

## **Состав**

*действующие вещества:* валсартан, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит валсартана 80 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг валсартана 160 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон К29-К32, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный

*оболочка таблетки 80 мг / 12,5 мг :* Opadry II 85G34642 Pink (спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172))

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 80 мг / 12,5 мг - овальные розовые, двояковыпуклые с пленочным покрытием с логотипом "V" с одной стороны и логотипом "H" - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Валсартан и диуретики. Код АТХ C09D A03.

## **Фармакодинамика**

Активным гормоном ренин-ангиотензин-(РААС) является ангиотензин II, образующийся из ангиотензина I с участием ангиотензин превращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в различных тканях. Он имеет широкий спектр физиологических эффектов, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регуляции артериального давления. Являясь мощным сосудосуживающим веществом, ангиотензин II оказывает прямое вазопрессорное действие. Кроме того, он способствует задержке натрия и стимулирует секрецию альдостерона.

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

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининазы ИИ, которая превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивали с ингибитором АПФ, частота развития сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, валсартан, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9 % соответственно). У пациентов, ранее получавших лечение ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено в 19,5% случаев, а при лечении тиазидным диуретиком - в 19% случаев, в то время как в группе больных, получавших лечение ингибитором АПФ, кашель наблюдался в 68,5% случаев ( $P < 0,05$ ). Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, которые, как известно, играют важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Назначение препарата пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления, не влияя при этом на частоту пульса.

У большинства пациентов после приема разовой дозы препарата начало антигипертензивной активности отмечается в пределах 2 часов, а максимальное снижение АД достигается в пределах 4-6 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется более 24 часов после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлоротиазидом эффективно снижает артериальное давление.

Точкой действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных извитых почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладают высокой чувствительностью к действию диуретиков, и где происходит подавление транспорт ионов  $\text{Na}$  и  $\text{Cl}$ . Механизм действия тиазидов связан с подавлением насоса  $\text{Na} + \text{Cl}$ -, что, очевидно, происходит за счет конкуренции за места

транспортировки Cl<sup>-</sup>. В результате экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно одинаково. Вследствие диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке крови. Взаимосвязь между ренина и альдостероном опосредуется ангиотензина II, поэтому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшит потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

### *Немеланомный рак кожи.*

На основе имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается совокупный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и возникновением немеланомного рака кожи.

Одно исследование включало популяцию с 71533 пациентов с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточным карциномой (ПКК), которые сравнивались с 1430833 и 172462 пациентами из контрольной популяции соответственно. Высокое потребление ГХТЗ ( $\geq 50\ 000$  мг суммарно) связывалось с скорректированным коэффициентом риска (КР) 1,29 (95% доверительный интервал: 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% доверительный интервал: 3,68-4,31) для ПКК. Наблюдалась зависимость совокупного доза-эффект для БКК и ПКК.

Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и использованием гидрохлоротиазида: 633 пациентов с раком губы (ПКК) сравнивались с 63 067 пациентами из контрольной популяции с использованием стратегии случайной выборочной совокупности. Зависимость совокупного доза-эффект была продемонстрирована с скорректированным КР 2,1 (95% доверительный интервал: 1,7-2,6) при общем использовании с повышением КР до 3,9 (3,0-4,9) при высоком использовании ( $\sim 25000$  мг) и КР 7,7 (5,7-10,5) при высокой совокупной дозе ( $\sim 100\ 000$  мг). (См. Также раздел «Особенности применения»).

### **Фармакокинетика**

*Валсартан.* Після внутрішнього прийому препарату всмоктування валсартану і гідрохлоротіазиду відбувається швидко, однак ступінь всмоктування варіює у широких межах. Середня величина абсолютної біодоступності препарату становить 23 %. Фармакокінетична крива валсартану має низхідний мультиекспоненційний характер ( $t_{1/2\alpha} < 1$  год,  $t_{1/2\beta}$  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. Концентрація препарату у плазмі крові у жінок і чоловіків була однаковою. Валсартан значною мірою зв'язується з білками сироватки крові (94-97 %), переважно з альбуміном. Об'єм розподілу у період рівноважного стану низький (приблизно 17 л). Порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 30 л/год), плазмовий кліренс валсартану відбувається відносно повільно (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 призначенні валсартану з їжею площа під кривою «концентрація-час» (AUC) зменшується на 48 %, хоча, починаючи приблизно через 8 годин після прийому препарату, концентрація препарату у плазмі як у разі прийому його натще, так і у разі прийому з їжею однакові. Однак зменшення AUC не супроводжується значним зниженням терапевтичного ефекту.

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

Абсолютна біодоступність гідрохлоротіазиду при прийомі внутрішньо становить 60-80 %. Виведення відбувається із сечею: понад 95 % дози - у незміненому вигляді і приблизно 4 % - у вигляді гідролізату - 2-аміно-4-хлоро-*m*-бензенедисульфонаміду.

При одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду з їжею 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 призначення гідрохлоротіазиду не чинить істотного впливу на кінетику валсартану. Проте ця взаємодія не впливає на ефективність комбінованого застосування валсартану і гідрохлоротіазиду.

У контрольованих клінічних дослідженнях був виявлений чіткий антигіпертензивний ефект цієї комбінації, який перевищував ефект кожного із компонентів окремо, а також ефект плацебо.

*Фармакокінетика в окремих групах 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.

Обмежені дані дають змогу припустити, що у пацієнтів літнього віку, як здорових, так і тих, які страждають на артеріальну гіпертензію, системний кліренс гідрохлоротіазиду нижчий, ніж у здорових молодих добровольців.

*Хворі з порушенням функції нирок.* Хворим з кліренсом креатиніну 30-70 мл/хв корекція дози не потрібна.

Немає даних про застосування препарату Сакорд Н пацієнтам із вираженими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Валсартан має високий ступінь зв'язування з білками плазми і не виводиться при гемодіалізі; гідрохлоротіазид, навпаки, виводиться з організму при гемодіалізі.

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

*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 більший, ніж у здорових добровольців. Даних щодо застосування валсартану пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки немає.

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

## **Показання**

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

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата или к другим производным сульфонамидов.
- Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаза.
- Анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин).
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия.
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>).
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Пациентам с наследственным ангионевротический набрякомабопациентам, в якихвиник ангионевротический набрякпид время предыдущего застосуванняингибиторив ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА).

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

Взаимодействия, связанные как с вальсартаном, так и с гидрохлоротиазидом

*Одновременное применение не рекомендуется:*

*Литий.* Обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и проявления токсичности были зарегистрированы при одновременном применении ингибиторов АПФ и тиазидов, в том числе гидрохлоротиазида. В связи с отсутствием опыта одновременного применения валсартана и лития такая комбинация не рекомендуется. В случае необходимости применения такой комбинации рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови.

*Одновременное применение, требующее осторожности*

*Другие антигипертензивные препараты.* Сакорд Н может усиливать действие других препаратов с антигипертензивными свойствами (например, гуанетидин, метилдопы, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы обратного захвата дофамина).

*Прессорные амины* (например, норадреналин, адреналин). Возможна снижена реакция на прессорные амины, не является достаточным, чтобы исключить их

использование.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту > 3 г / сут и неселективные НПВП. НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлортиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременный прием Сакорду Н и НПВП может привести к ухудшению функции почек и уровня калия в плазме крови. Таким образом, рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также адекватная гидратация пациента.

#### Взаимодействия, связанные с вальсартаном

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), ингибиторами АПФ или алискиреном. В случае одновременного применения АРА, включая валсартан, с другими средствами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен, увеличивается количество случаев гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и дисфункции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Не рекомендуется двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с применением ингибиторов АПФ, АРА или алискиреном. Если терапия двойной блокадой ренин-ангиотензин-считается абсолютно необходимым, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и показателей артериального давления.

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

При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II с другими лекарственными средствами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, лекарственные средства на основе калия, гепарин), может увеличиваться риск развития гиперкалиемии. В таких случаях валсартан - ингредиент препарата Сакорд Н - следует применять с осторожностью, осуществляя мониторинг уровня калия.

#### *Одновременное применение не рекомендуется*

*Калийсберегающие диуретики*, калийсодержащих пищевые добавки, солевые препараты для заместительной терапии, содержащие калий и другие вещества, которые могут повышать уровень калия. В случае необходимости применения лекарственного средства, влияет на уровень калия в комбинации с валсартаном

рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови.

*Транспортеры.* Полученные *in vitro* данные показывают, что валсартан является субстратом транспортера печеночного поглощения OATP1B1 / OATP1B3 и ефлюксного печеночного транспортера MRP2. Клиническое значение этих данных окончательно не выяснено. Одновременное применение ингибиторов транспортера поглощения (например, рифампина циклоспорина) или транспортеров ефлюксу (например, ритонавира) может приводить к повышению системной экспозиции валсартана. Начиная или заканчивая одновременное лечение такими лекарственными средствами, рекомендуется проявлять необходимую осторожность.

#### Отсутствие взаимодействия

В исследованиях лекарственного взаимодействия валсартана не было отмечено клинически значимых взаимодействий валсартана и любого из следующих препаратов: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлоротиазидным компонентом Сакорду Н (см. Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом).

#### Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом

##### *Одновременное применение, требующее осторожности*

Лекарственные препараты, применение которых связано с потерей калия и гипокалиемией. Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может усиливаться при одновременном применении при одновременном назначении диуретиков, кортикостероидов, слабительных средств, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолон, пенициллина G, салициловой кислоты и производных.

Если есть необходимость в назначении этих лекарственных средств с комбинацией гидрохлоротиазида и валсартана, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

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

Лекарственные средства, влияющие на уровень натрия в сыворотке крови. Гипонатриемический эффект диуретиков может усиливаться в случае



одновременного приема таких лекарственных средств как антидепрессанты, антипсихотические препараты, противоэпилептические препараты и тому подобное. В случае длительного применения этих лекарственных средств рекомендуется осторожность.

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

- антиаритмические препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид)
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в / в, галофантрин, Кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин в / в).

В связи с риском развития гипокалиемии гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью одновременно с лекарственными средствами, которые могут вызвать двунаправленную тахикардию (torsades de pointes).

*Гликозиды наперстянки.* Индуцированная тиазидами гипокалиемия или гипوماгнемия может возникнуть как побочный эффект, что способствует развитию сердечной аритмии, индуцированной препаратами наперстянки.

*Соли кальция и витамин D.* Применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, одновременно с витамином D или солями кальция может способствовать повышению уровня кальция в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков с солями кальция может вызвать гиперкальциемии у пациентов, склонных к гиперкальциемии (например, пациентов с гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями или витамин D-опосредованными состояниями), за счет усиления канальцевой реабсорбции кальция.

*Противодиабетические средства (пероральные препараты и инсулин).*

Лечение тиазидами может влиять на толерантность к глюкозе. Коррекция дозы антидиабетического лекарственного средства может потребоваться.

Следует с осторожностью использовать метформин из-за риска лактатацидоза, индуцированного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с гидрохлоротиазидом.

*Бета-блокаторы и diaзоксид.* Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усилить гипергликемический эффект diaзоксида.

*Лекарственные препараты, применяемые в лечении подагры (пробенецид, сульфипиразон и аллопуринол).* Может возникнуть необходимость коррекции дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в плазме крови. Может возникнуть необходимость увеличения дозы пробенецида или сульфипиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может увеличить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден).*

Биодоступность тиазидных диуретиков может быть увеличена антихолинергическими средствами, вероятно, из-за снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. Наоборот, можно ожидать, что прокинетики лекарственные средства, такие как цизаприд, могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

*Амантадин.* Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут увеличить риск побочных эффектов, амантадина.

*Ионообменные смолы.* Абсорбция тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, снижается под влиянием колестирамина или колестипола. Это может привести к субтерапевтическим эффектам тиазидных диуретиков. Однако смещение во времени приема гидрохлоротиазида и смолы таким образом, чтобы гидрохлоротиазид принимать не менее чем за 4:00 до или через 4-6 часов после приема смолы, может свести к минимуму риск взаимодействия.

*Цитотоксические средства (например, циклофосфамид, метотрексат).*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут уменьшать почечную экскрецию цитотоксических средств и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

*Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин).*

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, усиливают действие таких релаксантов скелетных мышц как производные кураре.

*Циклоспорин.* Одновременное назначение с циклоспорином может увеличивать риск гиперурикемии и осложнений, подобных подагре.

*Алкоголь, анестетики и седативные препараты.* В случае одновременного применения тиазидных диуретиков с препаратами, которые также могут

снижать артериальное давление (например за счет снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямого сосудорасширяющего действия), возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

*Метилдопа.* Полученные отдельные сообщения о гемолитической анемии у пациентов, которым назначают одновременное лечение метилдофой и гидрохлоротиазидом.

*Карбамазепин.* У пациентов, получающих гидрохлоротиазид одновременно с карбамазепином, может развиваться гипонатриемия. Таких пациентов следует сообщить о возможности гипонатриемичной реакции и наблюдать должным образом.

*Контрастные вещества, содержащие йод.* В случае вызванной диуретиком дегидратации существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах препарата, содержащего йод. Следует провести адекватное восполнение потери жидкости у пациента перед применением.

## **Особенности применения**

*Изменения электролитов.* Следует соблюдать осторожность при совместном применении Сакорд Н с солями калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин). Сообщалось о случаях гипокалиемии при лечении тиазидными диуретиками. Рекомендуется часто проверять содержание калия в сыворотке крови.

Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что в результате может привести к гипомагниемии.

Пациенты с дефицитом в организме натрия и / или объема циркулирующей крови (ОЦК). У пациентов с выраженным дефицитом натрия и / или объема циркулирующей крови в организме, например в тех, кто получает высокие дозы диуретиков, в редких случаях в начале терапии Сакордом Н может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом терапии данным препаратом следует провести коррекцию содержания в организме натрия и / или объема циркулирующей крови.

В случае гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение и, если необходимо, провести инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжать сразу после стабилизации артериального давления.

Лечение тиазидными диуретиками часто связано с возникновением гипонатриемии, или с обострением существующей гипонатриемии и гипохлоремического алкалоза. Это может сопровождаться неврологическими симптомами (рвота, спутанность сознания, апатия). Тиазидные диуретики следует применять только после коррекции любой предыдущей гипонатриемии. Регулярно следует контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови.

Тиазиды усиливают выведение магния с мочой, что в результате может привести к гипомагниемии.

*Кальций.* Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция в моче и могут вызвать повышение содержания кальция в сыворотке крови. Тиазидные диуретики следует применять только после коррекции существующей гиперкальциемии или лечения состояний, отвечающих за ней. Регулярно следует контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

*Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями с повышенной активностью ренин-ангиотензин-.* У пациентов, функция почек которых зависит от активности ренин-ангиотензин-(например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ связано с олигурией и / или прогрессирующей азотемией, и редко - с острой почечной недостаточностью. Применение Сакорду Н больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью необоснованно.

Поскольку не может быть исключено, что из-за подавления ренин-ангиотензин-применения Сакорду Н также может быть связано с нарушением функции почек, Сакорд Н не следует применять таким пациентам.

*Стеноз почечной артерии.* Не следует применять препарат пациентам с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом, вызванным единственной почкой, поскольку у таких пациентов могут увеличиваться уровне мочевины и креатинина плазмы крови.

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

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. Как и при применении других вазодилататоров, пациенты со стенозом аортального и митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ) требуют особой осторожности.

Нарушение функции почек. Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл / мин) коррекции

дозы не требуется.

Необходимо с осторожностью применять Сакорд Н при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин). Тиазидные диуретики могут провоцировать азотемию у пациентов с хроническим нарушением функции почек. Они неэффективны в качестве монотерапии при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин), но их можно применять с надлежащей осторожностью в комбинации с петлевыми диуретиками, даже у пациентов с клиренсом креатинина  $<30$  мл / мин.

Для пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $<60$  мл / мин) одновременное применение препаратов-блокаторов рецепторов ангиотензина - в том числе препарата Сакорд Н или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано.

Нет опыта по использованию валсартана у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $<10$  мл / мин) и пациентам, которые проходят диализ.

*Трансплантация почек.* В настоящее время нет опыта относительно безопасности применения препарата пациентам, которым недавно проведено трансплантации почки.

Нарушение функции печени. У пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени без холестаза коррекция дозы не требуется. Однако Сакорд Н следует применять с осторожностью. Заболевания печени существенно не изменяют фармакокинетические параметры гидрохлоротиазида.

Тиазиды могут повлечь дисбаланс электролитов, печеночной энцефалопатии и гепаторенальный синдром. Таким образом, Сакорд Н следует назначать таким пациентам только после изучения соотношения риска и пользы и мониторинга клинических и лабораторных показателей. Сакорд Н противопоказан пациентам с билиарным циррозом или холестазом.

*Пациенты с сердечной недостаточностью / перенесенным инфарктом миокарда.* У пациентов, чья функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостерон (например, пациенты с серьезной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина ассоциируется с олигурией и / или прогрессирующей азотемией, а в отдельных случаях - с острой почечной недостаточностью и / или летальным исходом. Оценка пациентов с сердечной недостаточностью или инфаркта после миокарда должна всегда включать оценку функции почек.

*Системная красная волчанка.* Сообщалось, что тиазидные диуретики усиливают или активируют проявления системной красной волчанки.

*Другие метаболические нарушения.* Тиазидные диуретики могут изменять толерантность к глюкозе и повышать уровень холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови. Для больных диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызвать непостоянное и незначительное повышение уровня сывороточной кальция при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Значительная гиперкальциемия может свидетельствовать о наличии у пациента фонового гиперпаратиреоза. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов по оценке функции паращитовидных желез.

*Фотосенсибилизация.* Сообщалось о случаях возникновения фотосенсибилизация при применении тиазидных диуретиков. Если реакция фоточувствительности возникает во время лечения рекомендуется прекратить. Если повторное применение мочегонного средства считается необходимым, рекомендуется защищать открытые участки кожи от солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения.

*Фертильность.* Нет информации о влиянии валсартана на фертильность человека. Исследования на крысах не показали никаких эффектов валсартана на фертильность.

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

*Общие.* Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентам с повышенной чувствительностью к другим антагонистов рецепторов ангиотензина II в анамнезе. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазида более вероятны у пациентов с аллергией и астмой.

*Ангионевротический отек.* О возникновении отека Квинке (в том числе отека гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и / или отек лица, губ, глотки и / или языка) сообщали у пациентов, получавших валсартан, некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинке при

применении других препаратов, в том числе и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II. При развитии отека Квинке лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить. Противопоказано повторное применение препарата.

*Острая глаукома.* Применение гидрохлортиазида, сульфонамида было связано с возникновением идиосинкратической реакции, которая может привести к острой переходной близорукости и острой закрытоугольной глаукомы. Отмечается острое снижение остроты зрения или боль в глазах. Эта симптоматика обычно длится в течение нескольких часов в неделю при приеме препарата. Нелеченная глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Следует немедленно прекратить применение препарата так быстро, насколько это возможно. Возможно, понадобится медикаментозное или хирургическое лечение. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на применение сульфонамида или пенициллина.

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Гидрохлортиазид может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови. Гидрохлортиазид способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

#### *Немеланомный рак кожи*

Во время двух эпидемиологических исследований наблюдался повышенный риск возникновения немеланомного рака кожи (базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)) при применении высоких суммарных доз гидрохлортиазида. Возможно, механизмом развития может выступать фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать им регулярно проверять кожу на наличие новых очагов поражения, а также изменений в существующих, и сообщать врачу о любых подозрительных поражениях кожи. Подозрительные поражения кожи следует немедленно обследовать, включая гистологическое исследование биопсий.

Пациентам следует рекомендовать ограничить нахождение под солнечными лучами и УФ-лучами, а в случае их влияния следует применять средства для надлежащей защиты кожи для минимизации риска рака кожи.

Применение гидрохлоротиазида также следует тщательно пересмотреть для пациентов с раком кожи в анамнезе.

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

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

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

#### *Беременность*

Специалисты, которые назначают какие-либо препараты, действующие на РААС, должны информировать женщин о репродуктивный потенциал относительно потенциального риска во время беременности.

#### Валсартан

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным для применения беременным.

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

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

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

Через механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II риск эмбриональных заболеваний и заболеваний плода не может быть исключен. Основываясь на ретроспективных данных, применение ингибиторов АПФ в I триместре связано с потенциальным риском врожденных дефектов. Кроме того, повреждения плода и летальный исход были зарегистрированы в связи с применением в течение II и III триместра препаратов, которые непосредственно



вливают на ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС). У людей фетальная почечная перфузия, которая зависит от развития РААС, начинается в течение II триместра. Таким образом риск, связанный с лечением валсартана, выше в течение II и III триместра. Были сообщения о спонтанные аборт, олигогидрамниозы и дисфункции почек у новорожденных, когда беременные женщины случайно принимали валсартан.

Все новорожденные, подвергающихся воздействию препарата внутриутробно, должны быть тщательно проверены на наличие достаточного количества мочи, гиперкалиемии и артериального давления. При необходимости должны быть приняты соответствующие медицинские мероприятия (например, регидратацию), чтобы удалить препарат из кровообращения.

### Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности ограничен, особенно в течение I триместра. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. На основании фармакологических механизмов действия гидрохлоротиазида его использования в течение II и III триместров беременности может привести к нарушению фетоплацентарного кровообращения и вызвать у плода и новорожденного такие эффекты как желтуху, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Внутриматочная экспозиция тиазидные диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может вызвать желтуху или тромбоцитопения у плода и новорожденных, и может быть связана с другими побочными реакциями, которые имели место у взрослых.

### *Период кормления грудью*

Если использование препарата крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить. Нет никакой информации относительно использования валсартана в период кормления грудью. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах вызывают диурез, что может подавлять лактацию. В период кормления грудью желателно использовать альтернативные методы лечения с лучше установленными профилями безопасности, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза Сакорд Н - 1 таблетка 80 мг / 12,5 мг в сутки. При недостаточном снижении артериального давления через 3-4 недели лечения

рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 160 мг / 12,5 мг 1 раз в сутки. Дозировка 160 мг / 25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение артериального давления при применении препарата в дозе 160 мг / 12,5 мг. Если в дальнейшем при применении лекарственного средства в дозе 160 мг / 25 мг артериальное давление снижается недостаточно, рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 320 мг / 12,5 мг. Дозировка 320 мг / 25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение артериального давления при применении лекарственного средства в дозе 320 мг / 12,5 мг.

Максимальная суточная доза составляет 320 мг / 25 мг.

В случае отсутствующего значимого дополнительного эффекта от применения препарата Сакорд Н после 8 недель, необходимо рассмотреть применение дополнительного или альтернативного лекарственного средства.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 2-4 недель. Для некоторых пациентов может потребоваться 4-8 недель лечения.

Препарат Сакорд Н можно применять независимо от приема пищи. Таблетки следует запивать небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью небилиарного происхождения и без холестаза доза валсартана не должна превышать 80 мг.

Применение у пациентов пожилого возраста (от 65 лет). Сакорд Н можно применять у пациентов любого возраста.

Применение пациентам с почечной недостаточностью. Для пациентов с почечной недостаточностью возможно снижение дозы. В зв'язку с тем, что Сакорд Н содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан пациентам с анурией, и необходимо применять с осторожностью пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин).

Нет данных по применению валсартана у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <10 мл / мин) и пациентам, которые применяют диализ.

Печеночная недостаточность. У пациентов с печеночной недостаточностью возможно снижение дозы. В зв'язку с тем, Сакорд Н содержит гидрохлоротиазид, его необходимо применять с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью. В зв'язку с тем, что Сакорд Н содержит валсартан, он

противопоказан пациентам с биллиарным циррозом или холестаазом.

## **Дети**

Препарат Сакорд Н не рекомендуется для применения у детей в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

## **Передозировка**

Передозировка валсартаном может вызвать выраженную гипотензию, которая, в свою очередь, может привести к угнетению сознания, развития сосудистой недостаточности и / или шока.

При передозировке гидрохлортиазидом могут возникнуть следующие признаки и симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушение баланса электролитов, и как следствие, аритмия и мышечные спазмы. Наиболее характерными признаками и симптомами передозировки также тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

Терапевтические мероприятия зависят от того, как давно была принята большая доза препарата, а также вид тяжести симптомов при этом первоочередной мерой является нормализация гемодинамики.

Если препарат был принят недавно следует вызвать рвоту. Если после применения препарата прошел длительное время, необходимо дать пациенту достаточное количество активированного угля.

При гипотензии следует положить пациента в горизонтальное положение и безотлагательно обеспечить восстановление водно-солевого баланса путем введения изотонического солевого раствора.

Валсартан нельзя вывести из организма с помощью гемодиализа вследствие его связывания с белками плазмы, но для выведения из организма гидрохлортиазида гемодиализ эффективен.

Общие вспомогательные меры должны быть начаты во всех случаях передозировки. Это может включать в себя мониторинг и меры стабилизации сердечно-сосудистой функции.

## **Побочные реакции**

Нежелательные реакции, о которых чаще всего сообщали в ходе клинических испытаний и проведения лабораторных исследований в течение применения валсартана с гидрохлоротиазидом сравнению с плацебо и в индивидуальных постмаркетинговых сообщениях, приведенные ниже в зависимости от класса системы органов. Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при применении каждого компонента по отдельности, но которые не наблюдались в клинических испытаниях, могут возникнуть во время лечения комбинацией валсартан / гидрохлоротиазид.

Немеланомного рак кожи для действующего вещества гидрохлоротиазид: на основе имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается совокупный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и возникновением немеланомного рака кожи (см. Также разделы «Фармакологические» и «Особенности применения»).

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

#### Частота нежелательных реакций валсартана / гидрохлоротиазида.

##### *инфекции:*

нечасто: вирусные инфекции, лихорадка.

##### *Нарушение обмена веществ, метаболизма:*

нечасто дегидратация;

неизвестно: гипокалиемия, гипонатриемия.

##### *Неврологические расстройства:*

часто: головная боль, усталость, головокружение

нечасто астения, головокружение, бессонница, тревожность, парестезии

редко депрессия

неизвестно: обмороки.

##### *Со стороны органов зрения:*

нечасто нечеткость зрения;

редко конъюнктивит.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

нечасто отит среднего уха, звон в ушах.

*Со стороны сердца:*

нечасто: учащенное сердцебиение, тахикардия.

*Со стороны сосудов:*

нечасто отек, артериальная гипотензия, гипергидроз.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто: кашель, насморк, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей

нечасто бронхит, одышка, синусит, глоточно-гортанный боль, сухость во рту

очень редко носовое кровотечение;

неизвестно: некардиогенный отек легких.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто: боль в животе, диспепсия, тошнота, гастроэнтерит

очень редко диарея.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*

часто: боль в спине, артралгия

нечасто боль в руках или ногах, боль в груди, боль в шее, артрит, растяжения и деформации, мышечные судороги, миалгия.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

нечасто: частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей;

неизвестно: нарушение функции почек.

*Со стороны репродуктивной системы:*

редко: эректильная дисфункция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:*

нечасто повышенная утомляемость.

*Исследование:*

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

Следующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью, независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: боль в животе, боль в животе в верхней части живота, беспокойство, артрит, боли в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту, носовые кровотечения, импотенция, гастроэнтерит, головная боль, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, судороги мышц, растяжение мышц, тошнота, заложенность носа, застойные явления в околоносовых пазухах, боль в шее, отек, периферический отек, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, фаринголарингеальная боль, поллакиурия, повышение температуры, назофарингит, синусит, сонливость, тахикардия, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, вертиго, вирусные инфекции, нарушения зрения. Неизвестно, имели ли эти эффекты причинную связь с терапией.

Были маркетинговые сообщения о обмороки и об очень редкие случаи ангионевротического отека, сыпи, помутнение и других реакций гиперчувствительности, таких как сывороточная недостаточность и васкулит. Там были также очень редкие сообщения о дисфункции почек. Сообщалось о буллезный дерматит с неизвестной частотой.

*Дополнительная информация по отдельным компонентам.*

Нежелательные реакции, ранее возникали при применении каждого компонента отдельно, могут быть потенциальными побочными эффектами также и при применении Сакорду Н, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях или в течение постмаркетингового периода.

Частота нежелательных реакций валсартана

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:*

неизвестно: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

очень редко некротизирующий васкулит, реакции гиперчувствительности / аллергические реакции.

*Нарушение обмена веществ, метаболизма:*

часто: гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемии, потеря аппетита.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:*

нечасто вестибулярное головокружение (вертиго).

*Со стороны сосудов:*

неизвестно: васкулит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто: боль в животе, гастроэнтерит.

*Со стороны пищеварительной системы:*

неизвестно: повышение показателей функции печени.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

неизвестно: отек, ангионевротический отек, сыпь, зуд, буллезный дерматит.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

неизвестно: почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*

часто: артралгия.

*Неврологические расстройства:*

нечасто астения, бессонница, головокружение.

редко невралгия.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

нечасто: снижение либидо.

*Со стороны сердца:*

очень редко сердечная аритмия.

*Было сообщено о едином случае ангионевротического отека.*

Следующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью, независимо от их причинной связи с исследуемым препаратом: артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, головная боль, бессонница, снижение либидо, тошнота, отек, фарингит, ринит, синусит, воспаление верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

#### Частота нежелательных реакций гидрохлоротиазида

Гидрохлоротиазид широко используется в течение многих лет, часто в высоких дозах, чем те, которые содержатся в Сакорд Н. Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, в виде монотерапии:

#### *Со стороны обмена веществ, метаболизма:*

очень часто при применении высоких доз повышение уровня липидов крови, гипокалиемия

часто: гипомагниемия, гиперурикемия, гипонатриемия

редко гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и метаболизм у больных диабетом;

очень редко гипохлоремический алкалоз.

#### *Со стороны системы крови и лимфатической системы:*

редко тромбоцитопения, иногда с пурпурой;

очень редко агранулоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия, угнетение функций костного мозга

неизвестно: апластическая анемия.

#### *Со стороны иммунной системы:*

очень редко реакции гиперчувствительности.

#### *Психические расстройства:*

редко депрессия, нарушение сна.

#### *Неврологические расстройства:*

редко: головная боль, головокружение, парестезии.



*Со стороны органов зрения:*

нечасто нечеткость зрения в первые несколько недель после начала лечения;  
неизвестно: острая миопия, острая глаукома.

*Кардиальные нарушения:*

редко сердечная аритмия.

*Со стороны сосудов:*

часто: постуральная гипотензия, которая может усиливаться при применении алкоголя, анестетиков, седативных препаратов.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

очень редко дыхательная недостаточность, включая пневмонию и отек легких.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто: потеря аппетита, легкая тошнота и рвота

редко запор, ощущение желудочно-кишечного дискомфорта, диарея

очень редко панкреатит.

*Со стороны пищеварительной системы:*

редко внутрипеченочный холестаз, желтуха.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

часто крапивница и другие виды сыпи;

редко фотосенсибилизация;

очень редко некротизирующий васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобные красной волчанке, реактивация красной волчанки кожи;

неизвестно: мультиформная эритема.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

часто: импотенция.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

неизвестно: острая почечная недостаточность, почечные расстройства.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:*

неизвестно: повышение температуры, усталость.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:*

неизвестно: мышечные спазмы.

*Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы):*

неизвестно: немеланомный рак кожи (Базальноклеточная карцинома (БКК) и плоскоклеточная карцинома (ПКК)).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Балканфарма - Дупница АО.

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

ул. Самоковське Шоссе 3, Дупница, 2600, Болгария.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

[Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)