***УВАЖАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ!***

- Не занимайтесь самолечением!

- При появлении первых симптомов заболевания или признаков недомогания незамедлительно обратитесь к врачу!

- Строго выполняйте все назначения врача!

- При подозрении на неэффективность лечения или прогрессирования заболевания срочно обратитесь к врачу!

- Перед началом приема любого препарата внимательно ознакомьтесь с рекомендациями вашего лечащего врача и инструкцией к препарату!

***Помните,* *ВАШЕ ЗДОРОВЬЕ – РЕСУРС для КАЧЕСТВЕННОЙ и ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ЖИЗНИ!***

***Уважаемые пациенты, позаботьтесь о своем здоровье сейчас, пока оно не стало беспокоить Вас!***

**Вся** **информация по перечисленным лекарственным препаратам носит справочный характер и не может заменить официальную инструкцию к лекарственному препарату и рекомендации лечащего врача.**

**Информация по ЛС представлена из государственного реестра лекарственных препаратов, официальный сайт:**

<https://grls.minzdrav.gov.ru/>

**и из регистра лекарственных средств России, официальный сайт:**

<https://www.rlsnet.ru/products/rls-spravocnik-lekarstv-21>

***Валсартан+сакубитрил***

- Таблетки 10 мг., дозу и кратность приема определяет лечащий врач. Принимается внутрь, 1- 2 раза в сутки (зависит от вида заболевания), через равные промежутки времени, строго в одно и тоже время, вне зависимости от приема пищи.

- Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 град.

***- Побочные действия:***

***Сердечная недостаточность***

Всего в клинических испытаниях PARADIGM-HF (по сравнению эналаприлом) и PARAGON-HF (по сравнению с валсартаном) участвовали 6622 пациента с сердечной недостаточностью. Из них 5085 получали терапию препаратом Юперио не менее 1 года.

**Исследование PARADIGM-HF**

Безопасность препарата Юперио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ФВЛЖ ≤40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы получавшие препарат Юперио 200 мг два раза в день (n = 4203) (HJP) или эналаприл 10 мг (n = 4229). При оценки безопасности продолжительность терапии препаратом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляла до 4,3 лет, средняя продолжительность приема составила 24 месяца. Прекращение терапии в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) потребовалось у 10,71%

пациентов, получавших препарат Юперио, и у 12,20%, получавших препарат сравнения. Явления, наиболее часто связанные с коррекцией дозы препарата

или прекращением терапии, были:

- артериальная гипотензия,

- гиперкалиемия,

- нарушение функции почек.

Выявленные нежелательные лекарственные реакции (HЛP) соответствовали фармакологическим характеристикам препарата Юперио и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов. Частота нежелательных реакций (НР) не

зависела от пола, возраста или расовой принадлежности. НЛР перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовойдеятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НЛР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их значимости. Для оценки частоты использованы следующие

критерии: очень часто (≥1/10); часто ( от ≥1/100 до <1/10); нечасто ( от 1/1000 до <1/100); редко ( от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна – поскольку и н ф о р м а ц и я о данных НЛР получена в пострегистрационном периоде ИЗ спонтанных сообщений и сообщений в литературе, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна»).

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию).

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

очень часто - гиперкалиемия;

часто - гипокалиемия.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

часто - головокружение, головная боль;

нечасто – ортостатическое головокружение.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*:

часто - вертиго.

*Нарушения со стороны сосудов:*

Очень часто - артериальная гипотензия;

часто - обморок, ортостатическая гипотензия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*

часто - кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто - диарея,тошнота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – ангионевротическийотек.

*Нарушения со стороны почек мочевыводящих путей:*

очень часто - нарушение функции почек;

часто - почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

часто – повышенная утомляемость, астения.

**Исследование PARAGON-HF-HF**

Безопасность препарата Юперио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ ≥45% оценивалась в основном исследовании

фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат

Юперио 200 мг два раза в день (п = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль

Безопасности препарата Юперио соответствовал профилю безопасности у

пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

***Эссециальная артериальная гипертензия***

Безопасность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили препарат Юперио).

В объединенной группе краткосрочных двойных слепых контролируемых

исследований 3272 пациента получали препарат Юперио в течение в среднем 8

недель, при этом головокружение чаще возникало у пациентов, получавших

препарат Юперио чем у пациентов, получавших олмесартан. Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто ( от ≥1/100 до <1/10); нечасто ( от ≥1/1000 до <1/100); редко ( от ≥ 1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

ч а с то - головокружение.

Опыт клинических испытаний

Поскольку клинические испытания проводятся с различным набором условий, частота встречаемости побочных реакций, наблюдаемых в этих испытаниях, не может непосредственно сравниваться с частотой в других клинических испытаниях и прогнозировать возникновение побочных эффектов в клинической практике.

В испытании PARADIGM-HF длительность вводного периода исследования (медиана) без приема пациентами эналаприла и комплекса валсартан + сакубитрил составила 15 и 29 дней соответственно, затем пациенты были включены в рандомизированный двойной слепой период исследования по сравнению комплекса валсартан + сакубитрил с эналаприлом. Во время вводного периода отмывания от эналаприла 1102 пациента (10,5%) были исключены из исследования: 5,6% из-за развития побочных эффектов, наиболее частыми из которых были нарушение функции почек (1,7%), гиперкалиемия (1,7%) и гипотензия (1,4%). В период отмывания от сакубитрила и валсартана 10,4% пациентов прекратили лечение, из них 5,9% из-за развития побочных эффектов, наиболее частыми из которых были нарушения функции почек (1,8%), гипотензия (1,7%) и гиперкалиемия (1,3%). Вследствие наличия вводного периода исследования частота представленных неблагоприятных реакций была ниже, чем ожидалось.

В двойном слепом периоде испытания безопасность была оценена у 4203 пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил и 4229 пациентов, получавших эналаприл. В исследовании PARADIGM-HF пациенты, рандомизированные в группу, получавшую комплекс валсартан + сакубитрил, наблюдались в течение до 4,3 года со средней продолжительностью экспозиции 24 мес; 3271 пациент получал лечение в течение более 1 года. Прекращение терапии вследствие развития побочных эффектов во время двойного слепого периода было отмечено у 450 пациентов в группе получавших комплекс валсартан + сакубитрил (10,7%) и 516 пациентов, получавших эналаприл (12,2%).

Далее представлены побочные реакции, отмеченные с частотой ≥5% у пациентов, получавших в период двойного слепого испытания комплекс валсартан + сакубитрил (N=4203), в сравнении с эналаприлом (N=4229).

Гипотензия: 18% (12%).

Гиперкалиемия: 12% (14%).

Кашель: 9% (13%).

Головокружение: 6% (5%).

Почечная недостаточность/острая почечная недостаточность: 5% (5%).

В испытании PARADIGM-HF частота ангионевротического отека составила 0,1% в обеих группах во вводном периоде. В двойном слепом периоде частота ангионевротического отека была выше у пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, чем у пациентов, получавших эналаприл (0,5 и 0,2% соответственно). Частота ангионевротического отека у пациентов негроидной расы составила 2,4% на фоне комплекса валсартан + сакубитрил и 0,5% на фоне эналаприла (см. «Меры предосторожности»).

Об ортостазе сообщалось у 2,1% пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил по сравнению с 1,1% пациентов, получавших эналаприл во время двойного слепого периода испытания PARADIGM-HF. Падения были зарегистрированы у 1,9% пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, по сравнению с 1,3% пациентов, получавших эналаприл.

Отклонения лабораторных показателей

Hb и гематокрит. В двойном слепом периоде испытания PARADIGM-HF снижение уровня Hb/гематокрита >20% наблюдалось примерно в 5% случаев как при приеме комплекса валсартан + сакубитрил, так и при приеме эналаприла.

Креатинин сыворотки крови. Повышение сывороточного креатинина >50% наблюдалось в течение вводного периода у 1,4% пациентов в группе «очищения» от эналаприла в течение вводного периода и у 2,2% пациентов в группе «очищения» от комплекса валсартан + сакубитрил. В течение двойного слепого периода примерно в 16% случаев наблюдалось увеличение сывороточного креатинина >50% как при приеме комплекса валсартан + сакубитрил, так и при приеме эналаприла.

Калий сыворотки крови. Концентрация калия >5,5 м-экв/л наблюдалась примерно у 4% пациентов в обеих группах во вводном периоде. Во время двойного слепого периода концентрация калия >5,5 мг-экв/л в обеих группах отмечалась примерно у 16% пациентов.

RxList.com (обновление 2021 г.)

Клинически значимые побочные реакции, указанные в разделе «Меры предосторожности», включают следующие.

- Ангионевротический отек (см. «Меры предосторожности»);

- гипотензия (см. «Меры предосторожности»);

- нарушение функции почек (см. «Меры предосторожности»);

- гиперкалиемия (см. «Меры предосторожности»).

Опыт клинических испытаний

Сердечная недостаточность у взрослых — см. выше.

***Постмаркетинговый опыт***

Следующие дополнительные побочные реакции были зарегистрированы в постмаркетинговом опыте. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно, от популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с воздействием лекарства.

*Гиперчувствительность, включая сыпь, зуд и анафилактическую реакцию.*

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы

заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

**Меры предосторожности**

***Выраженное снижение АД.*** У пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, отмечались случаи клинически выраженной артериальной гипотензии. При возникновении выраженного снижения АД следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения выраженного снижения АД (например гиповолемия). Если, несмотря на эти меры, выраженное снижение АД сохраняется, следует уменьшить дозу или на время отменить комплекс валсартан + сакубитрил. Окончательная отмена обычно не требуется. Вероятность возникновения выраженного снижения АД, как правило, выше у пациентов с гиповолемией, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкосолевой диетой, диареей или рвотой. Перед началом применения комплекса валсартан + сакубитрил следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК.

RxList.com (2016 г.)

***Гипотензия.*** Комплекс валсартан + сакубитрил понижает кровяное давление и может привести к симптоматической гипотензии. Пациенты с активированной РААС, в т.ч. при гиповолемии или нарушении электролитного баланса (например вследствие приема высоких доз диуретиков), подвергаются большему риску. В двойном слепом периоде испытания PARADIGM-HF у 18% пациентов, получавших валсартан + сакубитрил, и 12% пациентов, получавших эналаприл, отмечалась гипотензия как побочный эффект (см. «Побочные действия»), о гипотензии как серьезном неблагоприятном событии сообщалось приблизительно у 1,5% пациентов в обеих группах лечения.

***Нарушение функции почек.*** Как и любой другой препарат, действующий на РААС, комплекс валсартан + сакубитрил может вызывать ухудшение функции почек. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимые нарушения функции почек отмечались редко, а комплекс валсартан + сакубитрил в связи с подобными нарушениями отменяли реже (0,65%), чем эналаприл (1,28%). В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы. При применении у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность.

***Гиперкалиемия.***Как и любой другой препарат, действующий на РААС, комплекс валсартан + сакубитрил может увеличивать риск развития гиперкалиемии. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимая гиперкалиемия отмечалась редко; комплекс валсартан + сакубитрил в связи с гиперкалиемией был отменен у 0,26% пациентов, а эналаприл — у 0,35% пациентов. ЛС, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например: калийсберегающие диуретики, препараты калия), одновременно с комплексом валсартан + сакубитрил следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих ЛС. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия.

***Ангионевротический отек.*** На фоне применения комплекса валсартан + сакубитрил отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека ЛС следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат не следует. В случаях подтвержденного ангионевротического отека, при котором отек распространялся только на лицо и губы, данное состояние, как правило, разрешалось без вмешательства, хотя применение антигистаминных средств способствовало облегчению симптомов.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. В тех случаях, когда отек распространяется на язык, голосовые складки или гортань, что может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо немедленно начать надлежащее лечение, например п/к ввести раствор эпинефрина 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или принять надлежащие меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У пациентов, в анамнезе которых имеется ангионевротический отек, вызванный применением ингибитора АПФ или АРА II, комплекс валсартан + сакубитрил применять не следует.

Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека.

RxList.com (обновление 2021 г.)

**Ангионевротический отек**

В двойном слепом периоде исследования PARADIGM-HF у 0,5% пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, и 0,2% пациентов, получавших эналаприл, развился ангионевротический отек (см. «Побочные действия»).

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека при приеме комплекса валсартан + сакубитрил. Комплекс нельзя применять у пациентов с известным ангионевротическим отеком в анамнезе, связанным с предшествующей терапией ингибиторами АПФ или АРА (см. «Противопоказания»). Комплекс не следует применять пациентам с наследственным ангионевротическим отеком.

**Нарушение функции почек**

Вследствие ингибирования РААС можно ожидать снижения функции почек у восприимчивых людей, принимающих комплекс валсартан + сакубитрил. В двойном слепом периоде иследования PARADIGM-HF 5% пациентов как в группах, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, так и в группах, получавших эналаприл, сообщали о почечной недостаточности как о нежелательном явлении (см. «Побочные действия»). У пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью), лечение ингибиторами АПФ и АРА было связано с олигурией, прогрессирующей азотемией и в редких случаях острой почечной недостаточностью и смертью. Необходим тщательный мониторинг креатинина сыворотки и снижение титра или прерывание приема комплекса у пациентов, у которых развивается клинически значимое снижение функции почек.

**Гиперкалиемия**

В двойном слепом периоде исследования PARADIGM-HF 12% пациентов, получавших комплекс валсартан + сакубитрил, и 14% пациентов, получавших эналаприл, сообщили о гиперкалиемии как нежелательном явлении (см. «Побочные действия»). Может потребоваться снижение дозы или прерывание приема комплекса.

***Применение в гериатрии***

У пациентов пожилого (≥65 лет) или старческого возраста (≥75 лет) не наблюдалось существенных фармакокинетических различий по сравнению с общей популяцией.

***Печеночная недостаточность***

При приеме комплекса валсартан + сакубитрил пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется (класс А по Чайлд-Пью). Рекомендуемая начальная доза для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по классификации Чайлд-Пью) — 26 + 24 мг 2 раза в сутки. Применение комплекса валсартан + сакубитрил у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) не рекомендуется, поскольку у этих пациентов исследования не проводились.

***Почечная недостаточность***

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (рСКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73 м2) до умеренной (рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м2) коррекции дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) — 26 + 24 мг 2 раза в день.

Пациенты со стенозом почечной артерии. Как и другие препараты, действующие на РААС, комплекс валсартан + сакубитрил может вызывать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий. У пациентов со стенозом почечной артерии комбинацию следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами.*** Отсутствуют данные о влиянии на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

**Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом.

К ним также относятся любые нежелательные реакции, не указанные в листке- вкладыше.

Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация*

*109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1*

*Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)*

*Телефон: +7 800 550-99-03*

*Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru*

Сайт в информационно-телекоммуникационной

сети

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

***Более подробную информацию о ЛС можно узнать по ссылке на сайте ГРЛС:***

[***https://grls.pharm-portal.ru/grls/0f768432-b3e3-4b31-8705-ff67d69ed35e***](https://grls.pharm-portal.ru/grls/0f768432-b3e3-4b31-8705-ff67d69ed35e)

***и РЛС:***

[***https://www.rlsnet.ru/active-substance/valsartan-sakubitril-3597?ysclid=m2hr40wv6a683366859***](https://www.rlsnet.ru/active-substance/valsartan-sakubitril-3597?ysclid=m2hr40wv6a683366859)