

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Ювента®
(Juventa)

Склад:

діючі речовини: сакубітрил, валсартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрилу і 25,7 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану (сакубітрил/валсартан));

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

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол;

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

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

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

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ювента®, 50 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, круглі, без риси, двоопуклі.

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

Ювента®, 200 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, круглі, без риси, 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 сакубітрилу і валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування лікарського засобу у здорових добровольців, а також у пацієнтів

із хронічною серцевою недостатністю. Ефекти, що відзначалися, відповідали механізму дії комплексу діючих речовин, що полягає в одночасному пригніченні неприлізину і блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У 7-денному дослідженні за участю пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, в якому валсартан застосовували як контроль, застосування сакубітрилу 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 концентрацію передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) і цГМФ в сечі і концентрацію цГМФ у плазмі крові, а також знижувало плазмові концентрації NT-proBNP, альдостерону й ендотеліну-1 (порівняно з вихідним рівнем). Крім того, застосування сакубітрилу і валсартану блокує АТ₁-рецептор, на що вказує збільшення активності та концентрації реніну в плазмі крові. У ході дослідження PARADIGM-HF комплекс сакубітрилу і валсартану спричиняв більш виражене зниження концентрації NT-proBNP в плазмі крові і більш значне підвищення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та цГМФ в сечі, ніж еналаприл. У дослідженні PANORAMA-HF спостерігалось зниження рівнів NT-proBNP на 4-му і 12-му тижнях при застосуванні сакубітрилу/валсартану (40,2 % і 49,8 %) й еналаприлу (18,0 % і 44,9 %) порівняно з вихідним рівнем. Рівні NT-proBNP продовжували знижуватися протягом усього дослідження, демонструючи зниження на 65,1 % при застосуванні сакубітрилу/валсартану та 61,6 % при застосуванні еналаприлу на 52-му тижні порівняно з вихідним рівнем. 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 із декількох ферментів, які беруть участь у метаболізмі амілоїду-β (Aβ) головного мозку і спинномозкової рідини (СМР). На тлі застосування сакубітрилу/валсартану в дозуванні 194 мг сакубітрилу / 206 мг валсартану 1 раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Aβ 1-38 у СМР збільшувалася, при цьому концентрація Aβ 1-40 і 1-42 у 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, у 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 й отримували еналаприл по 10 мг 2 рази на добу, потім у просту сліпу терапію сакубітрілом/валсартаном по 100 мг 2 рази на добу з підвищенням до 200 мг 2 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 сакубітрин/валсартан у дозі 200 мг, або еналаприл по 10 мг 2 рази на добу (сакубітрин/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 сакубітрин/валсартану 76 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 200 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 375 мг). У групі еналаприлу 75 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 10 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 18,9 мг).

Сакубітрин/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 порівняно з еналаприлом становило 20 %. Ефект відзначався на ранніх етапах застосування препарату і зберігався протягом усього періоду дослідження. Розвитку ефекту сприяли обидва діючих компоненти лікарського засобу. Частота випадків раптової смерті, які становили 45 % усіх летальних наслідків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного препарату знизилася на 20 % порівняно 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 % порівняно 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 артеріальної гіпертензії, терапією серцевої недостатності і фібриляцією передсердь.

Сакубітрин/валсартан збільшив виживання разом зі значним зниженням загальної смертності на 2,8 % (сакубітрин/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	Сакубітрин/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	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20 %	0,0000002

серцевою недостатністю*					
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 TITRARION

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 (ФВЛШ < 35 %), які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи приймали інгібітори АПФ або БРА в різних дозах перед включенням у дослідження. Пацієнти спочатку отримували сакубітріл/валсартан по 50 мг 2 рази на добу, потім дозу збільшили до 100 мг 2 рази на добу, потім – до цільової дози 200 мг 2 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 2 рази на добу і залишалися на ній без перерви в лікуванні або зниження дози протягом 12 тижнів.

Діти

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF – це багаторангове рандомізоване подвійно сліпе дослідження фази 3, в ході якого порівнювали застосування сакубітрілу/валсартану та еналаприлу у 375 педіатричних пацієнтів віком від 1 місяця до < 18 років із серцевою недостатністю через системну систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ФВЛШ ≤ 45 % або фракційне скорочення ≤ 22,5 %). Основною метою було визначити, чи є сакубітріл/валсартан більш ефективним, ніж еналаприл, на основі глобальної кінцевої точки для педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю протягом 52 тижнів лікування. Глобальне ранжування первинної кінцевої точки отримували шляхом оцінки стану пацієнтів (від найгіршого до найкращого результату) на основі клінічних подій, таких як смерть, початок механічної підтримки життєдіяльності, внесення до списку кандидатів на термінову трансплантацію серця, погіршення серцевої недостатності, визначення функціонального класу (критерії NYHA/ROSS) та повідомлені

пацієнтом симптоми серцевої недостатності (Глобальна шкала оцінки для пацієнта – Patient Global Inventory Scale [PGIS]). Пацієнти з транспозицією магістральних артерій або єдиним шлуночком і пацієнти з рестриктивною або гіпертрофічною кардіоміопатією були виключені з дослідження. Цільова підтримуюча доза сакубітрілу/валсартану становила 2,3 мг/кг 2 рази на добу для дітей віком від 1 місяця до < 1 року та 3,1 мг/кг 2 рази на добу для пацієнтів віком від 1 до < 18 років при максимальній дозі 200 мг 2 рази на добу. Цільова підтримуюча доза еналаприлу становила 0,15 мг/кг 2 рази на добу для дітей віком від 1 місяця до < 1 року та 0,2 мг/кг 2 рази на добу для пацієнтів віком від 1 до < 18 років при максимальній дозі 10 мг 2 рази на добу.

У дослідженні брали участь 9 пацієнтів віком від 1 місяця до < 1 року, 61 – віком від 1 року до < 2 років, 85 – віком від 2 до < 6 років і 220 – віком від 6 до < 18 років. На початку дослідження 15,7 % пацієнтів мали I клас за NYHA/ROSS, 69,3 % – II клас, 14,4 % – III клас і 0,5 % – IV клас. Середня ФВЛШ становила 32 %. Найчастіше основною причиною серцевої недостатності була кардіоміопатія (63,5 %). До участі в дослідженні пацієнти найчастіше отримували інгібітори АПФ/БРА (93 %), бета-блокатори (70 %), антагоністи альдостерону (70 %) та діуретики (84 %).

Коефіцієнт Манна – Уїтні для глобального ранжування первинної кінцевої точки становив 0,907 (95 % ДІ 0,72; 1,14), тобто чисельно на користь сакубітрілу/валсартану (див. таблицю 2). Сакубітріл/валсартан і еналаприл продемонстрували порівнянні клінічно значущі покращення за вторинними кінцевими точками: клас за NYHA/ROSS та зміни за шкалою PGIS порівняно з вихідним рівнем. На 52-му тижні функціональний клас за NYHA/ROSS, порівняно з вихідним рівнем, покращився у 37,7 % та 34,0 % пацієнтів, залишився без змін у 50,6 % та 56,6 % пацієнтів, погіршився у 11,7 % та 9,4 % пацієнтів у групах сакубітрілу/валсартану та еналаприлу відповідно. Подібним чином показник за шкалою PGIS, порівняно з вихідним рівнем, покращився у 35,5 % та 34,8 % пацієнтів, залишився без змін у 48,0 % та 47,5 % пацієнтів, погіршився у 16,5 % та 17,7 % пацієнтів у групах сакубітрілу/валсартану та еналаприлу відповідно. Рівні NT-proBNP суттєво знизилися, порівняно з вихідними показниками, в обох групах лікування. Величина зниження рівня NT-proBNP при застосуванні сакубітрілу/валсартану була подібною до тієї, що спостерігалася при серцевій недостатності у дорослих пацієнтів у дослідженні PARADIGM-HF. Оскільки сакубітріл/валсартан покращував наслідки та знижував рівні NT-proBNP у дослідженні PARADIGM-HF, зниження NT-proBNP у поєднанні із симптоматичним та функціональним покращенням, порівняно з вихідним рівнем, що спостерігалася у дослідженні PANORAMA-HF, вважалось обґрунтованою підставою для висновку про клінічну користь препарату при серцевій недостатності у педіатричних пацієнтів. Кількість пацієнтів віком до 1 року була замалою, щоб оцінити ефективність сакубітрілу/валсартану для цієї вікової групи.

Таблиця 2. Ефект лікування для глобального ранжування первинної кінцевої точки у дослідженні PANORAMA-HF

	Сакубітріл/валсартан N = 187	Еналаприл N = 188	Ефект лікування
Глобальне ранжування первинної кінцевої точки	Імовірність сприятливого наслідку (%) [*]	Імовірність сприятливого наслідку (%) [*]	Відношення шансів ^{**} (95 % ДІ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72; 1,14)

^{*} Імовірність сприятливого наслідку або ймовірність Манна – Уїтні (Mann-Whitney probability (MWP)) для цього режиму лікування оцінювали на основі відсотка кращого показника у попарних порівняннях загального рангового бала між пацієнтами, які застосовували сакубітріл/валсартан, і тими, хто застосовував еналаприл (кожен вищий бал вважається одним кращим показником, а кожен однаковий бал – половиною кращого показника).

^{**} Коефіцієнт Манна – Уїтні розраховували як розрахункову MWP для еналаприлу, поділену на розрахункову MWP для сакубітрілу/валсартану, з коефіцієнтом < 1 на користь сакубітрілу/валсартану та > 1 на користь еналаприлу.

Механізм дії

Сакубітріл/валсартан демонструє механізм дії інгібітора антагоніста рецепторів неперилізіну

шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; NEP) через LBQ657, активний метаболіт сакубітрилу, і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT₁) валсартаном. Додатковий позитивний вплив сакубітрилу/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 цГМФ і викликає симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну й альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну та 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 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 лікарський засіб Ювента[®] розпадається на валсартан і неактивну форму (проліки) сакубітрилу. Сакубітрил далі метаболізується до активного метаболіту LBQ657. Пікові концентрації вищезазначених речовин у 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[®] 2 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 малоімовірною.

Дослідження метаболізму *in vitro* вказують на те, що ймовірність лікарських взаємодій, опосередкованих ізоферментами цитохрому CYP 450, дуже низька, оскільки метаболізм лікарського засобу Ювента[®] через ензими CYP450 обмежений. Лікарський засіб 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

сечено; 37–48 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і 86 % валсартану і його метаболітів виводяться з калом.

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

Лінійність/нелінійність

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

Фармакокінетика в окремих груп хворих

Пацієнти літнього віку. Експозиції LBQ657 і валсартану у пацієнтів віком від 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 у 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 крові, тому їх виведення під час гемодіалізу є малоймовірним.

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 порівняно 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 раза відповідно, а вплив вільних концентрацій валсартану збільшився в 1,09 і 2,20 раза відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. Сакубітрил/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® (сакубітрил, LBQ657 і валсартан) однакова у чоловіків і жінок.

Діти

Фармакокінетику сакубітрилу/валсартану оцінювали у педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю віком від 1 місяця до < 1 року та від 1 до < 18 років; фармакокінетичний профіль сакубітрилу/валсартану у дітей та дорослих є подібним.

Клінічні характеристики.

Показання.

Серцева недостатність у дорослих

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

Серцева недостатність у дітей

Лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у дітей віком від 1 року (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Одночасне застосування з інгібіторами АПФ (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). 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 ($\text{pШКФ} < 60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестази (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 непрілізину (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 «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

Аліскірен. Одночасне застосування лікарського засобу Ювента® з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом і пацієнтам з порушенням функції нирок ($\text{pШКФ} < 60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) (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 артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включно з гострою нирковою недостатністю) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Сумісне застосування небажане

Лікарський засіб Ювента® містить валсартан, тому 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 у 2 рази, а AUC – в 1,3 рази. 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, 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 слід з обережністю.

Калій. Одночасне застосування калієзберігаючих діуретиків (тріамтерену, амilorиду), антагоністів мінералокортикоїдів (наприклад, спіронолактону, еплеренону), калієвих добавок або калієвмісних замінників кухонної солі, інших препаратів (наприклад, гепарину) може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові та 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 (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У пацієнтів літнього віку, пацієнтів з гіповолемією (включаючи тих, хто отримує діуретики) або пацієнтів з порушенням ниркової функції одночасне застосування лікарського засобу Ювента® і 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 крові та 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 застосування 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 із сечею скорочувалося протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалася 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 артеріального тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину й сакубітрилу/валсартану частота серцевих скорочень відрізнялася на 5 ударів за хвилину порівняно 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, із рифампіцином, циклоспорином), OAT1 (наприклад, із тенофовіром, цидофовіром) або MRP2 (наприклад, із ритонавіром) 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, які 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 (РААС)

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 інгібітора 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 «Протипоказання», «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

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 ($\text{pШКФ} < 60 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Артеріальна гіпотензія

Лікування не слід починати, якщо САТ не становить $\geq 100 \text{ мм рт. ст.}$ у дорослих пацієнтів або ≥ 5 -го перцентилу для віку у педіатричних пацієнтів. Пацієнти із САТ $< 100 \text{ мм рт. ст.}$ не досліджувалися (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відомо про випадки симптоматичної артеріальної гіпотензії у дорослих пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан під час клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів віком ≥ 65 років, пацієнтів із хворобою нирок і пацієнтів з низьким САТ ($< 112 \text{ мм рт. ст.}$). На початковій стадії терапії або під час титрування дози лікарського засобу Ювента® артеріальний тиск потрібно контролювати в плановому порядку. У разі артеріальної 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 артеріальної 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 артеріальної гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня ($\text{pШКФ} < 30 \text{ мл / хв / } 1,73 \text{ м}^2$), які мають високий ризик розвитку артеріальної гіпотензії, дуже 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 НПЗЗ (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 $> 5,4 \text{ ммоль/л}$ у дорослих пацієнтів і $> 5,3 \text{ ммоль/л}$ 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 тлі застосування сакубітрілу/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 тлі 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 в 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 сакубітрілу/валсартану та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Пацієнти зі стенозом ниркової артерії

Лікарський засіб Ювента® може спричинити підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з одностороннім 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.

Наприйуретичний 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 класифікацією Чайлда – П'ю) або зі значеннями аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ), що перевищують верхню межу норми у 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. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»). Лікарський засіб Ювента® протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).

Психічні розлади

Під час прийому сакубітрілу/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, пацієток, 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, артеріальна 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 артеріальної 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 груддю, у дозі 50 мг сакубітрилу/валсартану 2 рази 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 груддю.

Репродуктивна функція

Дані про вплив сакубітрилу/валсартану на репродуктивну функцію людини відсутні. Під час досліджень препарату на самцях і самках щурів 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.

Загальна інформація

Лікарський засіб Ювента® не слід застосовувати одночасно з інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА). Через потенційний ризик виникнення ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з інгібітором АПФ не можна починати лікування протягом принаймні 36 годин після припинення терапії інгібітором АПФ (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

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»).

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.

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

Дозування

Серцева недостатність у дорослих

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 2 рази на добу.

Якщо у пацієнтів розвивається непереносність (сistolічний артеріальний тиск (САТ) $\leq$ 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 2 рази на добу з повільним підвищенням дози (подвоєння добової дози 1 раз на 3–4 тижні).

Не рекомендується починати лікування пацієнтам із рівнем сироваткового калію $> 5,4$ ммоль/л або із САТ < 100 мм рт. ст. (див. розділ «Особливості застосування»). Початкова доза 50 мг 2 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.

Серцева недостатність у дітей

У таблиці 3 наведено рекомендоване дозування для дітей. Рекомендовану дозу слід приймати перорально 2 рази на добу. Залежно від переносимості пацієнтом дозу слід збільшувати кожні 2–4 тижні до цільової дози.

Лікарський засіб Ювента® у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не призначений для застосування дітям з масою тіла менше 40 кг. Для цих пацієнтів застосовують комбіновані лікарські засоби з діючими речовинами сакубітрин/валсартан у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі.

Таблиця 3. Рекомендоване титрування дози

Маса тіла пацієнта	Приймати 2 рази на добу			
	Половина початкової дози*	Початкова доза	Проміжна доза	Цільова доза

Педіатричні пацієнти з масою тіла менше 40 кг	0,8 мг/кг [#]	1,6 мг/кг [#]	2,3 мг/кг [#]	3,1 мг/кг [#]
Педіатричні пацієнти з масою тіла від 40 до 50 кг	0,8 мг/кг [#]	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг
Педіатричні пацієнти з масою тіла не менше 50 кг	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг	97 мг/103 мг

* Пацієнтам, які не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, пацієнтам із порушенням функції нирок (рШКФ] < 60 мл/хв/1,73 м²) та пацієнтам з помірною печінковою недостатністю рекомендується застосовувати половину початкової дози) (див. підрозділ «Особливі групи пацієнтів»).

[#] Дози 0,8 мг/кг, 1,6 мг/кг, 2,3 мг/кг та 3,1 мг/кг означають комбіновану кількість сакубітрилу і валсартану та застосовуються в іншій лікарській формі.

Пацієнтам, які наразі не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, рекомендується застосовувати половину початкової дози. Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг 2 рази на добу (для цих пацієнтів застосовують комбіновані лікарські засоби з діючими речовинами сакубітрил/валсартан у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку прийому дозу слід збільшити до стандартної початкової дози, дотримуючись рекомендованого в таблиці 3 титрування, і коригувати кожні 3–4 тижні.

Наприклад, дитині з масою тіла 25 кг, яка раніше не отримувала інгібітор АПФ, лікування слід починати з половини стандартної початкової дози, що відповідає 20 мг (25 кг × 0,8 мг/кг) 2 рази на добу, застосовуючи препарат в іншій лікарській формі.

Лікування не слід розпочинати у пацієнтів з рівнем калію в сироватці крові > 5,3 ммоль/л або з САТ < 5-го перцентилу для віку пацієнта. Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (САТ < 5-го перцентилу для віку пацієнта, симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скоригувати супутню терапію, тимчасово знизити дозування або припинити прийом лікарського засобу Ювента® (див. розділ «Особливості застосування»).

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 рШКФ 60–90 мл / хв / 1,73 м²) коригувати дози не потрібно. Початкова доза 50 мг 2 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 з половини початкової дози.

Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг 2 рази на добу (для цих пацієнтів застосовують комбіновані лікарські засоби з діючими речовинами сакубітрил/валсартан у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшити шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.

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 потрібно. Клінічний досвід застосування пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, у 2 рази вищими від верхньої межі норми, обмежений. Лікарський засіб Ювента® слід з обережністю застосовувати цій категорії

пацієнтів. Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг 2 рази на добу (для цих пацієнтів застосовують комбіновані лікарські засоби з діючими речовинами сакубітріл/валсартан у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшувати шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування сакубітрілу/валсартану дітям віком до 1 року не встановлені. Наявні на сьогодні дані описано в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Передозування.

Даних про передозування сакубітрілу/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 дуже мала з огляду на високе зв'язування з білками плазми крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Під час терапії сакубітрілом/валсартаном у дорослих найчастіше спостерігалися такі побічні реакції, як артеріальна 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 сакубітріл/валсартан (0,5 %) (див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче).

Побічні реакції 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 реакції наведено у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 4. 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	артеріальна 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 побічних реакцій».

** Включно зі слуховими та зоровими галюцинаціями.

Опис окремих побічних реакцій

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося, що у пацієнтів, які приймали сакубітрил/валсартан, розвивався ангіоневротичний набряк. У дослідженні PARADIGM-HF ангіоневротичний набряк розвинувся у 0,5 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, порівняно з 0,2 % пацієнтів, які отримували еналаприл. Більш висока частота розвитку ангіоневротичного набряку спостерігалась у пацієнтів негроїдної раси, які отримували сакубітрил/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 спостерігалися у 11,6 % та 19,7 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і в 14,0 % і 21,1 % пацієнтів, які отримували еналаприл відповідно.

Артеріальний тиск

Під час дослідження PARADIGM-HF артеріальна 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 в 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 в 11,5 % пацієнтів, які отримували еналаприл.

Діти

Безпеку сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом оцінювали під час рандомізованого активно контрольованого 52-тижневого дослідження PANORAMA-HF за участю 375 педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю віком від 1 місяця до < 18 років. 215 пацієнтів, які були включені в довготривале відкрите розширене дослідження (PANORAMA-HF OLE), отримували лікування в середньому 2,5 року, максимум 4,5 року. Профіль безпеки, який спостерігався в обох дослідженнях, був подібним до профілю у дорослих пацієнтів. Дані щодо безпеки застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 1 місяця до < 1 року обмежені. Доступні обмежені дані щодо безпеки застосування педіатричним пацієнтам із помірним порушенням функції печінки або помірним чи тяжким порушенням функції нирок.

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 блістері. По 3 або 6 блістерів 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. 03.07.2026