений ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах препаратів йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію.

### *Іонообмінні смоли*

Поглинання тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, знижується холестираміном або колестиполом. Це може призвести до субтерапевтичних ефектів тiazидних діуретиків. Проте вражаюча доза гідрохлоротіазиду та смоли така, що гідрохлоротіазид застосовується щонайменше за 4 години до або через 4–6 годин після застосування смол, що потенційно мінімізує взаємодію.

*Лікарські засоби, що впливають на рівень калію (калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти), та антиаритмічні засоби*

Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду можуть посилювати калійуретичні діуретики, кортикостероїди, послаблюючі засоби, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G, похідні саліцилової кислоти та антиаритмічні засоби. Якщо такі препарати призначають з комбінацією амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид, рекомендовано проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові.

*Лікарські засоби, що впливають на рівень натрію*

Гіпонатріємічний ефект діуретиків може посилюватися при одночасному застосуванні таких лікарських засобів як антидепресанти, нейролептики, протиепілептичні препарати. Слід з обережністю призначати лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо при тривалому лікуванні вищенаведеними препаратами.

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

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю одночасно з лікарськими засобами, які можуть спричинити двонаправлену тахікардію (*torsades de pointes*), зокрема, з антиаритмічними засобами класу Ia і класу III та деякими нейролептиками.

*Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)*

Може виникнути необхідність у коригуванні дози урикозуричних лікарських засобів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону.

Одночасне застосування тiazидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може підвищувати частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

## *Метилдопа*

Були окремі повідомлення про розвиток гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

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

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, потенціюють дію похідних кураре.

## *Інші антигіпертензивні лікарські засоби*

Тіазидні діуретики потенціюють антигіпертензивну дію інших антигіпертензивних препаратів (наприклад, гуанетидин, метилдопа,  $\beta$ -блокатори, вазодилататори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II та прямі інгібітори реніну).

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

Гідрохлоротіазид може зменшувати реакцію на пресорні аміни, такі як норадреналін.

Клінічне значення цього ефекту є невизначеним і недостатнім для виключення їх застосування.

## *Вітамін D та солі кальцію*

Застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, з вітаміном D або із солями кальцію може потенціювати підвищення рівня кальцію в сироватці крові.

Одночасне застосування тіазидних діуретиків може призвести до гіперкальціємії (наприклад, гіперпаратиреоз, злоякісні новоутворення або вітамін-D-опосередковані стани) у схильних до цього пацієнтів за рахунок збільшення каналцевої реабсорбції кальцію.

## *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) з АРА, інгібіторами АПФ або аліскіреном*

Клінічні дані продемонстрували, що подвійна блокада РААС за допомогою супутнього застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком розвитку побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з монотерапією речовиною, що впливає на РААС.

## **Особливості щодо застосування**

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не досліджувались.

### *Пацієнти з дефіцитом натрію та/або дегідратацією*

Надмірна гіпотензія, включаючи ортостатичну гіпотензію, спостерігалася у 1,7 % пацієнтів, які отримували максимальну дозу комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид (10 мг/320 мг/25 мг), порівняно з 1,8 % пацієнтів, які отримували валсартан/гідрохлоротіазид (320 мг/25 мг), 0,4 % пацієнтів, які отримували амлодипін/валсартан (10 мг/320 мг), та 0,2 % пацієнтів, які отримували гідрохлоротіазид/амлодипін (25 мг/10 мг), у контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з помірною або тяжкою неускладненою гіпертензією.

У пацієнтів із дефіцитом натрію та/або дегідратацією, які отримують діуретики у високих дозах, може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія.

Рекомендовано коригувати такий стан перед застосуванням лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо або уважно спостерігати за пацієнтом на початку лікування.

Якщо при застосуванні лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо виникає виражена артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтальне положення та припідняти нижні кінцівки і, якщо необхідно, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин. Лікування можна продовжувати після стабілізації артеріального тиску.

### *Зміни рівня електролітів сироватки крові*

#### Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид

У контрольованому дослідженні комбінації амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид протидіючий ефект валсартану 320 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг на рівень калію в сироватці крові приблизно врівноважує один одного у багатьох хворих. В інших пацієнтів один з ефектів може бути домінуючим.

Необхідно періодично, з відповідними інтервалами перевіряти рівень електролітів сироватки крові, щоб визначити можливий електролітний дисбаланс.

Періодичне визначення рівня електролітів і калію у сироватці крові слід проводити через відповідні проміжки часу для попередження можливого електролітного дисбалансу, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, лікування іншими препаратами та електролітний

дисбаланс в анамнезі.

### Валсартан

Одночасне застосування з калійвмісними добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або з іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію (наприклад, з гепарином), не рекомендоване. При необхідності слід контролювати рівень калію.

### Гідрохлоротіазид

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії при лікуванні тіазидними діуретиками, у тому числі гідрохлоротіазидом.

Лікування препаратом Корсар<sup>®</sup> Тріо слід починати тільки після корекції гіпокаліємії та будь-якої співіснуючої гіпомагніємії. Тіазидні діуретики можуть призвести до появи гіпокаліємії або загострювати наявну гіпокаліємію, тому їх слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі станами, що включають втрату калію, наприклад солевтратна нефропатія та преренальне (кардіогенне) порушення функції нирок. Якщо гіпокаліємія розвивається під час терапії гідрохлоротіазидом, застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо слід припинити до стабільної корекції калієвого балансу.

Лікування тіазидними діуретиками, включаючи гідрохлоротіазид, пов'язане з розвитком гіпонатріємії і гіпохлоремічного алкалозу або із загостренням існуючої гіпонатріємії. Спостерігається гіпонатріємія, що супроводжується неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія). Лікування гідрохлоротіазидом слід починати лише після корекції існуючої гіпонатріємії. У разі тяжкої або швидкої гіпонатріємії під час лікування Корсар<sup>®</sup> Тріо застосування препарату слід припинити до нормалізації натріємії. Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид, посилюють виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії. При застосуванні тіазидних діуретиків знижується екскреція кальцію, що може призвести до гіперкальціємії.

Всім пацієнтам, які отримують тіазидні діуретики, необхідно проводити періодичний моніторинг рівня електролітів, особливо калію, натрію та магнію.

### *Немеланомний рак шкіри*

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду було виявлено у двох фармакоепідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути механізмом розвитку цієї патології.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід поінформувати про ризик розвитку немеланомного раку шкіри, особливо при тривалому застосуванні, про необхідність регулярно оглядати шкіру та негайно повідомляти лікаря про нові ураження або про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі, зміни уражень шкіри або родимок.

Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід поінформувати про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і УФ-опромінення, а у разі їх впливу – про необхідність адекватного захисту шкірних покривів. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

Пацієнтам, які раніше перенесли немеланомний рак шкіри, також може знадобитися перегляд застосування гідрохлоротіазиду.

### *Гостра респіраторна токсичність*

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (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, застосування гідрохлоротіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не можна призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

### *Порушення функції нирок*

Тіазидні діуретики можуть прискорити азотемію у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

Немає необхідності у коригуванні дози лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня (ШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю, анурією та пацієнтам, які знаходяться на діалізі.

Рекомендовано періодично контролювати рівень калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові у пацієнтів з порушеннями функції нирок при застосуванні лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо.

### *Стеноз ниркової артерії*



Лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо потрібно застосовувати з обережністю для лікування гіпертензії у пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом єдиної нирки, оскільки рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові може збільшуватись.

#### *Трансплантація нирки*

На сьогодні немає інформації щодо безпеки застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

#### *Порушення функції печінки*

Валсартан головним чином виводиться у незміненому вигляді з жовчю. Період напіввиведення амлодипіну подовжується та AUC вище у пацієнтів із порушеннями функції печінки; рекомендації щодо дозувань не встановлені. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня, що не супроводжуються холестаазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг. З цієї причини лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо не показаний для такої групи пацієнтів.

#### *Ангіоневротичний набряк*

Набряк Квінке, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що можуть призвести до обструкції дихальних шляхів, та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика зафіксовано у пацієнтів, які застосовували валсартан. Деякі з цих пацієнтів мали в анамнезі набряк Квінке при прийомі інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо слід негайно припинити при виникненні набряку Квінке; повторне застосування не рекомендоване.

#### *Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій/стан після перенесеного інфаркту міокарда*

Внаслідок пригнічення РААС у пацієнтів із підвищеною чутливістю можуть очікуватися порушення функції нирок. У пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю, у яких функція нирок може залежати від активності РААС, лікування інгібіторами АПФ та антагоністами ангіотензинових рецепторів призводить до олігурії та/або прогресуючої азотемії (рідко) з гострою нирковою недостатністю та/або летальним наслідком. Про подібні результати повідомлялося щодо валсартану. Оцінка хворих із серцевою недостатністю або після перенесеного інфаркту міокарда повинна завжди включати оцінку функції нирок.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну (PRAISE-2) у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічного походження класу III і IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою, незважаючи на незначну різницю у появі чи погіршенні серцевої недостатності порівняно з такою при застосуванні плацебо.

Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та призводити до летального наслідку.

Рекомендовано з обережністю призначати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо у максимальній дозі лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо – 320 мг/10 мг/25 мг, оскільки дані щодо застосування препарату цієї групі пацієнтів обмежені.

#### *Стеноз аортального та мітрального клапанів*

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального та мітрального клапанів невисокого ступеня.

#### *Вагітність*

Лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРАII) не слід починати під час вагітності. Якщо продовження терапії АРАII є необхідним, пацієнтам, які планують вагітність, необхідно перейти на лікування альтернативними антигіпертензивними засобами, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. У разі настання вагітності лікування АРАII потрібно негайно припинити і, якщо необхідно, почати альтернативну терапію.

#### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом не слід лікувати антагоністом ангіотензину II – валсартаном, оскільки у них не активована ренін-ангіотензинова система. Тому лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

#### *Системний червоний вовчак*

Повідомлялось, що тiazидні діуретики, включаючи гідрохлоротiazид, загострюють або активують перебіг системного червоного вовчака.

#### *Інші порушення метаболізму*

Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть змінювати толерантність до глюкози і підвищувати рівень холестерину, тригліцеридів та сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність коригування дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом.

Оскільки лікарський засіб Корсар® Тріо містить гідрохлоротіазид, він протипоказаний при системній гіперурикемії. Гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові внаслідок зниження кліренсу сечової кислоти та може спричиняти загострення гіперурикемії, а також раптову подагру у чутливих пацієнтів.

Тіазиди можуть послаблювати екскрецію кальцію із сечею і спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію.

Лікарський засіб Корсар® Тріо протипоказаний пацієнтам з гіперкальціємією. Його можна застосовувати таким пацієнтам лише після корекції наявної гіперкальціємії. При розвитку гіперкальціємії під час лікування слід припинити застосування лікарського засобу Корсар® Тріо.

Виразена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням тестів щодо функції паращитовидної залози.

#### *Фоточутливість*

Про випадки реакцій фоточутливості повідомлялося при застосуванні тіазидних діуретиків. Якщо реакції фоточутливості виникають протягом прийому лікарського засобу Корсар® Тріо, рекомендовано припинити лікування. Якщо відновлення застосування діуретика вважається необхідним, рекомендовано захищати відкриті ділянки тіла від сонячних променів або штучного ультрафіолетового опромінення.

#### *Міопія та закритокутова глаукома*

Гідрохлоротіазид, сульфонамід були асоційовані з ідіосинкратичною реакцією, що призводила до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гострою закритокутовою глаукомою. Симптоми включали гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах та зазвичай з'являлися в перші години або перший тиждень після початку лікування. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призводити до необоротної втрати зору.

Насамперед необхідно якомога швидше припинити застосування лікарського засобу. У разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, слід розглянути необхідність негайного медикаментозного або хірургічного лікування. Факторами ризику розвитку закритокутової глаукоми можуть бути алергічні реакції на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

### *Загальні*

З обережністю призначають лікарський засіб пацієнтам, у яких спостерігалася гіперчутливість до інших антагоністів рецепторів ангіотензину II. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш ймовірне у пацієнтів з алергією та астмою.

### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати Корсар<sup>®</sup> Тріо пацієнтам літнього віку, особливо його максимальні дози (320 мг/10 мг/25 мг), оскільки дані щодо застосування лікарського засобу пацієнтам цієї групи обмежені.

### *Подвійна блокада РААС*

Подвійна блокада РААС за рахунок комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену пов'язана з більш високою частотою виникнення небажаних побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

Тому не рекомендується використовувати подвійну блокаду РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, АРА або аліскірену.

Якщо терапія за допомогою подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, вона повинна проходити лише під ретельним наглядом лікаря з постійним моніторингом артеріального тиску, функції нирок та рівня електролітів. Інгібітори АПФ та АРА не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність.

#### *Амлодипін*

Дослідження щодо безпеки застосування амлодипіну під час вагітності не проводились. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при застосуванні високих доз амлодипіну. Застосування під час

вагітності рекомендовано, тільки якщо відсутній більш безпечний альтернативний лікарський засіб та якщо захворювання несе більший ризик для вагітної та плода.

### *Валсартан*

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування валсартаном підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

### *Гідрохлоротіазид*

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату у період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія, а також може асоціюватися з іншими побічними реакціями, що спостерігаються у дорослих.

### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Немає досвіду застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо вагітним жінкам. Наявні дані щодо компонентів препарату дають можливість стверджувати, що застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо у період вагітності протипоказано.

### Період годування груддю.

Амлодипін виводиться у грудне молоко. Частка материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з межквартильним діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовля невідомий. Інформація щодо застосування валсартану під час годування груддю відсутня. Гідрохлоротіазид виявляється у грудному молоці у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, що викликають сильний діурез, можуть перешкоджати виробленню грудного молока.

Застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо протипоказано у період годування груддю.

### Фертильність

Клінічних досліджень, пов'язаних із застосуванням комбінації амлодипін/валсартан/ гідрохлоротіазид, щодо фертильності немає.

### *Валсартан*

Валсартан не мав жодного шкідливого впливу на репродуктивну функцію самців або самок щурів при пероральних дозах до 200 мг/кг/добу. Ця доза у 6 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, розраховану в міліграмах на квадратний метр (розрахунки передбачають пероральну дозу 320 мг/добу для пацієнта з масою тіла 60 кг).

### *Амлодипін*

У деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів, були зареєстровані оборотні біохімічні зміни головок сперматозоїдів. Клінічні дані є недостатніми щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність. В одному дослідженні на щурах було виявлено несприятливий вплив на чоловічу фертильність.

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

У пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо, може виникати запаморочення або відчуття слабкості після прийому препарату, тому вони повинні враховувати це під час керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Амлодипін може слабко або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Якщо пацієнти під час застосування амлодипіну відчують запаморочення, головний біль, втому або нудоту, їх реакція може порушуватися.

## **Спосіб застосування та дози**

### *Спосіб застосування*

Лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці.

### *Дозування*

Рекомендована доза лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо – 1 таблетка на добу, бажано вранці.

Перед переходом на застосування лікарського засобу Корсар® Тріо стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза лікарського засобу Корсар® Тріо повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовуються на момент зміни препарату.

Максимальна рекомендована доза лікарського засобу Корсар® Тріо – 320 мг/10 мг/25 мг.

### Окремі групи пацієнтів

#### *Порушення функції нирок*

Оскільки до складу препарату входить гідрохлоротіазид, лікарський засіб Корсар® Тріо протипоказаний пацієнтам з анурією та тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам із порушеннями функції нирок від легкого до помірного ступеня.

#### *Порушення функції печінки*

Оскільки до складу препарату входить валсартан, лікарський засіб Корсар® Тріо протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня, що не супроводжуються холестазом, максимальна рекомендована доза валсартану становить 80 мг, тому лікарський засіб Корсар® Тріо не показаний для цієї групи пацієнтів. Пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня рекомендації щодо дозування амлодипіну не встановлені.

При застосуванні пацієнтам із печінковою недостатністю лікарського засобу Корсар® Тріо слід застосовувати найнижчу дозу одного з компонентів препарату – амлодипіну.

#### *Серцева недостатність та захворювання коронарних артерій*

Досвід застосування лікарського засобу Корсар® Тріо, особливо у максимальних дозах, пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій обмежений. Рекомендовано з обережністю застосовувати препарат пацієнтам із серцевою недостатністю та захворюваннями коронарних артерій, особливо максимальну дозу лікарського засобу Корсар® Тріо – 320 мг/10 мг/25 мг.

#### *Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)*

Рекомендовано з обережністю, зокрема часто контролюючи артеріальний тиск, призначати препарат пацієнтам літнього віку, особливо у максимальних дозах (320 мг/10 мг/25 мг), оскільки дані щодо застосування препарату цієї групи пацієнтів обмежені.

При застосуванні пацієнтам літнього віку лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо слід застосовувати найнижчу дозу одного з компонентів лікарського засобу – амлодипіну.

*Діти.*

Лікарський засіб Корсар<sup>®</sup> Тріо не застосовують дітям віком до 18 років у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності його застосування.

## **Передозування**

### Симптоми

Немає даних щодо передозування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо. Основний симптом передозування – можлива виражена артеріальна гіпотензія із запамороченням. Передозування амлодипіну може призводити до вираженої вазодилатації периферичних судин і, можливо, рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражену і потенційно пролонговану системну гіпотензію, включаючи шок із летальним наслідком. Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів, як наслідок передозування амлодипіну, який може розвиватись відтерміновано (через 24–48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Провокуючими факторами можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

### Лікування

#### *Амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид*

Клінічно виражена артеріальна гіпотензія при передозуванні лікарським засобом Корсар<sup>®</sup> Тріо потребує активної підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функції серця і дихальної системи, утримання нижніх кінцівок у припіднятому положенні, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Судинозвужувальні препарати можуть бути доречними для відновлення тону судин і артеріального тиску при умові, що немає протипоказань для їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для реверсії ефектів блокади кальцієвих каналів.



## *Амлодипін*

Якщо після прийому препарату минуло небагато часу, слід розглянути питання про індукцію блювання або промивання шлунка. При застосуванні активованого вугілля відразу або через 2 години після прийому амлодипіну абсорбція останнього виражено знижувалась.

Малоймовірно, що амлодипін виводиться при гемодіалізі.

## *Валсартан*

Малоймовірно, що валсартан виводиться при гемодіалізі.

## *Гідрохлоротіазид*

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується дефіцитом електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією) і гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до спазмів м'язів та/або загострення аритмії, пов'язаної з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів.

Рівень, до якого гідрохлоротіазид виводиться при проведенні гемодіалізу, не встановлений.

## **Побічні ефекти**

Профіль безпеки застосування комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид, представлений нижче, базується на клінічних дослідженнях препарату та відомому профілю безпеки окремих його компонентів: амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду.

### Резюме профілю безпеки

Безпека застосування комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид оцінювалась за максимальною дозою 320 мг/10 мг/25 мг в контрольованому короткостроковому (8 тижнів) клінічному дослідженні за участю 2271 пацієнта, 582 з яких отримали валсартан у поєднанні з амлодипіном та гідрохлоротіазидом. Побічні реакції, як правило, були легкими та минулими і лише рідко вимагали припинення терапії. У цьому активному контрольованому клінічному дослідженні найбільш поширеними причинами припинення терапії із застосуванням комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид були запаморочення та гіпотензія (0,7 %).

У 8-тижневому контрольованому клінічному дослідженні не спостерігали жодних суттєвих нових або неочікуваних побічних ефектів при застосуванні потрійної терапії у порівнянні з відомими ефектами монотерапії або подвійної терапії компонентами препарату.

У 8-тижневому контрольованому клінічному дослідженні зміни лабораторних показників, що спостерігалися при застосуванні комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид, були незначними і відповідали фармакологічному механізму дії монотерапевтичних засобів. Наявність валсартану в потрійній комбінації послаблює гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду.

Під час застосування лікарського засобу Корсар<sup>®</sup> Тріо (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) та амлодипіну, валсартану та гідрохлоротіазиду у монотерапії можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути визначена згідно з наявною інформацією).

*З боку крові та лімфатичної системи:* агранулоцитоз, недостатність кісткового мозку (дуже рідко – гідрохлоротіазид), зниження рівня гемоглобіну та гематокриту (частота невідома – валсартан), гемолітична анемія (дуже рідко – гідрохлоротіазид), лейкопенія (дуже рідко – амлодипін, гідрохлоротіазид), нейтропенія (частота невідома – валсартан), тромбоцитопенія, іноді з пурпурою (дуже рідко – амлодипін, частота невідома – валсартан, рідко – гідрохлоротіазид), апластична анемія (частота невідома – гідрохлоротіазид).

*З боку імунної системи:* гіперчутливість (дуже рідко – амлодипін, гідрохлоротіазид, частота невідома – валсартан).

*Порушення метаболізму та обміну речовин:* анорексія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), гіперкальціємія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, рідко – гідрохлоротіазид), гіперглікемія (дуже рідко – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), гіперліпідемія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), гіперурикемія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, часто – гідрохлоротіазид), гіперхлоремічний алкалоз (дуже рідко – гідрохлоротіазид), гіпокаліємія (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, дуже часто – гідрохлоротіазид), гіпомагніємія (часто – гідрохлоротіазид), гіпонатріємія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, часто – гідрохлоротіазид), погіршення метаболічних ознак діабету (рідко – гідрохлоротіазид).

*З боку психіки:* депресія (нечасто – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), безсоння/ порушення сну (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), зміни настрою (нечасто – амлодипін), зниковілість (рідко –

амлодипін).

*З боку нервової системи:* порушення координації (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), запаморочення (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), запаморочення постуральне, запаморочення при напруженні (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), дисгевзія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), екстрапірамідний синдром (частота невідома – амлодипін), головний біль (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), гіпертензія (дуже рідко – амлодипін), летаргія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), парестезія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), периферична нейропатія, нейропатія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, дуже рідко – амлодипін), сонливість (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, часто – амлодипін), синкопе (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), тремор (нечасто – амлодипін), гіпестезія (нечасто – амлодипін).

*З боку органів зору:* гостра закритокутова глаукома (частота невідома – гідрохлоротіазид), порушення зору (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), розлади зору (нечасто – амлодипін), хоріоїдальний випіт (частота невідома – гідрохлоротіазид).

*З боку органів слуху та лабіринту:* дзвін у вухах (нечасто – амлодипін), вертиго (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, валсартан).

*З боку серця:* пальпітація (часто – амлодипін), тахікардія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь) (дуже рідко – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), інфаркт міокарда (дуже рідко – амлодипін).

*З боку судин:* припливи крові (часто – амлодипін), гіпотензія (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, нечасто – амлодипін), ортостатична гіпотензія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, часто – гідрохлоротіазид), флебіт, тромбофлебіт (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), васкуліт (дуже рідко – амлодипін, частота невідома – валсартан).

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:* кашель (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, валсартан, дуже рідко – амлодипін), диспное (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), респіраторний дистрес, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (дуже рідко – гідрохлоротіазид), набряк легень, пневмоніт (дуже рідко – гідрохлоротіазид), риніт (нечасто – амлодипін), подразнення горла (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* абдомінальний дискомфорт, біль у верхній частині живота (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, валсартан, часто – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), неприємний запах при диханні (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), зміна частоти дефекації (нечасто – амлодипін), запор (рідко – гідрохлоротіазид),

зниження апетиту (часто – гідрохлоротіазид), діарея (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), сухість у роті (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), диспепсія (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, нечасто – амлодипін), гастрит (дуже рідко – амлодипін), гіперплазія ясен (дуже рідко – амлодипін), нудота (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, часто – амлодипін, гідрохлоротіазид), панкреатит (дуже рідко – амлодипін, гідрохлоротіазид), блювання (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, часто – гідрохлоротіазид).

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня ферментів печінки, включаючи підвищення рівня білірубіну у сироватці крові (дуже рідко\* – амлодипін, частота невідома – валсартан), гепатит (дуже рідко – амлодипін), внутрішньопечінковий холестаза, жовтяниця (дуже рідко – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алопеція (нечасто – амлодипін), ангіоневротичний набряк (дуже рідко – амлодипін, частота невідома – валсартан), бульозний дерматит (частота невідома – валсартан), шкірні реакції, подібні до червоного вовчака, реактивація шкірної форми червоного вовчака (дуже рідко – гідрохлоротіазид), мультиформна еритема (дуже рідко – амлодипін, частота невідома – гідрохлоротіазид), екзантема (нечасто – амлодипін), гіпергідроз (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), реакції фоточутливості (дуже рідко – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), свербіж (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, частота невідома – валсартан), пурпура (нечасто – амлодипін, рідко – гідрохлоротіазид), висипання (нечасто – амлодипін, частота невідома – валсартан, часто – гідрохлоротіазид), зміна кольору шкіри (нечасто – амлодипін), кропив'янка та інші форми висипу (дуже рідко – амлодипін, часто – гідрохлоротіазид), некротизуючий васкуліт та токсичний епідермальний некроліз (частота невідома – амлодипін, дуже рідко – гідрохлоротіазид), ексfolіативний дерматит (дуже рідко – амлодипін), синдром Стівенса-Джонсона (дуже рідко – амлодипін), набряк Квінке (дуже рідко – амлодипін).

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* артралгія (нечасто – амлодипін), біль у спині (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), набряк суглобів (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), спазми м'язів (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, частота невідома – гідрохлоротіазид), м'язова слабкість (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), міалгія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, частота невідома – валсартан), біль у кінцівках (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), набряк щиколотки (часто – амлодипін).

*З боку нирок і сечовидільної системи:* підвищення рівня креатиніну у сироватці крові (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, частота невідома – валсартан), порушення сечовипускання (нечасто – амлодипін), ніктурія (нечасто – амлодипін), поллакіурія (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, нечасто – амлодипін), ренальна дисфункція

(частота невідома – гідрохлоротіазид), гостра ниркова недостатність (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, частота невідома – гідрохлоротіазид), ниркова недостатність і порушення функції нирок (частота невідома – валсартан, рідко – гідрохлоротіазид).

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, часто – гідрохлоротіазид), гінекомастія (нечасто – амлодипін).

*Загальні порушення:* абазія, порушення ходи (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), астенія (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, частота невідома – гідрохлоротіазид), дискомфорт, нездужання (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), слабкість (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін, нечасто – валсартан), некардіальний біль у грудній клітці (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), набряки (часто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), біль (нечасто – амлодипін), пропасниця (частота невідома – гідрохлоротіазид).

*Лабораторні показники:* підвищення рівня ліпідів (дуже рідко – гідрохлоротіазид), підвищення рівня азоту сечовини (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), підвищення рівня сечової кислоти в крові (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), глюкозурія (рідко – гідрохлоротіазид), зниження рівня калію у сироватці крові (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо), підвищення рівня калію у сироватці крові (частота невідома – валсартан), збільшення маси тіла (нечасто – Корсар<sup>®</sup> Тріо, амлодипін), зменшення маси тіла (нечасто – амлодипін).

*Доброякісні, злоякісні та не уточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи):* немеланомний рак шкіри (БКК і ПКК) (частота невідома – гідрохлоротіазид).

\*більш пов'язано з холестаазом

Немеланомний рак шкіри: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивна залежність «доза-відповідь» між застосуванням гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ.

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

АТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.