

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.09.2025 № 1440
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20995/01/01
UA/20995/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Ювента®
(Juventa)

Склад:

діючі речовини: сакубітріл, валсартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрілу і 51,4 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану (сакубітріл/валсартан));

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (E 172);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрілу і 102,8 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрілу і валсартану (сакубітріл/валсартан));

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ювента®, 100 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від світло-жовтого до жовтого кольору, овальні, без риски, двоопуклі.

Ювента®, 200 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, круглі, без риски, двоопуклі.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Фармакодинамічні ефекти сакубітрілу і валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування лікарського засобу у здорових добровольців, а також у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. Ефекти, що відзначались, відповідали механізму дії комплексу діючих речовин, що полягає в одночасному пригніченні неприлізину і блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У семиденному дослідженні за участю пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, в якому валсартан застосовували як контроль, застосування сакубітрілу і валсартану спричиняло статистично значиме короточасне збільшення натрійурезу, збільшення концентрації циклічного гуазинмонофосфату (цГМФ) в сечі і зниження концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) і N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного

пептиду (NT-proBNP) в плазмі крові (порівняно з валсартаном). У 21-денному дослідженні у пацієнтів зі зниженою ФВ лівого шлуночка застосування сакубітрилу і валсартану статистично значуще збільшувало концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) і цГМФ в сечі і концентрації цГМФ у плазмі крові, а також знижувало плазмові концентрації NT-proBNP, альдостерону і ендотеліну-1 (порівняно з вихідним рівнем). Крім того, застосування сакубітрилу і валсартану блокує АТ₁-рецептор, на що вказує збільшення активності і концентрації реніну в плазмі крові. В ході дослідження PARADIGM-HF комплекс сакубітрилу і валсартану спричиняв більш виражене зниження концентрації NT-proBNP в плазмі крові і більш значне підвищення концентрацій мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та цГМФ в сечі, ніж еналаприл. Тоді як BNP є субстратом неприлізину, NT-proBNP таким не є. Тому NT-proBNP, на відміну від BNP, можна використовувати як біомаркер під час спостереження за пацієнтами із серцевою недостатністю, які отримують комплекс сакубітрилу і валсартану (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Неприлізин — один з декількох ферментів, які беруть участь у метаболізмі амілоїду-β (Aβ) головного мозку і спинномозкової рідини (СМР). На фоні застосування сакубітрилу/валсартану в дозуванні 194 мг сакубітрилу / 206 мг валсартану один раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Aβ 1-38 в спинномозковій рідині збільшувалася; при цьому концентрація Aβ 1-40 і 1-42 в СМР ніяк не змінювалася. Клінічне значення цього факту невідоме.

Клінічна ефективність і безпека

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

Дослідження PARADIGM-HF

PARADIGM-HF — мультинаціональне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження за участю 8 442 пацієнтів, в ході якого порівнювалися сакубітрил/валсартан і еналаприл, які приймали дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю II–IV класу згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) і зниженою фракцією викиду (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] ≤ 40 %, пізніше скоригована до ≤ 35 %) додатково до інших препаратів, що призначаються при серцевій недостатності. Первинна кінцева точка була комбінованою — смерть унаслідок серцево-судинної патології або госпіталізація у зв'язку із серцевою недостатністю. Пацієнти із систолічним артеріальним тиском (САТ) < 100 мм рт. ст., з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл / хв / 1,73 м²) і з порушенням функції печінки тяжкого ступеня були виключені зі скринінгу і, як наслідок, не пройшли проспективне дослідження.

До включення у дослідження пацієнти отримували лікування стандартними методами, зокрема інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту/ блокаторами рецепторів ангіотензину (АПФ/БРА) (> 99 %), бета-блокаторами (94 %), антагоністами мінералокортикоїдів (58 %) і діуретиками (82 %). Середній період спостереження становив 27 місяців, пацієнти отримували терапію до 4,3 року.

Від пацієнтів вимагалось припинити терапію інгібіторами АПФ або БРА, після чого вони включалися в послідовний, простий сліпий період введення і отримували еналаприл по 10 мг два рази на добу, потім просту сліпу терапію сакубітрилом/валсартаном по 100 мг два рази на добу з підвищенням до 200 мг два рази на добу (див. розділ «Побічні реакції» щодо припинення терапії під час цього періоду). Потім їх рандомізували для участі в подвійно сліпому періоді дослідження, де вони отримували або сакубітрил/валсартан у дозі 200 мг, або еналаприл — по 10 мг два рази на добу (сакубітрил/валсартан: n = 4 209; еналаприл: n = 4 233). Середній вік пацієнтів досліджуваної популяції — 64 роки, при цьому 19 % були віком від 75 років. На момент рандомізації 70 % пацієнтів мали хронічну серцеву недостатність II класу за NYHA, 24 % пацієнтів — до III класу і 0,7 % — до IV класу. Середній рівень ФВЛШ становив 29 %; 963 (11,4 %) пацієнти мали вихідний рівень ФВЛШ > 35 % і ≤ 40 %.

У групі сакубітрилу/валсартану 76 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 200 мг два рази на

добу до кінця дослідження (середня добова доза — 375 мг). У групі еналаприлу 75 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 10 мг два рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза — 18,9 мг).

Сакубітрил/валсартан порівняно з еналаприлом статистично достовірно знижував ризик летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризик потреби госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю (21,8 % в групі досліджуваного препарату проти 26,5 % в групі еналаприлу). Абсолютне зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризику потреби госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю становило 4,7 % (3,1 % — зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію та 2,8 % — зниження ризику первинної госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю). Відносне зниження ризику в порівнянні з еналаприлом становило 20 %. Ефект відзначався на ранніх етапах застосування препарату і зберігався протягом усього періоду дослідження. Розвитку ефекту сприяли обидва діючих компонента лікарського засобу. Частота випадків раптової смерті, які становили 45 % усіх летальних наслідків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного препарату знизилася на 20 % в порівнянні з групою еналаприлу (відношення ризиків (ВР) 0,80, $p = 0,0082$). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку у 26 % випадків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного препарату знизилася на 21 % в порівнянні з таким показником у групі еналаприлу (ВР 0,79, $p = 0,0338$).

Зниження цього ризику стабільно спостерігалось в підгрупах за статтю, віком, расою, місцем проживання, класом за NYHA (II/III), фракцією викиду, нирковою функцією, наявністю в анамнезі діабету або гіпертензії, терапією серцевої недостатності і фібриляцією передсердь.

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

Таблиця 1. Ефект терапії, визначений за допомогою первинної комбінованої кінцевої точки, її компонентів та показників смертності з усіх причин, протягом середньої тривалості спостереження 27 місяців

Показники	Сакубітрил/валсартан N = 4187* n (%)	Еналаприл N = 4212* n (%)	Відношення ризиків (95 % ДІ [довірчий інтервал])	Відносне зниження ризиків	p-значення ***
Комбінована кінцева точка смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Окремі компоненти первинної комбінованої кінцевої точки					
Смерть через серцево-судинну патологію**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Перша госпіталізація через серцеву недостатність	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Вторинні кінцеві точки					

Загальна смертність	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93) 0,0005	16 %	0,0005
---------------------	-------------	-------------	--------------------------------	------	--------

* Первинна кінцева точка була визначена як час першого випадку смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізації через серцеву недостатність.

** Поняття «смерть через серцево-судинну патологію» охоплює всі летальні випадки до дати збору даних незалежно від попередньої госпіталізації пацієнта.

*** Одностороннє р-значення.

Дослідження TITRARIION

TITRATION — це 12-тижневе дослідження безпеки і переносності препарату за участю 538 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (II–IV клас за NYHA) і систолічною дисфункцією (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %), які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи приймали інгібітори АПФ або БРА в різних дозах перед включенням в дослідження. Пацієнти спочатку отримували сакубітріл/валсартан по 50 мг два рази на добу, потім дозу збільшили до 100 мг два рази на добу, потім — до цільової дози 200 мг два рази на добу протягом 3- або 6-тижневого періоду.

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

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів перенесло термін обов'язкового надання результатів досліджень щодо однієї або декількох груп педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю.

Механізм дії

Сакубітріл/валсартан демонструє механізм дії інгібітора антагоніста рецепторів неприлізину шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; NEP) через LBQ657 — активний метаболіт сакубітрілу — і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT₁) валсартаном. Додатковий позитивний вплив сакубітрілу/валсартану на серцево-судинну систему у пацієнтів із серцевою недостатністю пояснюється тим, що LBQ657 активує пептиди, які розпадаються під впливом неприлізину, зокрема натрійуретичні пептиди (НП), тоді як валсартан пригнічує негативні ефекти ангіотензину II. НП проявляють свій ефект за рахунок активації мембранозв'язаних рецепторів, пов'язаних з гуанілциклазою, що призводить до підвищення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і викликає симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну і альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну і антифібротичну дію.

Валсартан, вибірково блокуючи рецептори AT₁, пригнічує негативний вплив ангіотензину II на серцево-судинну систему і нирки, а також блокує вивільнення альдостерону, залежне від ангіотензину II. Це запобігає стійкій активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка спричиняє звуження судин, затримку натрію і води нирками, активацію зростання і проліферацію клітин, а також може призвести до порушення функції серцево-судинної системи.

Фармакокінетика

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в лікарському засобі Ювента[®], має більш високу біодоступність порівняно з валсартаном, що міститься в інших таблетованих препаратах; 26 мг, 51 мг і 103 мг валсартану в лікарському засобі Ювента[®] еквівалентні відповідно 40 мг, 80 мг і 160 мг валсартану в інших таблетках.

Всмоктування

Після перорального застосування Ювента[®] розпадається на валсартан і неактивну форму (проліки) сакубітрілу. Сакубітріл далі метаболізується до активного метаболіту LBQ657.

Пікові концентрації вищезазначених речовин в плазмі крові досягаються через 2 години, 1 годину і 2 години відповідно. Абсолютна біодоступність сакубітрилу і валсартану перевищує 60 % і 23 % відповідно.

Після застосування лікарського засобу Ювента® два рази на добу рівноважні концентрації сакубітрилу, LBQ657 і валсартану досягаються протягом трьох днів. Статистично значимого накопичення сакубітрилу і валсартану в рівноважному стані не відзначається; в той же час накопичення LBQ657 перевищує концентрацію при одноразовому застосуванні в 1,6 раза. Прийом препарату під час їди клінічно значуще не змінює показники системного впливу сакубітрилу, LBQ657 і валсартану. Лікарський засіб Ювента® можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан міцно зв'язуються з білками плазми крові (94–97 %). LBQ657 незначною мірою проникає через гематоенцефалічний бар'єр (0,28 %). Середній уявний об'єм розподілу валсартану і сакубітрилу становить 75 і 103 літри відповідно.

Метаболізм

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

Оскільки і сакубітрил, і валсартан мінімальною мірою метаболізуються за участю ізоферментів цитохрому CYP450, зміна їхньої фармакокінетики у разі одночасного застосування препаратів, що впливають на ізоферменти CYP450, є малоїмовірною.

Дослідження метаболізму *in vitro* вказують на те, що ймовірність лікарських взаємодій, опосередкованих ізоферментами цитохрому CYP 450, вкрай низька, оскільки метаболізм лікарського засобу Ювента® через ензими CYP450 обмежений. Ювента® не активує і не інгібує ензими CYP450.

Виведення

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

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан виводяться з плазми із середнім періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) приблизно 1,43 год, 11,48 год і 9,90 год відповідно.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика сакубітрилу, LBQ657 і валсартану була приблизно лінійною у всьому діапазоні доз лікарського засобу Ювента® — від 50 мг до 200 мг.

Фармакокінетика в окремих груп хворих

Літні пацієнти. Експозиції LBQ657 і валсартану у пацієнтів віком понад 65 років вищі на 42 % і 30 % відповідно, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Порушення функції нирок. Спостерігалася кореляція між нирковою функцією і системним впливом LBQ657 у пацієнтів з легкою або тяжкою формою порушення функції нирок. Вплив LBQ657 у пацієнтів із середньою ($30 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2 \leq \text{рШКФ} < 60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) і тяжкою формою порушення ($15 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2 \leq \text{рШКФ} < 30 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) був у 1,4 і 2,2 раза вищим порівняно з таким у пацієнтів з легкою формою порушення функції нирок ($60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2 \leq \text{рШКФ} < 90 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) — це найбільша група пацієнтів, що брала участь в дослідженні PARADIGM-HF. Вплив валсартану був однаковим у пацієнтів із середньою і тяжкою формами порушення функції нирок порівняно з пацієнтами з легкою формою. Дослідження за участю пацієнтів на гемодіалізі не проводилися. Однак LBQ657 і валсартан значною мірою зв'язуються з білками плазми, отже їх виведення під час гемодіалізу є малоїмовірним.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості експозиція сакубітрилу збільшувалася в 1,5 і 3,4 раза, LBQ657 — в 1,5 і 1,9 раза і валсартану — в 1,2 і 2,1 раза відповідно в порівнянні з такою у здорових добровольців. Однак у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості

вплив вільних концентрацій LBQ657 збільшився в 1,47 і 3,08 разів відповідно, а вплив вільних концентрацій валсартану збільшився в 1,09 і 2,20 разів відповідно в порівнянні зі здоровими добровольцями. Сакубітрин/валсартан не досліджувався у пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня, біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Вплив статі. Фармакокінетика лікарського засобу Ювента® (сакубітрин, LBQ657 і валсартан) однакова у чоловіків і жінок.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Протипоказання

- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин.
- Одночасне застосування з інгібіторами АПФ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарський засіб Ювента можна приймати, якщо з моменту припинення прийому інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА (див. розділ «Особливості застосування»).
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл / хв / 1,73 м²) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Сумісне застосування протипоказано

Інгібітори АПФ. Одночасне застосування лікарського засобу Ювента® з інгібіторами АПФ протипоказане, оскільки одночасне інгібування неперилізіну (NEP) і АПФ підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію лікарським засобом Ювента® слід починати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози інгібітора АПФ. Терапія інгібітором АПФ повинна починатися не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози лікарського засобу Ювента® (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Аліскірен. Одночасне застосування лікарського засобу Ювента® з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом і пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл / хв / 1,73 м²) (див. розділ «Протипоказання»). Комбінація лікарського засобу Ювента® і прямих інгібіторів реніну, таких як аліскірен, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Поєднання лікарського засобу Ювента® з аліскіреном потенційно пов'язано з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включно з гострою нирковою недостатністю) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Сумісне застосування небажане

Ювента® містить валсартан, отже цей лікарський засіб не повинен застосовуватися з іншими препаратами, що містять БРА (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування вимагає запобіжних заходів

Субстрати OATP1B1 і OATP1B3 (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази), наприклад статини. Дані

in vitro вказують на те, що сакубітрил інгібує транспортери OATP1B1 і OATP1B3. Як наслідок, Ювента® може збільшити системну експозицію субстратів OATP1B1 і OATP1B3, зокрема статинів. Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану збільшувало C_{\max} аторвастатину і його метаболітів в 2 рази, а AUC — в 1,3 раза. Таким чином, слід проявляти обережність у разі одночасного застосування лікарського засобу Ювента® зі статинами. При одночасному застосуванні симвастатину та сакубітрилу/валсартану клінічно значущої взаємодії не спостерігалось.

Інгібітори фосфодіестерази 5, включаючи силденафіл. У пацієнтів з вираженим підвищенням артеріального тиску (АТ), які отримували сакубітрил/валсартан (до досягнення рівноважної концентрації), одноразове застосування силденафілу посилювало антигіпертензивну дію порівняно із застосуванням препарату як монотерапії. З цієї причини пацієнтам, які отримують лікарський засіб Ювента®, застосовувати силденафіл або інший інгібітор фосфодіестерази 5-го типу слід з обережністю.

Калій. Одночасне застосування калієзберезних діуретиків (тріамтерен, амілорид), антагоністів мінералокортикоїдів (наприклад, спіронолактон, еплеренон), калієвих добавок або калієвмісних замінників кухонної солі, інших препаратів (наприклад, гепарин) може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові і рівня сироваткового креатиніну. У пацієнтів, які отримують лікарський засіб Ювента® одночасно з цими препаратами, рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У літніх пацієнтів, пацієнтів з гіповолемією (включаючи тих, хто отримує діуретики) або пацієнтів з порушенням ниркової функції одночасне застосування лікарського засобу Ювента® і нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) підвищує ризик погіршення функції нирок.

У пацієнтів, які отримують лікарський засіб Ювента® одночасно з НПЗЗ, рекомендується контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати літію. Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці і токсичність при одночасному застосуванні літію й інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи сакубітрил/валсартан. Отже, комбінація цих препаратів не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації необхідне, потрібен ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові. У разі застосуванні діуретиків ризик токсичної дії літію може зростати.

Фуросемід. Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і фуросеміду не впливало на фармакокінетику сакубітрилу/валсартану, але зменшувало C_{\max} і AUC фуросеміду на 50 % і 28 % відповідно. Тоді як об'єм сечі істотно не змінювався, виділення натрію з сечею скорочувалось протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалась порівняно з вихідною дозою до кінця дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан.

Нітрати, наприклад нітрогліцерин. Лікарської взаємодії між сакубітрилом/валсартаном і нітрогліцерином, що вводиться внутрішньовенно для зниження кров'яного тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину й сакубітрилу/валсартану частота серцевих скорочень відрізнялася на 5 ударів на хвилину у порівнянні із застосуванням тільки нітрогліцерину як монотерапії. Аналогічний вплив на частоту серцевих скорочень спостерігався, коли сакубітрил/валсартан приймали із сублінгвальними, пероральними або трансдермальними нітратами. Загалом коригування дози не потрібне.

Транспортери OATP і MRP2. Активний метаболіт сакубітрилу (LBQ657) і валсартан є субстратами OATP1B1, OATP1B3, OAT1 і OAT3; валсартан — це також субстрат MRP2. Таким чином, одночасне застосування лікарського засобу Ювента® з інгібіторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (наприклад, рифампіцин, циклоспорин), OAT1 (наприклад, тенофовір, цидофовір) або MRP2 (наприклад, ритонавір) може призвести до підвищення системної експозиції LBQ657 або валсартану. Слід дотримуватись обережності на початку і в момент завершення сумісного застосування лікарського засобу Ювента® і вказаних препаратів.

Метформін. Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і метформіну призводило до

зниження C_{\max} і AUC метформіну на 23 %. Клінічна значущість цих даних невідома. Тому до призначення лікарського засобу Ювента[®] пацієнтам, що приймають метформін, потрібно оцінити їхній клінічний стан.

Незначні взаємодії

Клінічно значущі лікарські взаємодії не були відзначені під час застосування сакубітрилу/валсартану і дигоксину, варфарину, гідрохлортіазиду, амлодипіну, омепразолу, карведилолу або комбінації левоноргестрелу/етинілестрадіолу.

Особливості застосування

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Комбінація лікарського засобу Ювента[®] з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Лікарський засіб Ювента[®] не можна приймати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітору АПФ не пройде 36 годин. Після припинення терапії лікарським засобом Ювента[®] прийом інгібіторів АПФ не повинен починатися раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози лікарського засобу Ювента[®] (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується одночасно застосовувати лікарський засіб Ювента[®] з прямими інгібіторами реніну, зокрема з аліскіреном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінація лікарського засобу Ювента[®] з препаратами, що містять аліскірен, протипоказана пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок ($\text{рШКФ} < 60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ювента[®] містить валсартан, отже, цей лікарський засіб не повинен застосовуватися з іншими препаратами, що містять БРА (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпотензія

Лікування не слід починати, якщо САТ не становить ≥ 100 мм рт. ст. у дорослих пацієнтів або ≥ 5 -го перцентилля для віку у педіатричних пацієнтів. Пацієнти із САТ < 100 мм рт. ст. не досліджувались (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відомо про випадки симптоматичної гіпотензії у дорослих пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан під час клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів віком ≥ 65 років, пацієнтів з хворобою нирок і пацієнтів з низьким САТ (< 112 мм рт. ст.). На початковій стадії терапії або під час титрування дози лікарського засобу Ювента[®] артеріальний тиск потрібно контролювати в плановому порядку. У разі гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію лікарським засобом Ювента[®] (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати необхідність коригування дози діуретиків, супутніх антигіпертензивних засобів, а також взяти до уваги інші причини гіпотензії (наприклад, гіповолемія). Імовірність виникнення вираженого зниження артеріального тиску, як правило, вища у пацієнтів з наявністю гіповолемії, яка може бути викликана одночасним застосуванням діуретичних засобів, дотриманням низькосольової дієти, наявністю діареї або блювання. Знижений рівень натрію в крові та/або зменшений об'єм циркулюючої крові (ОЦК) слід відкоригувати до початку терапії лікарським засобом Ювента[®] за умови, що це не призведе до ризику надлишку ОЦК.

Порушення функції нирок

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинно включати оцінку функції нирок. Пацієнти з порушенням функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості значною мірою схильні до розвитку гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня ($\text{рШКФ} < 30 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$), які мають високий ризик розвитку гіпотензії, вкрай обмежений (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досвіду застосування сакубітрилу/валсартану пацієнтам з порушенням функції нирок у термінальній стадії хвороби нирок немає, тому застосування препарату в цьому випадку не рекомендується.

Погіршення функції нирок

Застосування лікарського засобу Ювента[®], як і будь-якого іншого препарату, що діє на РААС, може призвести до погіршення функції нирок. Ризик підвищується при дегідратації або одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі клінічно значимого погіршення функції нирок слід розглянути питання про зменшення дози лікарського засобу Ювента[®].

Гіперкаліємія

Лікування не слід починати, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л у дорослих пацієнтів і >5,3 ммоль/л у дітей. Терапія лікарським засобом Ювента[®] збільшує ризик розвитку гіперкаліємії, при цьому гіпокаліємія також може виникнути (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується регулярно контролювати рівень сироваткового калію, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, цукровий діабет, гіпоальдостеронізм або дієта з високим вмістом калію, а також прийом антагоністів мінералокортикоїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку клінічно значущої гіперкаліємії рекомендується корекція дози супутніх препаратів або тимчасове зниження дози, або припинення терапії. Припинення терапії рекомендується, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л.

Ангіоневротичний набряк

На фоні застосування сакубітрилу/валсартану відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При виникненні ангіоневротичного набряку застосування лікарського засобу Ювента[®] слід негайно припинити і призначити належне лікування та спостереження за станом пацієнта до повного і стійкого зникнення всіх симптомів. Препарат не слід застосовувати повторно. У випадках підтвердженого ангіоневротичного набряку, який поширювався тільки на обличчя і губи, цей стан, як правило, минав сам по собі, хоча призначення антигістамінних засобів сприяло полегшенню симптомів.

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

Пацієнти, які мали в анамнезі ангіоневротичний набряк, не досліджувалися. Цій категорії пацієнтів рекомендується призначати лікарський засіб Ювента[®] з великою обережністю через високий ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікарський засіб Ювента[®] протипоказаний пацієнтам, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк на фоні застосування інгібітора АПФ чи БРА або спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Протипоказання»).

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

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечника у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти мали біль у животі, нудоту, блювання та діарею. Симптоми зникли після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечника, слід припинити застосування сакубітрилу/валсартану та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Пацієнти зі стенозом ниркової артерії

Ювента[®] може спричинити підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з однібічним або двобічним стенозом ниркових артерій. Пацієнтам зі стенозом ниркової артерії препарат слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи функцію нирок.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA

Потрібно дотримуватися обережності у разі застосування лікарського засобу Ювента[®] пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA, оскільки дані про клінічне застосування цієї категорії пацієнтів обмежені.

Напріуретичний пептид B-типу (BNP)

BNP не є належним біомаркером серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували

лікарський засіб Ювента[®], оскільки він являє собою субстрат неприлізину (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Досвід клінічного застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за Чайлдом — П'ю) або зі значеннями аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ), що перевищують верхню межу норми в два рази, обмежений. Пацієнти цієї категорії більш чутливі до дії препарату, і ступінь безпеки для них не встановлений. Отже, необхідно з обережністю призначати препарат таким пацієнтам (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»). Лікарський засіб Ювента[®] протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом — П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).

Психічні розлади

Під час прийому сакубітрилу/валсартану спостерігалися такі психічні розлади, як галюцинації, параноя та розлади сну, що були асоційовані з прийомом препарату. Якщо у пацієнта виникають такі явища, слід розглянути питання про припинення лікування сакубітрилом/валсартаном.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто вважається таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, лікування треба негайно припинити і призначити інший лікарський засіб, дозволений до застосування вагітним.

Валсартан. Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності внаслідок впливу інгібіторів АПФ під час першого триместру вагітності не є остаточними; однак не можна виключати деякого підвищення такого ризику. Незважаючи на відсутність контрольованих епідеміологічних досліджень тератогенності, пов'язаної з БРА, подібні ризики можуть існувати у разі застосування цього класу лікарських засобів. Крім випадків, коли продовження терапії БРА є необхідним, пацієнок, які планують вагітність, потрібно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати з перевіреним профілем безпеки для застосування під час вагітності. Лікування препаратами БРА слід припинити відразу після настання вагітності і, якщо необхідно, призначити альтернативну терапію. Відомо, що терапія БРА під час другого і третього триместру провокує фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо препарати БРА застосовували з другого триместру вагітності, рекомендується здійснювати ультразвукове обстеження нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, матері яких приймали БРА, слід ретельно контролювати щодо розвитку гіпотензії (див. розділ «Протипоказання»).

Сакубітрил. Даних про застосування сакубітрилу вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Сакубітрил/валсартан. Даних про застосування вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Грудне вигодовування

Обмежені дані показують, що сакубітрил та його активний метаболіт LBQ657 виділяються в жіноче молоко в дуже низьких кількостях з орієнтовною відносною дозою для немовлят 0,01 % для сакубітрилу та 0,46 % для активного метаболіту LBQ657, при застосуванні жінками, які годують грудьми, у дозі 50 мг сакубітрилу/валсартану двічі на добу. У тих же даних валсартан був під межею виявлення. Недостатньо інформації про вплив сакубітрилу/валсартану на новонароджених/ немовлят. Через потенційний ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених/ немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, не рекомендується

застосовувати лікарський засіб жінкам, які годують грудьми.

Репродуктивна функція

Дані про вплив сакубітрилу/валсартану на репродуктивну функцію людини відсутні. Під час досліджень препарату на самцях і самках шурів були виявлені порушення репродуктивної функції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. У зв'язку з можливим виникненням запаморочення або підвищеної стомлюваності слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Час прийому лікарського засобу Ювента[®] не залежить від часу прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води.

Дозування

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Ювента[®] — по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу, за винятком ситуацій, описаних нижче. Якщо пацієнт добре переносить лікарський засіб, дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому, так щоб вона становила одну таблетку 200 мг два рази на добу.

Якщо у пацієнтів розвивається непереносність (систоличний артеріальний тиск (САТ) ≤ 95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скорегувати комбіновану терапію, тимчасово знизити дозу або припинити терапію лікарським засобом Ювента[®] (див. розділ «Особливості застосування»).

Інформація про лікування пацієнтів, які не приймають інгібітори АПФ чи БРА або приймають їх у низьких дозах, обмежена. Тому для такої категорії пацієнтів рекомендована початкова доза становить 50 мг (використовувати лікарський засіб, що містить 50 мг в одній таблетці) 2 рази на добу з повільним підвищенням дози (подвоєння добової дози 1 раз на 3–4 тижні).

Не рекомендується починати лікування пацієнтам з рівнем сироваткового калію $> 5,4$ ммоль/л або із САТ < 100 мм рт. ст. (див. розділ «Особливості застосування»). Початкова доза 50 мг (використовувати лікарський засіб, що містить 50 мг в одній таблетці) два рази на добу рекомендується для пацієнтів із САТ ≥ 100 –110 мм рт. ст. Лікарський засіб Ювента[®] не слід застосовувати з інгібітором АПФ або БРА. З огляду на потенційний ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з інгібітором АПФ лікарський засіб не слід застосовувати, якщо з моменту припинення прийому інгібітора АПФ не минуло щонайменше 36 годин.

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в лікарському засобі Ювента[®], має більш високу біодоступність порівняно з валсартаном, що міститься в інших таблетованих препаратах (див. розділ «Фармакокінетика»).

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату, йому слід прийняти наступну дозу у призначений час. Не рекомендується ділити або подрібнювати таблетки.

Дозування для окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Для пацієнтів літнього віку дозування визначають з урахуванням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) 60–90 мл / хв / $1,73$ м²) коригувати дози не потрібно. Початкова доза 50 мг два рази на добу рекомендується пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (рШКФ 30–60 мл / хв / $1,73$ м²). Зважаючи на обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл / хв / $1,73$ м²) (див. розділ «Фармакодинаміка»), лікарський засіб Ювента[®] рекомендується призначати з обережністю в початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Досвіду застосування сакубітрилу/валсартану пацієнтам з термінальною стадією хвороби нирок немає, і прийом препарату в цьому випадку не рекомендується.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда — П'ю) коригування дози лікарського засобу Ювента® не потрібне. Клінічний досвід застосування пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда — П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми, обмежений. Лікарський засіб Ювента® слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів; рекомендується застосування половини початкової дози (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Лікарський засіб Ювента® протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності, біліарному цирозі печінки або холестазі (клас С за класифікацією Чайлда — П'ю) (див. розділ «Протипоказання»).

Діти

Безпека та ефективність застосування сакубітрилу/валсартану дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

Даних про передозування сакубітрилу/валсартану у людини недостатньо.

Одноразове застосування лікарського засобу в дозі 1200 мг і багаторазове в дозі 900 мг (14 днів) здоровим дорослим добровольцям переносилося добре.

Найбільш імовірним симптомом передозування є виражене зниження артеріального тиску, обумовлене антигіпертензивною дією діючих речовин. В такому разі рекомендоване симптоматичне лікування. Імовірність виведення лікарського засобу за допомогою гемодіалізу вкрай мала з огляду на високе зв'язування з білками плазми крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції

Під час терапії сакубітрилом/валсартаном у дорослих найчастіше спостерігалися такі побічні реакції, як гіпотензія (17,6 %), гіперкаліємія (11,6 %) і порушення функції нирок (10,1 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Були повідомлення про випадки ангіоневротичного набряку у пацієнтів, які приймали сакубітрил/валсартан (0,5 %) (див. «Опис окремих небажаних явищ» нижче).

Безпеку застосування сакубітрилу/валсартану пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю оцінювали в базовому дослідженні III фази PARADIGM-HF, у якому пацієнти отримували сакубітрил/валсартан 2 рази на день по 200 мг (n = 4 203) або еналаприл по 10 мг (n = 4 229). Пацієнти, рандомізовані в групу застосування сакубітрилу/валсартану, отримували лікування протягом 24 місяців; 3 271 пацієнт отримував терапію більше одного року.

В ході дослідження PARADIGM-HF пацієнтам, які раніше отримували інгібітори АПФ та/або БРА, призначали еналаприл і сакубітрил/валсартан (середня тривалість застосування препаратів 15 і 29 днів відповідно) перед рандомізованим подвійно сліпим періодом. Під час періоду введення еналаприлу 1 102 пацієнти (10,5 %) були остаточно виключені з дослідження: 5,6 % — через наявність небажаних реакцій, які найчастіше були представлені нирковою дисфункцією (1,7 %), гіперкаліємією (1,7 %) та гіпотензією (1,4 %). Під час періоду введення сакубітрилу/валсартану 10,4 % пацієнтів були остаточно виключені з дослідження: 5,9 % — через побічні реакції, які найчастіше були представлені нирковою дисфункцією (1,8 %), гіпотензією (1,7 %) і гіперкаліємією (1,3 %). З урахуванням випадків припинення терапії під час початкового періоду частота небажаних реакцій, вказана в таблиці 4, може бути нижчою показників, очікуваних в клінічній практиці.

Через побічні реакції під час подвійно сліпого періоду дослідження PARADIGM-HF терапія була перервана у 450 пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан (10,7 %), і 516 пацієнтів, які отримували еналаприл (12,2 %).

Небажані явища класифікуються за системами органів і за частотою виникнення (в порядку зменшення частоти): дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (частоту неможливо оцінити

за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні ефекти наведено у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 2. Перелік побічних реакцій

Системи органів	Побічні реакції	Категорія частоти
Кров та лімфатична система	Анемія	Часто
Імунна система	Гіперчутливість	Нечасто
Обмін речовин та харчування	Гіперкаліємія*	Дуже часто
	Гіпокаліємія	Часто
	Гіпоглікемія	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто
Нервова система	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Непритомність (синкопе)	Часто
	Постуральне запаморочення	Нечасто
	Міоклонія	Невідомо
Органи слуху та рівноваги	Вертиго	Часто
Судини	Гіпотензія*	Дуже часто
	Ортостатична гіпотензія	Часто
Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
Шлунково-кишковий тракт	Діарея	Часто
	Нудота	Часто
	Гастрит	Часто
	Ангіоневротичний набряк кишечника	Дуже рідко
Шкіра і підшкірні тканини	Свербіж	Нечасто
	Висип	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк*	Нечасто
Нирки і сечовивідні шляхи	Порушення функції нирок*	Дуже часто
	Ниркова недостатність (зокрема гостра ниркова недостатність)	Часто
Загальний стан	Стомлюваність	Часто
	Астенія	Часто
Психіка	Галюцинації**	Рідко
	Порушення сну	Рідко
	Параноя	Дуже рідко

* Див. нижче «Опис окремих небажаних явищ».

** Включно зі слуховими та зоровими галюцинаціями.

Опис окремих небажаних явищ

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося, що у пацієнтів, які приймали сакубітрин/валсартан, розвивався ангіоневротичний набряк. У дослідженні PARADIGM-HF ангіоневротичний набряк розвинувся у 0,5 % пацієнтів, які отримували сакубітрин/валсартан, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували еналаприл. Більш висока частота розвитку ангіоневротичного набряку спостерігалась у пацієнтів негроїдної раси, які отримували сакубітрин/валсартан (2,4 %) та еналаприл (0,5 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперкаліємія і сироватковий калій

Під час дослідження PARADIGM-HF гіперкаліємія і концентрації сироваткового калію > 5,4 ммоль/л спостерігались у 11,6 % та 19,7 % пацієнтів, які отримували сакубітрин/валсартан, і 14,0 % і 21,1 % пацієнтів, які отримували еналаприл, відповідно.

Артеріальний тиск

Під час дослідження PARADIGM-HF гіпотензія і клінічно значимий низький систолічний тиск

крові (< 90 мм рт. ст. і зниження від вихідних показників на > 20 мм рт. ст.) були відзначені у 17,6 % та 4,76 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і у 11,9 % та 2,67 % пацієнтів, які отримували еналаприл, відповідно.

Порушення функції нирок

Під час PARADIGM-HF порушення функції нирок розвивалось у 10,1 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і у 11,5 % пацієнтів, які отримували еналаприл.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блистері; по 3 або 6 блистерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 16.09.2025.