

## **Состав**

*действующие вещества:* валсартан, гидрохлоротиазид;

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

*другие составляющие:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, повидон (К29-К32), тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный;

состав оболочки таблетки:

80/12,5 мг – Opadry II 85G34642 Pink (спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E 171), макрогол 3350, лецитин, железа оксид красный (E 172), железа оксид желтый (E 172), черный 172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

80/12,5 мг: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета. На таблетке содержится маркировка "V" с одной стороны и "H" с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является ангиотензин II, образованный из ангиотензина I с участием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II связывается со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах в разных тканях. Он имеет широкий спектр физиологического действия, включая как непосредственное, так и опосредованное участие в регулировании АД. Как мощное сосудосуживающее вещество 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, предназначенным для внутреннего применения. 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, что уравнивает эффект AT1-рецепторов. Валсартан не имеет частичной активности агониста в отношении AT1-рецепторов и имеет гораздо большее (приблизительно в 20000 раз) родство с AT1-рецепторами, чем с AT2-рецепторами.

Валсартан не ингибирует АПФ, известен также под названием кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. Не наблюдается никаких побочных эффектов, обусловленных брадикинином. В клинических исследованиях, где валсартан сравнивался с ингибитором АПФ, частота случаев сухого кашля была значительно меньше ( $P < 0,05$ ) у пациентов, лечившихся валсартаном, чем у пациентов, принимавших ингибитор АПФ (2,6% по сравнению с 7,9%). У пациентов, ранее лечившихся ингибитором АПФ, развивался сухой кашель, при лечении валсартаном это осложнение было отмечено 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 ( $P < 0,05$ ).

В контролируемых клинических исследованиях частота кашля у пациентов, получавших комбинацию валсартана и гидрохлоротиазида, составила 2,9%.

Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

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

У большинства пациентов после назначения перорального применения 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 ч после приема разовой дозы. При регулярном применении препарата максимальный терапевтический эффект обычно достигается в течение 2-4 недель и удерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлоротиазидом более эффективно снижает АД.

Отмена валсартана не приводит к восстановлению гипертензии или других побочных эффектов. Валсартан не влияет на уровень общего холестерина,

триглицеридов, глюкозы в сыворотке крови или мочевой кислоты у пациентов с гипертонией.

Точкой действия тиазидных диуретиков является корковый отдел дистальных извилистых почечных канальцев, где расположены рецепторы, обладающие высокой чувствительностью к действию диуретиков, и где происходит угнетение транспортировки ионов Na и Cl. Механизм действия тиазидов связан с угнетением насоса Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, что очевидно происходит за счет конкуренции за места транспортировки Cl<sup>-</sup>. В результате этого экскреция ионов натрия и хлора увеличивается примерно в одинаковой степени. В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, в результате чего повышается активность ренина, секреция альдостерона, выведение с мочой калия и, следовательно, снижение концентрации калия в сыворотке крови. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, поэтому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшит потерю калия, связанную с применением тиазидного диуретика.

### **Фармакокинетика**

*Валсартон.* После приема лекарственного средства всасывание валсартана и гидрохлоротиазида происходит быстро, однако степень всасывания варьирует в широких пределах. Средняя величина абсолютной биодоступности Корсар Н составляет 23% (диапазон 23 ± 7). Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер ( $t_{1/2\alpha} < 1$  часа и  $t_{1/2\beta}$  почти 9 часов).

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана носит линейный характер. При повторном применении препарата изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме препарата один раз в день кумуляция незначительна. Концентрации препарата в плазме крови у женщин и мужчин были одинаковыми. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94–97%), преимущественно с альбумином. Объем распределения в период равновесного состояния низкий (примерно 17 л). По сравнению с печеночным кровотоком (примерно 30 л/ч) плазменный клиренс валсартана относительно медленный (примерно 2 л/ч). Количество валсартана, выводимого с калом, составляет 70% (от величины принятой внутрь дозы), а почти 30% выводится с мочой, преимущественно в неизменном виде.

При назначении валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) уменьшается на 48%, хотя примерно через 8 часов после приема препарата концентрация препарата в плазме как при приеме его натощак, так и при приеме с пищей одинаковы. Уменьшение площади под кривой

«концентрация – время» не сопровождается значительным снижением терапевтического эффекта.

*Гидрохлоротиазид.* Всасывание гидрохлоротиазида после приема внутрь происходит быстро ( $t_{max}$  – около 2 часов). Фармакокинетика препарата в фазах распределения и выведения описывается биэкспоненциальной нисходящей кривой; период полувыведения конечной фазы составляет 6–15 часов. В терапевтическом диапазоне доз средняя площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) возрастает прямо пропорционально увеличению дозы. При повторном применении фармакокинетика гидрохлоротиазида не меняется; при назначении один раз в сутки кумуляция незначительна.

Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида при приеме внутрь составляет 70%. Выведение происходит с мочой: более 95% дозы в неизменном виде и примерно 4% – в виде гидролизата – 2-амино-4-хлоро-*m*-бензенидисульфонамида.

При одновременном применении гидрохлоротиазида с пищей отмечалось как повышение, так и понижение его системной биодоступности по сравнению с соответствующим показателем при приеме натощак. Диапазон этих изменений незначителен и не имеет клинической значимости.

*Валсартан/гидрохлоротиазид.* При одновременном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30%. Одновременное назначение гидрохлоротиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Однако это взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения валсартана и гидрохлоротиазида. В контролируемых клинических исследованиях был обнаружен четкий антигипертензивный эффект этой комбинации, превышающий эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

*Пациенты пожилого возраста.* У некоторых пациентов пожилого возраста системное влияние валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста, однако оно не было клинически значимым. Некоторые данные позволяют предположить, что у лиц пожилого возраста системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* Пациентам с клиренсом креатинина 30–70 мл/мин коррекция дозы не требуется. Нет данных о применении Корсара Н пациентами с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентами, находящимися на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови и не выводится при

гемодиализе; гидрохлоротиазид, напротив, выводится из организма при гемодиализе.

При наличии почечной дисфункции средние пиковые уровни в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью средний период полувыведения почти удваивается из-за существенного снижения клиренса почек.

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

При наличии почечной недостаточности средние пиковые уровни в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида повышаются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью наблюдается трехкратное увеличение гидрохлоротиазида AUC. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечено восьмикратное увеличение AUC. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

*Нарушение функции печени.* Системное влияние валсартана у пациентов со слабо выраженными (n=6) и умеренно выраженными (n=5) нарушениями функции печени было в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Заболевание печени существенно не влияет на фармакокинетику гидрохлоротиазида, и поэтому снижение его дозы не требуется.

### Немеланомный рак кожи (НМРЖ)

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о кумулятивной дозозависимой связи между экспозицией гидрохлоротиазида и развитием НМРЖ. Одно исследование включало 71533 случая базальноклеточной карциномы (из них 1430833 человек из контрольной группы) и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы (из них 172462 человека из контрольной группы). Высокая дозировка гидрохлоротиазида (> 50000 мг кумулятивно) была связана с скорректированным соотношением рисков (OR) 1,29 (95% СИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% СИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. Кумулятивная зависимость доза-ответ наблюдалась как при базальноклеточной карциноме, так и при плоскоклеточной

карциноме. Другое исследование показало возможную связь между раком губ и применением гидрохлоротиазида: 633 случая рака губ были сопоставлены с 63 067 человек, находившимися под контролем при использовании метода выборки с учетом рисков. Кумулятивная зависимость доза-ответ была продемонстрирована с скорректированным OR 2,1 (95% СИ: 1,7-2,6), увеличиваясь к OR 3,9 (3,0-4,9) при применении высокой дозы (~ 25000 мг ) и OR 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой дозы (~ 100000 мг). Например, совокупная доза 100000 мг соответствует ежедневному применению суточной дозы 25 мг в течение периода более 10 лет.

*Пациенты пожилого возраста.* У некоторых пациентов пожилого возраста системное влияние валсартана было несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста, однако оно не было клинически значимым. Некоторые данные позволяют предположить, что у лиц пожилого возраста системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых молодых добровольцев.

*Пациенты с нарушением функции почек.* Пациентам с клиренсом креатинина 30–70 мл/мин коррекция дозы не требуется. Нет данных о применении Корсара Н пациентами с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентами, находящимися на гемодиализе. Валсартан имеет высшую степень связывания с белками плазмы крови и не выводится при гемодиализе; гидрохлоротиазид, напротив, выводится из организма при гемодиализе.

При наличии почечной дисфункции средние пиковые уровни в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида увеличиваются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью среднее время полувыведения почти удваивается из-за существенного снижения клиренса почек.

Выведение гидрохлоротиазида почками происходит путем пассивной фильтрации и активной секреции в просвет почечных канальцев. Состояние функции почек играет огромную роль в фармакокинетике гидрохлоротиазида, так как этот продукт выводится только почками.

При наличии почечной недостаточности средние пиковые уровни в плазме крови и AUC гидрохлоротиазида повышаются, а уровень экскреции в моче снижается. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью наблюдается трехкратное увеличение гидрохлоротиазида AUC. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отмечено восьмикратное увеличение AUC. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

*Нарушение функции печени.* Системное влияние валсартана у пациентов со слабо выраженными (n=6) и умеренно выраженными (n=5) нарушениями функции печени было в 2 раза больше, чем у здоровых добровольцев. Данных по применению валсартана пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени нет.

Заболевание печени значительно не влияет на фармакокинетику гидрохлоротиазида, и потому понижение его дозы не требуется.

### Немеланомный рак кожи (НМРЖ)

Имеющиеся данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о кумулятивной дозозависимой связи между экспозицией гидрохлоротиазида и развитием НМРЖ. Одно исследование включало 71533 случаев базальноклеточной карциномы (из них 1430833 человек из контрольной группы) и 8629 случаев плоскоклеточной карциномы (из них 172462 человека из контрольной группы). Высокая дозировка гидрохлоротиазида (> 50000 мг кумулятивно) была связана с скорректированным соотношением рисков (OR) 1,29 (95% СИ: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% СИ: 3,68-4,31) для плоскоклеточной карциномы. Кумулятивная зависимость доза-ответ наблюдалась как при базальноклеточной карциноме, так и при плоскоклеточной карциноме. Другое исследование показало возможную связь между раком губ и применением гидрохлоротиазида: 633 случая рака губ были сопоставлены с 63 067 человек, находившимися под контролем при использовании метода выборки с учетом рисков. Кумулятивная зависимость была продемонстрирована с скорректированным OR 2,1 (95% СИ: 1,7-2,6), увеличиваясь к OR 3,9 (3,0-4,9) при применении высокой дозы (~ 25000 мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой дозы (~100000 мг). Например, совокупная доза 100000 мг соответствует ежедневному применению суточной дозы 25 мг в течение периода более 10 лет.

### **Показания**

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

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к компонентам Корсар® Н или другим производным сульфонамидов.
- Тяжелые нарушения функции печени, цирроз печени и холестаза.
- Анурия.

- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, симптоматическая гиперурикемия.
- Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом (I и II типа) или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- Беременность, планирование беременности (см. Применение в период беременности или кормление грудью).
- Наследственный ангионевротический отек или ангионевротический отек при предварительном применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА).

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

### Взаимодействия, связанные как с валсартаном, 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. Если применение такой комбинации необходимо, рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровней лития в плазме крови.

#### Одновременное применение требует осторожности

#### *Другие антигипертензивные препараты*

Корсар Н может усиливать действие других препаратов с антигипертензивными свойствами (таких как: гуанетидин, метилдопа, вазодилататоры, ингибиторы АПФ, антагонисты рецептора ангиотензина, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, прямые ингибиторы ренина и др.).

#### *Прессорные амины (например, норадреналин, адреналин)*

Возможна сниженная реакция на прессорные амины, такие как норадреналин, которая не достаточно, чтобы исключить их использование.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту > 3 г/сут и

## неселективные НПВП

НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект как антагонистов ангиотензина II, так и гидрохлоротиазида при одновременном применении. Кроме того, одновременный прием Корсара Н и НПВП может привести к ухудшению функции почек и повышению уровня калия в плазме крови. Таким образом, рекомендуется контроль функции почек в начале лечения и адекватная гидратация пациента.

У больных пожилого возраста, пациентов со снижением объема циркулирующей крови (в том числе у получающих мочегонную терапию) или с дисфункцией почек одновременное применение НПВП (или ингибиторов ЦОГ-2) с АРА II увеличивает риск ухудшения функции почек, включая острую почечную недостаточность. Совместное применение этих препаратов требует осторожности и мониторинга функции почек.

## Взаимодействия, связанные с валсартаном

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) АРА, ингибиторами АПФ или алискиреном*

При одновременном применении АРА, включая валсартан, с другими средствами, блокирующими РААС, такими как ингибиторы АПФ или алискирен, необходима осторожность.

Это связано с повышенной частотой гипотензии, потерей сознания, гиперкалиемией и дисфункцией почек (включая ОПН) по сравнению с монотерапией. Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендуется путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, препаратов-блокаторов рецепторов ангиотензина или алискиреном. Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, лечение должно проводиться только под наблюдением специалистов и сопровождаться мониторингом функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), включая валсартан, или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с алискиреном пациентам с сахарным диабетом (I и II типа), диабетической нефропатией или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/х ) противопоказано.

*Одновременное применение не рекомендуется*

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки, солевые препараты для заместительной терапии, содержащие калий, и другие вещества,

которые могут повышать уровень калия.

При необходимости применения лекарственного средства, влияющего на уровень калия, в комбинации с валсартаном рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови.

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), увеличивается риск развития гиперкалиемии. В таких случаях Корсар Н, содержащий валсартан, следует применять с осторожностью и проводить мониторинг уровня калия.

### *Транспортеры*

Полученные *in vitro* данные показывают, что Валсартан является субстратом транспортера печеночного поглощения OATP1B1/OATP1B3 и эфлюксного печеночного транспортера MRP2. Клиническое значение этих данных до конца не выяснено. Одновременное применение ингибиторов транспортера поглощения (например рифампина, циклоспорина) или транспортеров эфлюкса (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 следующих препаратов: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могут взаимодействовать с гидрохлоротиазидным компонентом Корсар Н (см. взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом).

### Взаимодействия, связанные с гидрохлоротиазидом

#### *Одновременное применение требует осторожности*

Лекарственные препараты, применение которых связано с потерей калия и гипокалиемией Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может усиливаться при одновременном применении калийуретических диуретиков, кортикостероидов, слабительных средств, адренокортикотропных гормонов (АКТГ), амфотерицину, .

Если необходимо назначение этих лекарственных средств с комбинацией гидрохлоротиазида и валсартана, рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови.

*Лекарственные средства, способные индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

Учитывая риск гипокалиемии гидрохлоротиазид, следует с осторожностью применять одновременно с лекарственными средствами, которые могут индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт», в частности, с 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 при одновременном приеме таких лекарственных средств, как антидепрессанты, антипсихотические препараты, противоэпилептические препараты. При длительном применении 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 (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- Другие (например, бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно).

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 гипомagneмия может возникнуть как нежелательный эффект, способствующий 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 гиперкальциемию у пациентов, склонных к гиперкальциемии (например, пациентов с гиперпаратиреозом, злокачественными новообразованиями или опосредованными витамином D состояниями), за счет усиления канальцевой реабсорбции кальция.

## Антидиабетические средства (пероральные препараты и инсулин)

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

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

## Бета-блокаторы и диазоксид

Одновременное использование тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, с бета-блокаторами повышает риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усилить гипергликемический эффект диазоксида.

## Лекарственные препараты, применяемые в лечении подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может возникнуть необходимость коррекции дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в плазме крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. 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. Напротив, можно ожидать, что прокинетики лекарственные средства, такие как цизаприд могут снижать биодоступность диуретиков тиазидного типа.

## Амантадин

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, увеличивают риск нежелательных эффектов, вызванных амантадином.

### Ионообменные смолы

Абсорбция тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, снижается под влиянием холестирамина или колестипола. Это может вызвать субтерапевтические эффекты тиазидных диуретиков. Однако смещение во времени приема гидрохлоротиазида и смолы таким образом, чтобы принимать гидрохлоротиазид не менее чем за 4 часа до или через 4-6 часов после приема смолы, сводит 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 увеличивает риск гиперурикемии и осложнений, подобных подагре.

### Алкоголь, анестетики и седативные препараты

В случае одновременного применения тиазидных диуретиков с препаратами, которые могут снижать артериальное давление (например, за счет снижения активности симпатической центральной нервной системы или прямого сосудорасширяющего действия), возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

### Метилдопа

Получены отдельные сообщения о гемолитической анемии у пациентов, которым назначают одновременное лечение метилдопой и гидрохлоротиазидом.

### Карбомазепин

У пациентов, получающих гидрохлоротиазид одновременно с карбомазепином, может развиться гипонатриемия. Таких пациентов следует сообщить о возможности гипонатриемической реакции и надлежащим образом наблюдать за их состоянием.

## Контрастные вещества, содержащие йод

В случае вызванной диуретиком дегидратации существует повышенный риск развития ОПН, особенно при высоких дозах препарата, содержащего йод. Следует провести адекватное восполнение потери жидкости у пациента перед применением.

## **Особенности применения**

### Изменения электролитов

#### *Калий*

Тиазидные диуретики могут вызвать гипокалиемию или осложнять уже имеющуюся гипокалиемию.

Рекомендуется коррекция гипокалиемии перед началом терапии тиазидами. Совместимая гипомагниемия может вызвать гипокалиемию, более сложную для коррекции.

Поскольку Корсар Н содержит антагонист рецепторов ангиотензина II, следует соблюдать осторожность при его совместном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками, заменителями соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарин). Сообщалось о случаях гипокалиемии во время лечения тиазидными диуретиками. Рекомендуется регулярно проверять содержание калия и магния в сыворотке крови у пациентов с состояниями, включающими усиленную потерю калия. У всех пациентов, применяющих тиазидные диуретики, необходимо проверять баланс электролитов.

#### *Пациенты с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови (ОЦК)*

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

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

У пациентов с тяжелой степенью дефицита натрия и/или объема циркулирующей крови в организме, как, например, у получающих высокие дозы диуретиков, в отдельных случаях после начала терапии Корсаром Н может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Поэтому перед началом терапии этим лекарственным средством следует провести коррекцию содержания в организме натрия и объема циркулирующей крови.

При гипотензии пациента следует перевести в положение лежа и, если необходимо, провести внутривенную инфузию солевого раствора. Лечение можно продолжать сразу после стабилизации артериального давления.

### *Кальций*

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой и могут вызвать повышение содержания кальция в сыворотке крови. Тиазидные диуретики следует применять только после коррекции гиперкальциемии или лечения состояний, которые вызывают ее. Регулярно следует контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

### *Пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или другими состояниями с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) связано с олигурией и/или прогрессирующей азотемией, и редко – с острой почечной недостаточностью.

Применение Корсара Н больным с тяжелой хронической сердечной недостаточностью не обосновано.

Поскольку не может быть исключено, что из-за угнетения РААС применение Корсара Н также может быть связано с нарушением функции почек, его не следует применять таким пациентам.

### *Стеноз почечной артерии*

Корсар Н следует применять с особой осторожностью пациентам с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, поскольку у таких пациентов могут увеличиваться уровни мочевины крови и креатинина плазмы.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Не следует применять Корсар 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) нуждаются в особой осторожности.

#### *Нарушение функции почек*

Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин) регулирование дозы не требуется.

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

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $< 60$  мл/мин) сопутствующее применение препаратов-блокаторов рецепторов ангиотензина, в том числе Корсара Н или ингибиторов АПФ, с алискиреном противопоказано. Нет опыта применения валсартана больным с конечной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 10$  мл/мин) или пациентам, проходящим диализ.

#### *Трансплантация почек*

В настоящее время нет данных по безопасности применения лекарственного средства пациентам, которым недавно проведена трансплантация почки.

#### *Нарушение функции печени*

Необходима осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции печени. Для пациентов с незначительными и умеренными нарушениями функции печени без холестаза коррекция дозы не требуется. Однако Корсар Н следует применять с осторожностью. Заболевания печени существенно не изменяют фармакокинетические параметры гидрохлортиазида.

Тиазиды могут вызвать дисбаланс электролитов, печеночную энцефалопатию и гепаторенальный синдром. Таким образом, Корсар Н следует назначать таким

пациентам только после изучения соотношения риска и пользы и мониторинга клинических и лабораторных показателей. Корсар Н противопоказан пациентам с билиарным циррозом или холестаазом.

### *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 уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови, что может обострить гиперурикемию и привести к подагре. Поэтому Корсар Н не рекомендуется применять пациентам с гиперурикемией и/или подагрой. Больным сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозировки инсулина или пероральных гипогликемических препаратов. Тиазиды могут уменьшать экскрецию кальция с мочой и вызвать временное незначительное повышение уровня сывороточного кальция при отсутствии нарушений метаболизма кальция. Значительная гиперкальциемия может указывать на наличие у пациента фонового гиперпаратиреоза. Следует прекратить применение тиазидов перед проведением тестов для оценки функции паращитовидных желез.

### *Фоточувствительность*

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

### *Беременность*

В период беременности не следует приступать к применению антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если только продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные виды антигипертензивного лечения, имеющие установленный профиль безопасности для использования в период беременности. При выявлении беременности лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

## *Общие оговорки*

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам с повышенной чувствительностью к другим антагонистам рецепторов ангиотензина II в анамнезе. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду более возможны у пациентов с аллергией и астмой.

### *Ангионевротический отек*

Возникновение отека Квинке (в том числе отека гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей, и/или отеку лица, губ, глотки и/или языка) наблюдалось у пациентов, получавших валсартан, некоторые из этих пациентов имели в анамнезе отек Квинк при применении других препаратов, в том числе и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая ингибиторы АПФ. При развитии отека Квинке лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить. Противопоказано повторное применение препарата.

### *Хориоидальный выпот, острая близорукость и вторичная острая закрытоугольная глаукома*

Применение гидрохлоротиазида, сульфонида было связано с возникновением идиосинкратической реакции, которая может привести к хориоидальному выпоту с дефектом зрительного поля, острой переходной близорукостью и острой закрытоугольной глаукомой. Отмечается острое понижение остроты зрения или боль в глазах. Эта симптоматика обычно длится несколько часов или недель при приеме препарата. Нелеченая глаукома может привести к необратимой потере зрения.

Следует немедленно прекратить применение препарата. Может потребоваться медикаментозное или хирургическое лечение. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на применение сульфонида или пенициллина.

### *Пациенты с сердечной недостаточностью, предварительным инфарктом миокарда*

У пациентов, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, пациенты с серьезной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина может быть связано с олигурией и/или прогрессирующей азотемией. в отдельных случаях – с ОПН и летальным исходом. Оценка состояния больных с сердечной недостаточностью или после инфаркта миокарда должна всегда включать оценку функции почек.

## *Немеланомный рак кожи (НМРШ)*

Повышенный риск НМРШ (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях, основанных на датском национальном реестре рака. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может являться потенциальным механизмом развития НМРЖ.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске НМРЖ. Рекомендуется регулярно проверять кожу таких пациентов на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных изменениях кожи. Возможны профилактические меры с целью минимизации риска развития рака кожи, такие как ограничение воздействия солнечных лучей и ультрафиолетовых лучей, при воздействии солнечного света использование адекватной защиты. Подозрительные поражения кожи следует немедленно изучить, включая проведение гистологических исследований, биопсии. Применение гидрохлоротиазида также должно быть пересмотрено у пациентов, перенесших НМРЖ.

## *Фертильность*

Нет информации о влиянии валсартана на фертильность человека. Исследования на крысах не показали какого-либо влияния валсартана на фертильность.

Для пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Гидрохлоротиазид может снижать уровень йода в плазме крови.

Гидрохлоротиазид способен увеличивать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

## *Содержимое вспомогательных веществ*

Препарат содержит лактозу. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Лекарственное средство в дозировке 160/12,5 мг содержит азокраситель желтый запах FCF (E 110), что может вызвать аллергические реакции.

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

В начале применения лекарственного средства (период определяется индивидуально врачом) запрещается управлять автомобилем и выполнять

работу, что может привести к несчастному случаю, учитывая, что иногда может возникнуть головокружение или усталость. Позже степень запрета определяется врачом.

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

### *Беременность*

#### Валсартон

Лекарственное средство не следует применять беременным или женщинам, планирующим забеременеть. Если во время лечения этим 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 триместр вызывает у людей фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если антагонисты рецепторов ангиотензина II применяли с II триместра беременности, рекомендуется проведение ультразвукового контроля почек и черепа.

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

#### Гидрохлоротиазид

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

Врач, назначающий препарат, действующий на РААС, должен информировать женщину о потенциальных рисках в период беременности.

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, риск эмбриональных заболеваний и заболеваний плода не может быть исключен. Согласно ретроспективным данным, применение ингибиторов АПФ в I триместре связано с потенциальным риском врожденных дефектов. Кроме того, были

зарегистрированы поражения у плода и летальное последствие в связи с применением в течение II и III триместра препаратов, непосредственно влияющих на РААС. У людей фетальная почечная перфузия, зависящая от развития РААС, начинается в течение II триместра. Таким образом, риск, связанный с лечением валсартаном, выше в течение II и III триместра. Были сообщения о спонтанных абортах, олигогидрамнионе и дисфункции почек у новорожденных, когда беременные женщины случайно принимали валсартан.

Новорожденных, подвергавшихся воздействию препарата внутриутробно, следует тщательно обследовать наличие достаточного количества мочи, гиперкалиемии и показателей артериального давления. Если необходимо, принять соответствующие медицинские меры (например, провести регидратацию), чтобы удалить препарат из кровообращения.

Внутриматочное действие тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может вызвать желтуху или тромбоцитопению у плода и новорожденного или другие побочные реакции, которые наблюдались у взрослых.

#### *Период кормления грудью*

Если применение препарата крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить. Нет никакой информации о применении валсартана во время кормления грудью. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту и грудное молоко человека в небольших количествах. Тиазиды в высоких дозах вызывают диурез, что может ингибировать продуцирование молока. В период кормления грудью желательно использовать альтернативные методы лечения с лучше установленными профилями безопасности, особенно в период кормления новорожденного или недоношенного ребенка.

#### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая доза Корсар Н - 1 таблетка 80 мг/12,5 мг в сутки. При недостаточном снижении АД через 3–4 недели лечения рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 1 таблетка 160 мг/12,5 мг в сутки. Таблетки 160 мг/25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение АД при применении таблеток 160 мг/12,5 мг. Если и далее при применении таблеток 160 мг/25 мг АД снижается недостаточно, рекомендуется рассмотреть возможность продолжения лечения с дозировкой 320 мг/12,5 мг. Таблетки 320 мг/25 мг назначать пациентам, у которых не достигается достаточное снижение АД при применении таблеток 320 мг/12,5 мг.

Максимальная суточная дозировка составляет 320 мг/25 мг.

В случае отсутствия эффекта от лечения лекарственным средством Корсар Н после 8 недель необходимо рассмотреть применение дополнительного или альтернативного лекарственного средства.

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

Лекарственное средство Корсар Н можно принимать независимо от еды. Таблетки следует запивать небольшим количеством воды.

*Применение пациентам пожилого возраста (более 65 лет)*

Корсар Н можно применять пациентам любого возраста.

*Применение пациентам с почечной недостаточностью*

Для пациентов с почечной недостаточностью может потребоваться снижение дозы. В связи с тем, что Корсар Н содержит гидрохлоротиазид, он противопоказан пациентам с анурией, а в случае применения пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин) требуется особая осторожность.

Нет данных о применении валсартана пациентам с конечной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 10$  мл/мин) и пациентам с диализом.

**Печеночная недостаточность**

Для пациентов с печеночной недостаточностью может потребоваться снижение дозы. В связи с тем, что Корсар Н содержит гидрохлоротиазид, его необходимо применять с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью. В связи с тем, что Корсар Н содержит валсартан, он противопоказан пациентам с билиарным циррозом или холестаазом.

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

## **Дети**

Препарат Корсар Н не рекомендуется для применения детям в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

## **Передозировка**

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

При передозировке гидрохлоротиазида могут возникнуть следующие симптомы: тошнота, сонливость, гиповолемия, нарушение баланса электролитов и как следствие аритмия и мышечные спазмы. Наиболее характерными признаками передозировки также являются тахикардия, артериальная гипотензия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезия, истощение, расстройства сознания, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, алкалоз, повышенный в основном почечная недостаточность).

Во всех случаях передозировка следует принять общие поддерживающие меры, в частности проводить мониторинг состояния пациента и меры по стабилизации сердечно-сосудистой функции. Терапевтические меры зависят от того, как давно была принята большая доза, а также от тяжести симптомов; при этом первоочередной задачей 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 обеспечить восстановление водно-солевого баланса путем внутривенного введения изотонического солевого раствора.

Валсартан нельзя вывести из организма с помощью гемодиализа из-за его связывания с белками плазмы, но для выведения из организма гидрохлоротиазида гемодиализ эффективен.

## **Побочные реакции**

Нежелательные реакции, о которых наиболее часто сообщали в ходе клинических исследований применение валсартана с гидрохлоротиазидом по сравнению с плацебо и в постмаркетинговый период, приведены ниже систем органов.

Частота нежелательных побочных реакций определена следующим образом: 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 каждой группе по частоте нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения тяжести.

Нежелательные реакции валсартана/гидрохлоротиазида

## Инфекции

Нечасто: вирусные инфекции, лихорадка.

## Нарушения обмена веществ, метаболизма

Нечасто: дегидратация.

Неизвестно: гипокалиемия, гипонатриемия.

## Неврологические расстройства

Часто: головная боль, усталость, головокружение.

Нечасто: астения, головокружение, бессонница, тревожность, парестезия.

Редко депрессия.

Неизвестно: синкоп.

## Со стороны органов зрения

Нечасто: нечеткость зрения.

Редко: конъюнктивит.

## Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Нечасто: средний отит, звон в ушах.

## Сердечные расстройства

Нечасто: сердцебиение, тахикардия.

## Сосудистые расстройства

Нечасто: отеки, артериальная гипотензия, гипергидроз.

## Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто кашель, ринит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей.

Нечасто: бронхит, одышка, синусит, фаринголарингеальная боль, сухость во рту.

Очень редко: эпитаксис.

Неизвестно: некардиогенный отек легких.

## Желудочно-кишечные расстройства

Часто: диарея.

Нечасто: боли в животе, нарушение пищеварения, тошнота, гастроэнтерит.

#### Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Часто: боли в спине, артралгия.

Нечасто: боль в конечностях, боль в груди, боль в шее, артрит, растяжение и деформация, судороги мышц, миалгия.

#### Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

Очень редко: нарушение функции почек.

#### Со стороны репродуктивной системы

Часто: эректильная дисфункция.

#### Общие расстройства

Нечасто: повышенная утомляемость.

#### Исследование

Неизвестно: повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови, повышение уровня билирубина и

креатинина в плазме крови, гипокалиемия, гипонатриемия, повышение уровня азота мочевины в крови, нейтропения.

Снижение уровня калия в сыворотке крови более чем на 20% наблюдалось у 3,7% пациентов, получавших валсартан с гидрохлоротиазидом, и 3,1% пациентов, получавших плацебо.

Повышение содержания креатинина и азота мочевины в крови наблюдалось соответственно у 1,9% и 14,7% пациентов, принимавших валсартан с гидрохлоротиазидом, и 0,4% и 6,3% соответственно пациентов, получавших плацебо в контролируемых клинических исследованиях.

Во время клинических исследований у пациентов с гипертензией наблюдались следующие явления независимо от причинно-следственной связи с исследуемым лекарственным средством: гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, растяжение мышц, заложенность носа, назофарингит, боль в шее, периферический отек, заложенность пазух.

Ниже описанные реакции были связаны с монотерапией валсартаном, но не наблюдались при применении валсартана с гидрохлоротиазидом.

В редких случаях терапия валсартаном может быть связана с снижением уровня гемоглобина и гематокрита. В контролируемых клинических исследованиях о значительном (>20%) снижении гематокрита и уровня гемоглобина наблюдалось соответственно у 0,8% и 0,4% пациентов. У 0,1% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось снижение гематокрита или уровня гемоглобина.

Нейтропения наблюдалась у 1,9% пациентов, получавших валсартан, и 1,6% пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

В контролируемых клинических исследованиях значительное повышение уровня креатинина, калия и общего билирубина в сыворотке крови наблюдалось соответственно у 0,8%, 4,4% и 6% пациентов, получавших валсартан, и 1,6%, 6,4% и 12,9% пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

У пациентов, получавших валсартан, редко наблюдалось повышение показателей функции печени.

Нет необходимости проводить специальный мониторинг лабораторных показателей у пациентов с эссенциальной гипертензией, получающих терапию валсартаном.

Нижеследующие реакции наблюдались во время клинических испытаний у больных гипертонической болезнью: абдоминальная боль в верхней части живота, беспокойство, артрит, боль в спине, бронхит, острый бронхит, боль в груди, головокружение, диспепсия, одышка, сухость во рту импотенция, гастроэнтерит, головные боли, повышенное потоотделение, гипестезия, грипп, бессонница, растяжение связок, судороги мышц, растяжение мышц, тошнота, заложенность носа, застойные явления в околоносовых пазухах, боль в шее, отек, средний отит, боль в конечностях, учащенное сердцебиение, фаринголарингеальная боль, полакиурия, 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.

В постмаркетинговый период были сообщения о синкопе и очень редких случаях ангионевротического отека, сыпи, потери сознания и других реакций гиперчувствительности, таких как сывороточная недостаточность и васкулит, а также о случаях дисфункции почек. Сообщалось о буллезном дерматите, частота возникновения которого неизвестна.

## Дополнительная информация по отдельным компонентам

Нежелательные реакции, возникающие при применении валсартана и гидрохлоротиазида отдельно, могут быть потенциальными нежелательными эффектами также при применении Корсара Н, даже если они не наблюдались в клинических испытаниях или в течение постмаркетингового периода.

### Нежелательные реакции при применении валсартана

#### Со стороны системы крови и лимфатической системы

Неизвестно: понижение уровня гемоглобина, понижение гематокрита, тромбоцитопения.

#### Со стороны иммунной системы

Неизвестно: другие реакции гиперчувствительности/аллергические реакции, включая сывороточную болезнь.

#### Нарушения обмена веществ, метаболизма

Неизвестно повышение уровня калия в плазме, гипонатриемия.

#### Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Нечасто: вестибулярное головокружение (вертиго).

#### Сосудистые расстройства

Неизвестно: васкулит.

#### Желудочно-кишечные расстройства

Нечасто: боли в животе, гастроэнтерит.

#### Расстройства гепатобилиарной 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, ОПН.

#### Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Часто: артралгия.

Неврологические расстройства

Нечасто: астения, бессонница, головокружение.

Редко: невралгия.

#### Со стороны репродуктивной системы

Нечасто: понижение либидо.

#### Сердечные расстройства

Очень редко: сердечная аритмия

Есть сообщения об одном случае ангионевротического отека.

Реакции, которые 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.

#### Нежелательные реакции при применении гидрохлоротиазида

Гидрохлоротиазид широко используется в течение многих лет, часто в более высоких дозах, чем содержащиеся в Корсаре® Н. Нижеследующие нежелательные реакции были зарегистрированы у пациентов, получавших тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, как монотерапию:

#### Со стороны обмена веществ, метаболизма

Очень часто: при применении высоких доз – повышение уровня липидов крови, гипокалиемия.

Часто: гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия.

Редко: гиперкальциемия, гипергликемия, глюкозурия и ухудшение метаболизма у больных сахарным 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: головные боли, головокружение, парестезия.

#### Со стороны органов зрения

Редко: нечеткость зрения в первые несколько недель после начала лечения.

Неизвестно: острая миопия и острая закрытоугольная глаукома, хориоидный выпот.

#### Кардиальные нарушения

Редко: аритмия.

#### Сосудистые расстройства

Часто: постуральная гипотензия, которая может усиливаться при употреблении алкоголя, анестетиков, седативных препаратов.

#### Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень редко: дыхательная недостаточность, включая пневмонию и отек легких.

#### Желудочно-кишечные расстройства

Часто: потеря аппетита, легкая тошнота и рвота.

Редко: запор, ощущение желудочно-кишечного дискомфорта, диарея.

Очень редко: панкреатит.

#### Со стороны гепатобилиарной системы

Редко: внутрипеченочный холестаз или желтуха.

### Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Часто: крапивница и другие виды сыпи.

Редко: фотосенсибилизация.

Очень редко: некротический васкулит и токсический эпидермальный некролиз, кожные реакции, подобны красной волчанке, реактивация красной волчанки кожи.

Неизвестно: мультиформная эритема.

### Со стороны репродуктивной системы

Часто: импотенция.

### Со стороны мочевыделительной системы

Неизвестно: ОПН, почечные расстройства.

### Общие расстройства

Неизвестно: повышение температуры, усталость.

### Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Неизвестно: мышечные спазмы.

### Доброкачественные новообразования, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы)

Неизвестно: нееланомный рак кожи (базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак).

### **Срок годности**

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке (фасовка и упаковка из in bulk фирмы-производителя Балканфарма Дупница АТ, Болгария).

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Источник инструкции**

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