ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
13.10.2026 № 1576
Реєстраційні посвідчення
№ UA/21468/01/01
№ UA/21468/01/02
№ UA/21468/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЛКУБІТ®
(VALKUBIT®)

Склад:
діючі речовини: сакубітрил (sacubitril) і валсартан (valsartan);
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 24,3 мг сакубітрилу у вигляді сакубітрилу натрію та 25,7 мг валсартану у вигляді валсартану динатрієвої солі або 48,6 мг сакубітрилу у вигляді сакубітрилу натрію та 51,4 мг валсартану у вигляді валсартану динатрієвої солі, або 97,2 мг сакубітрилу у вигляді сакубітрилу натрію та 102,8 мг валсартану у вигляді валсартану динатрієвої солі;
допоміжні речовини: повідон К30, целюлоза мікрокристалічна, тальк, кросповідон, тип А, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: покривна суміш: спирт полівініловий, кальцію карбонат, макрогол 3350, тальк;
заліза оксид червоний (Е 172) – *лише для таблеток 24 мг/26 мг та 97 мг/103 мг*;
заліза оксид чорний (Е 172) – *лише для таблеток 24 мг/26 мг*;
заліза оксид жовтий (Е 172) – *лише для таблеток 49 мг/51 мг.*

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки, вкриті оболонкою, 24 мг/26 мг: світло-сірувато-рожеві круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою S3 з одного боку таблетки;
таблетки, вкриті оболонкою, 49 мг/51 мг: жовті круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою S2 з одного боку таблетки;
таблетки, вкриті оболонкою, 97 мг/103 мг: оранжувато-рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з позначкою S1 з одного боку таблетки.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації.
Код АТХ С09D Х04.

Фармакологічні властивості
Фармакодинаміка
Механізм дії
Комбінація сакубітрилу/валсартану демонструє механізм дії інгібітора рецепторів ангіотензину та неприлізину шляхом одночасного пригнічення неприлізину (нейтральної ендопептидази; NEP) за допомогою LBQ657, активного метаболіту

проліків сакубітрилу, та блокування рецептора ангіотензину II типу 1 (AT1) за допомогою валсартану.

Додаткові серцево-судинні переваги сакубітрилу/валсартану у пацієнтів із серцевою недостатністю зумовлені підвищенням рівня пептидів, що розщеплюються неприлізином, таких як натрійуретичні пептиди (НП), LBQ657 та одночасним інгібуванням ефектів ангіотензину II валсартаном. НП діють шляхом активації мембранозв'язаних рецепторів, сполучених з гуанілілциклазою, що призводить до підвищення концентрації вторинного месенджера — циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Це, у свою чергу, може спричинити

вазодилатацію, натрійурез та діурез, збільшення швидкості клубочкової фільтрації та ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну та альдостерону, зниження симпатичної активності, а також антигіпертрофічні та антифібротичні ефекти.

Валсартан пригнічує шкідливий вплив ангіотензину II на серцево-судинну систему та нирки шляхом селективного блокування рецептора AT1, а також пригнічує вивільнення альдостерону, залежне від ангіотензину II. Це запобігає тривалій активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка може призвести до вазоконстрикції, затримки натрію та рідини в нирках, активації росту та проліферації клітин, а також подальшого дезадаптивного ремоделювання серцево-судинної системи.

Фармакодинамічні ефекти

Фармакодинамічні ефекти сакубітрилу і валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування препарату у здорових добровольців, а також у пацієнтів з 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 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 короткочасне 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 (в порівнянні з валсартаном). У 21-денному дослідженні у пацієнтів зі зниженою ФВ лівого шлуночка застосування сакубітрилу і валсартану викликало статистично значуще збільшення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) і цГМФ в сечі і концентрації цГМФ у плазмі крові, а також зниження плазмових концентрацій NT-proBNP, альдостерону і ендотеліну-1 (порівняно з початковим рівнем). Крім того, застосування сакубітрилу і валсартану блокує AT1-рецептор, на що вказує збільшення активності і концентрації реніну у плазмі крові. В ході дослідження PARADIGM-HF комплекс сакубітрилу і валсартану спричиняв більш виражене зниження концентрації NT-proBNP у плазмі крові і більш значне підвищення концентрацій мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та цГМФ в сечі, ніж еналаприл. У дослідженні PANORAMA-HF спостерігалося зниження рівнів NT-proBNP на 4-му і 12-му тижнях при застосуванні сакубітрилу/валсартану (40,2 % і 49,8 %) і еналаприлу (18,0 % і 44,9 %) порівняно з початковим 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 початковим 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 з декількох ферментів, які беруть участь у метаболізмі амілоїду-β (Аβ) головного мозку і спинномозкової рідини (СМР). На тлі застосування сакубітрилу/валсартану в дозуванні 194 мг сакубітрилу/ 206 мг валсартану один раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Аβ 1-38 у спинномозковій рідині збільшувалася; при цьому концентрація Аβ 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.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF – мультинаціональне рандомізоване подвійно сліпе дослідження з участю 8 442 пацієнтів, у ході якого порівнювалися комбінація сакубітрилу/валсартану і еналаприл, які приймали дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, II–IV клас 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 – летальний наслідок через серцево-судинну патологію 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 м^2) 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, які включали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину (АПФ/БРА) (> 99 %), бета-блокатори (94 %), антагоністи мінералокортикоїдів (58 %) і діуретики (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 комбінацією сакубітрилу/валсартану 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 у подвійно сліпому періоді дослідження, в ході якого 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 початковий рівень ФВЛШ > 35 % і ≤ 40 %.

У групі сакубітрилу/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 два рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 18,9 мг).

Комбінація сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом статистично достовірно знижувала ризик летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризик 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 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 компонента препарату. Частота випадків раптового летального наслідку, які становили 45 % усіх летальних наслідків через серцево-судинну патологію, у групі досліджуваного препарату знизилася на 20 % порівняно з групою еналаприлу (відношення ризиків (hazard ratio, HR) 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 (HR 0,79, p = 0,0338).

Зниження цього ризику стабільно спостерігалося 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.

Комбінація сакубітрилу/валсартану збільшила виживання разом зі значним зниженням загальної летальності 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 летальності з усіх причин, протягом середньої тривалості спостереження 27 місяців

Показники	**сакубітрил/ валсартан N = 4187♯ n (%)**	**Еналаприл N = 4212♯ n (%)**	**Відношення ризиків (95 % CI)**	**Відносне зниження ризику**	**p-значення ** ***
Комбінована кінцева точка летального наслідку 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					
Летальний наслідок 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 летальність	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	16 %	0,0005

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

**Поняття «летальний наслідок через серцево-судинну патологію» охоплює всі летальні випадки до дати збору даних незалежно від попередньої госпіталізації пацієнта.
***Одностороннє p-значення.
#Повний набір для тестування

Дослідження TITRARION
TITRATION – це 12-тижневе дослідження безпеки і переносимості препарату з участю 538 пацієнтів з 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 у дослідження. Пацієнти спочатку отримували сакубітрил/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.
Більша кількість пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи отримували низькодозову терапію (еквівалентно < 10 мг еналаприлу/добу), досягли рівня дозування сакубітрилу/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 сакубітрилу/валсартану 200 мг два рази на добу і залишалися на ній без перерви в лікуванні або зниження дози протягом 12 тижнів.
Діти
PANORAMA-HF
PANORAMA-HF – це багатонаціональне рандомізоване подвійно сліпе дослідження фази 3, в ході якого порівнювали застосування сакубітрилу/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 вкорочення ≤ 22,5 %). Основною метою було визначити, чи є сакубітрил/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 летальний наслідок, 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 підтримувальна доза сакубітрилу/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 підтримувальна 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, 14,4 % — III і 0,5 % — IV. 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 – Уітні для глобального ранжування первинної кінцевої точки становив 0,907 (95 % ДІ 0,72, 1,14), тобто чисельно на користь сакубітрил/валсартану (див. таблицю 2). Сакубітрил/валсартан і еналаприл продемонстрували порівнянні клінічно значущі покращення за вторинними кінцевими точками: клас за NYHA/ROSS та зміни за шкалою PGIS порівняно з початковим рівнем. На 52-му тижні функціональний клас за NYHA/ROSS порівняно з початковим рівнем покращився у 37,7 % та 34,0 %; залишився без змін у 50,6 % та 56,6 %; погіршився у 11,7 % та 9,4 % пацієнтів у групах сакубітрил/валсартану та еналаприлу відповідно. Подібним чином показник за шкалою PGIS порівняно з початковим рівнем покращився у 35,5 % та 34,8 %; залишився без змін у 48,0 % та 47,5 %; погіршився у 16,5 % та 17,7 % пацієнтів у групах сакубітрил/валсартану та еналаприлу відповідно. Рівні NT-proBNP суттєво знизились порівняно з початковими показниками в обох групах лікування. Величина зниження рівня NT-proBNP при застосуванні сакубітрил/валсартану була подібною до тієї, що спостерігалася при серцевій недостатності у дорослих пацієнтів у дослідженні PARADIGM-HF. Оскільки сакубітрил/валсартан покращував наслідки та знижував рівні NT-proBNP у дослідженні PARADIGM-HF, зниження NT-proBNP у поєднанні із симптоматичним та функціональним покращенням порівняно з початковим рівнем, що спостерігалося у дослідженні PANORAMA-HF, вважалося 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 сакубітрилу/валсартану для цієї вікової групи.

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

	Сакубітрил/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 отримували сакубітрил/валсартан, і тими, хто отримував 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 сакубітрилу/валсартану, з коефіцієнтом < 1 на користь сакубітрилу/валсартану та > 1 на користь еналаприлу.

Фармакокінетика.

Валсартан, що міститься в комбінації сакубітрилу/валсартану, має більшу біодоступність, ніж валсартан в інших таблетованих лікарських формах; 26 мг, 51 мг та 103 мг валсартану в комбінації сакубітрилу/валсартану еквівалентно 40 мг, 80 мг та 160 мг валсартану в інших таблетованих лікарських формах відповідно.

Дорослі

Всмоктування

Після перорального застосування комбінація сакубітрилу/валсартану розпадається на валсартан і неактивну форму (проліки) сакубітрил. 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 комбінації сакубітрилу/валсартану два рази на добу рівноважні концентрації сакубітрилу, LBQ657 і валсартану досягаються протягом трьох днів. Статистично значущого 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. Комбінацію сакубітрилу/валсартану 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 становив 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 з участю ізоферментів цитохрому CYP450, зміна їхньої фармакокінетики у разі одночасного застосування препаратів, що впливають на ізоферменти CYP450, є малоймовірною.

Дослідження метаболізму *in vitro* вказують на те, що ймовірність медикаментозних взаємодій, опосередкованих ізоферментами цитохрому CYP 450, вкрай низька, оскільки метаболізм комбінації сакубітрилу/валсартану через ензими CYP450 обмежений. Комбінація сакубітрилу/валсартану не активує і не інгібує ензими CYP450.

Виведення

Після перорального застосування комбінації сакубітрилу/валсартану 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 години, 11,48 години і 9,90 години відповідно.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика сакубітрилу, LBQ657 та валсартану була приблизно лінійною в діапазоні доз сакубітрилу/валсартану від 24 мг сакубітрилу/26 мг валсартану до 97 мг сакубітрилу/103 мг валсартану.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку. 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 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) і тяжкою формою порушення (15 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) був у 1,4 і 2,2 раза вищим порівняно з таким у пацієнтів з легкою формою порушення функції нирок (60 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 90 мл/хв/1,73 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 з участю пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, не проводилися. Однак LBQ657 і валсартан значною мірою зв'язуються з білками плазми крові, отже 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. Комбінація сакубітрилу/валсартану не досліджувалася у пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня, біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Вплив статі. Фармакокінетика комбінації сакубітрилу/валсартану (сакубітрил, LBQ657 і валсартан) була однаковою 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 року до < 18 років; фармакокінетичний профіль сакубітрилу/валсартану у дітей та дорослих є подібним.

Клінічні характеристики

Показання

Серцева недостатність у дорослих

Препарат ВАЛКУБІТ® показаний для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду у дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Серцева недостатність у дітей

Препарат ВАЛКУБІТ® показаний для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у дітей віком від одного року (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання

- Гіперчутливість до діючої речовини 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»). Препарат ВАЛКУБІТ® можна приймати, якщо з моменту відміни 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 з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз (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 препарату ВАЛКУБІТ® з інгібіторами АПФ протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину (NEP) і АПФ підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію препаратом ВАЛКУБІТ® необхідно 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 препарату ВАЛКУБІТ® (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Аліскірен. Одночасне застосування препарату ВАЛКУБІТ® з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом і пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Протипоказання»). Комбінація препарату ВАЛКУБІТ® і прямих інгібіторів реніну, таких як аліскірен, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінація препарату ВАЛКУБІТ® і аліскірену потенційно пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Сумісне застосування небажане

Препарат ВАЛКУБІТ® містить валсартан, отже, його не слід застосовувати 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, препарат ВАЛКУБІТ® може збільшити системну експозицію субстратів OATP1B1 і OATP1B3, зокрема статинів. Одночасне застосування препарату ВАЛКУБІТ® збільшувало C_{max} аторвастатину і його метаболітів в 2 рази, а AUC – в 1,3 раза. Таким чином, слід проявляти обережність при одночасному застосуванні препарату ВАЛКУБІТ® зі статинами. При одночасному застосуванні симвастатину та препарату ВАЛКУБІТ® клінічно значущої взаємодії не спостерігалося.

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

Калій. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (триамтерен, 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 препарат ВАЛКУБІТ® одночасно з цими препаратами, рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 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 препарату ВАЛКУБІТ® і нестероїдних протизапальних засобів підвищує ризик погіршення функції нирок.

У пацієнтів, які отримують препарат ВАЛКУБІТ® одночасно з нестероїдними протизапальними препаратами, рекомендується контролювати функцію нирок на початку лікування та при зміні супутньої терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати літію. Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці і токсичність при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи препарат ВАЛКУБІТ®. Отже, комбінація цих препаратів не рекомендується. При необхідності застосування такої комбінації потрібен ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові. У разі застосуванні діуретиків ризик токсичної дії літію може зростати.

Фуросемід. Одночасне застосування препарату ВАЛКУБІТ® і фуросеміду не впливає на фармакокінетику препарату ВАЛКУБІТ®, але скорочує C_{max} і AUC фуросеміду на 50 і 28 % відповідно. Тоді як об'єм сечі істотно не змінюється, виділення натрію з сечею скорочувалось протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалась порівняно з початковою дозою до кінця дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів, які отримували препарат ВАЛКУБІТ®.

Нітрати, наприклад нітрогліцерин. Медикаментозної взаємодії між препаратом ВАЛКУБІТ® і нітрогліцерином, що вводиться внутрішньовенно для зниження артеріального тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину та препарату ВАЛКУБІТ® частота серцевих скорочень супроводжувалась різницею в 5 ударів на хвилину порівняно із застосуванням тільки нітрогліцерину як монотерапії. Аналогічний вплив на частоту серцевих скорочень спостерігався, коли препарат ВАЛКУБІТ® приймали з 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 препарату ВАЛКУБІТ® 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 дотримуватися обережності на початку та при припиненні супутнього застосування препарату ВАЛКУБІТ® і зазначених лікарських засобів.

Метформін. Одночасне застосування препарату ВАЛКУБІТ® і метформіну призвело до зниження C_{max} і AUC метформіну на 23 %. Клінічна значущість цих даних невідома. Тому до призначення препарату ВАЛКУБІТ® пацієнтам, що приймають метформін, необхідно оцінити їхній клінічний стан.

Незначні взаємодії

Клінічно значущі медикаментозні взаємодії не були відзначені під час застосування препарату ВАЛКУБІТ® і дигоксину, варфарину, гідрохлоротіазиду, амлодипіну, омепразолу, карведилолу або комбінації левоноргестрелу/етинілестрадіолу.

Особливості застосування

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Комбінація препарату ВАЛКУБІТ® з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). ВАЛКУБІТ® не можна приймати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітору АПФ не пройде 36 годин. Після припинення терапії препарату ВАЛКУБІТ® прийом інгібіторів АПФ не слід розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози препарату ВАЛКУБІТ® (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується одночасно застосовувати ВАЛКУБІТ® з прямими інгібіторами реніну, зокрема з аліскіреном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінація препарату ВАЛКУБІТ® з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказана пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

ВАЛКУБІТ® містить валсартан, отже, його не слід застосовувати 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 розпочинати, якщо САТ не становить ≥ 100 мм рт. ст. для дорослих пацієнтів або ≥ 5-го процентиля САТ для віку педіатричного пацієнта. Пацієнти із САТ нижче цих значень не досліджувались (див. розділ «Фармакодинаміка»). Повідомлялось про випадки симптоматичної гіпотензії у дорослих пацієнтів, які отримували ВАЛКУБІТ® 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 препарату ВАЛКУБІТ® артеріальний тиск потрібно контролювати у плановому порядку. У разі гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію препаратом ВАЛКУБІТ® (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 спричинена 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 препаратом ВАЛКУБІТ® 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»). Існує вкрай обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (рШКФ < 30 мл/хв/1,73м^2), які мають високий ризик розвитку гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досвід застосування препарату ВАЛКУБІТ® пацієнтам з порушенням функції нирок у термінальній стадії хвороби нирок відсутній, застосування препарату в цьому випадку не рекомендується.

Погіршення функції нирок

Застосування препарату ВАЛКУБІТ®, 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 препаратів (НПЗП) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі клінічно значущого зниження функції нирок слід розглянути питання щодо зниження дози препарату ВАЛКУБІТ®.

Гіперкаліємія

Лікування не слід починати, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л у дорослих пацієнтів і > 5,3 ммоль/л у дітей. Терапія препаратом ВАЛКУБІТ® 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 або 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. Рекомендується припинення терапії, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л.

Ангіоневротичний набряк

На фоні застосування препарату ВАЛКУБІТ® відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При виникненні ангіоневротичного набряку ВАЛКУБІТ® слід негайно відмінити 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. З огляду на те, що вони мають високий ризик розвитку ангіоневротичного набряку, рекомендується призначати ВАЛКУБІТ® цій категорії пацієнтів з великою обережністю. ВАЛКУБІТ® 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 кишечнику 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 кишечнику, слід припинити застосування сакубітрилу/валсартану та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.
Пацієнти зі стенозом ниркової артерії
ВАЛКУБІТ® може спричиняти підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з однобічним 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
Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні препарату ВАЛКУБІТ® пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA, оскільки дані про клінічне застосування цій категорії пацієнтів обмежені.
Натрійуретичний пептид В-типу (BNP)
BNP не є належним біомаркером серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували ВАЛКУБІТ®, 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. Як наслідок, необхідно з обережністю призначати препарат таким пацієнтам (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»). ВАЛКУБІТ® 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 спостерігались 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Лікарський засіб не застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Валсартан. Епідеміологічні свідчення щодо ризику тератогенності внаслідок впливу інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності не є остаточними; однак не можна виключати деякого підвищення такого ризику. Незважаючи на відсутність контрольованих епідеміологічних даних щодо тератогенності, пов'язаної з БРА, схожі ризики можуть існувати у разі застосування цього класу лікарських засобів. Крім випадків, коли необхідно продовжувати терапію БРА, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають перевірений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Лікування препаратами БРА слід припинити одразу після настання вагітності і, якщо необхідно, призначити альтернативну терапію. Відомо, що терапія БРА під час II і III триместру провокує фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

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

Сакубітрил. Дані про застосування сакубітрилу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Сакубітрил/валсартан. Дані про застосування сакубітрилу/валсартану вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах із застосуванням сакубітрилу/валсартану виявили репродуктивну токсичність.

Грудне вигодовування

Обмежені дані показують, що сакубітрил та його активний метаболіт LBQ657 проникають у грудне молоко в дуже низьких кількостях з орієнтовною відносною дозою для немовлят 0,01 % для сакубітрилу та 0,46 % для активного метаболіту LBQ657, при застосуванні жінкам, які годують груддю у дозі 50 мг сакубітрилу/валсартану 2 рази на добу. У тих же даних, вміст валсартану був нижче межі виявлення. Недостатньо інформації про вплив сакубітрилу/валсартану на новонароджених / немовлят. Через потенційний ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених / немовлят, які перебувають на грудному годуванні, препарат ВАЛКУБІТ® не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція

Наявні дані щодо впливу сакубітрилу/валсартану на репродуктивну функцію людини відсутні. У дослідженнях на самцях і самках щурів не було виявлено порушення фертильності.

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

ВАЛКУБІТ® не слід застосовувати одночасно з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (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», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Валсартан, що міститься у препараті ВАЛКУБІТ®, 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.

Дозування

Серцева недостатність у дорослих

Рекомендована початкова доза препарату ВАЛКУБІТ® – по 1 таблетці 49 мг/51 мг 2 рази на добу, за винятком ситуацій, описаних нижче. Дозу потрібно збільшити у 2 рази через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 97 мг/103 мг 2 рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (систолічний артеріальний тиск (САТ) ≤ 95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скорегувати комбіновану терапію, тимчасово зменшити дозу або припинити терапію препаратом ВАЛКУБІТ® (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час дослідження PARADIGM-HF комбінацію сакубітрилу/валсартану застосовували з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності замість інгібітора АПФ або інших БРА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Інформація про лікування пацієнтів, які не приймають інгібітори АПФ або БРА, або приймають їх у низьких дозах, обмежена, тому для такої категорії пацієнтів рекомендована початкова доза становить 24 мг/26 мг 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 24 мг/26 мг два рази на добу рекомендується для пацієнтів із САТ ≥100 – 110 мм рт. ст.

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.

Препарат ВАЛКУБІТ® у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не призначений для застосування дітям з масою тіла менше 40 кг.

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 від 40 кг до 50 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 наразі не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, рекомендується застосовувати половину початкової дози. Після початку прийому дозу слід збільшити до стандартної початкової дози, дотримуючись рекомендованого в таблиці 3 титрування, і коригувати кожні 3–4 тижні.
Лікування не слід розпочинати у пацієнтів з рівнем калію в сироватці крові > 5,3 ммоль/л або з САТ < 5-го процентиля для віку пацієнта. Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (САТ < 5-го процентиля для віку пацієнта, симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скоригувати супутню терапію, тимчасово знизити дозування або припинити прийом препарату ВАЛКУБІТ® (див. розділ «Особливості застосування»).
Дозування для окремих груп пацієнтів
Пацієнти літнього віку
Дозування визначають з урахуванням функції нирок у пацієнтів літнього віку.
Пацієнти з порушенням функції нирок
Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) 60–90 мл/хв/1,73 м^2) коригувати дози не потрібно.
Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2) слід розглянути застосування половини початкової дози. Зважаючи на обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Фармакодинаміка»), ВАЛКУБІТ® рекомендується призначати з обережністю з половини початкової дози. Після початку лікування дозу слід збільшити шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.
Досвід застосування препарату ВАЛКУБІТ® пацієнтам з термінальною стадією хвороби нирок відсутній, і прийом препарату в цьому випадку не рекомендується.
Пацієнти з порушенням функції печінки
Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) коригування дози препарату ВАЛКУБІТ® 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. ВАЛКУБІТ® слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів; рекомендується застосування половини початкової дози (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). Після початку лікування дозу слід збільшувати шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.
ВАЛКУБІТ® протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності, біліарному цирозі печінки або холестазі (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) (див. розділ «Протипоказання»).
Спосіб застосування.
Лікарський засіб призначений для перорального застосування.
Час прийому препарату ВАЛКУБІТ® не залежить від часу прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи стаканом води. Ділення або подрібнення таблеток не рекомендується.

Діти.
Безпека та ефективність застосування препарату ВАЛКУБІТ® дітям віком до 1 року не встановлені. Наявні на даний час дані описано в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Передозування.
Даних про передозування комбінацією сакубітрилу/валсартану у людини недостатньо.
Одноразова доза 583 мг сакубітрилу/617 мг валсартану та багаторазові дози 437 мг сакубітрилу/463 мг валсартану (14 днів) здоровими дорослими добровольцями добре переносились.

Симптоми

Найбільш імовірним симптомом передозування є виражене зниження артеріального тиску, зумовлене антигіпертензивною дією діючих речовин. В цьому випадку рекомендоване симптоматичне лікування.

Лікування

Імовірність виведення лікарського засобу в ході гемодіалізу вкрай мала з огляду на високе зв'язування з білками плазми крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Під час терапії комбінацією сакубітрилу/валсартану найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції у дорослих як гіпотензія (17,6 %), гіперкаліємія (11,6 %) і порушення функції нирок (10,1 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Були повідомлення, що у пацієнтів, які приймали комбінацію сакубітрилу/валсартану, виникав ангіоневротичний набряк (0,5 %) (див. «Опис окремих побічних реакцій»).

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції класифікуються за системами органів і за частотою виникнення (в порядку зменшення частоти): дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000 –< 1/100); рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі побічні реакції розподілено за частотою виникнення у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 4. Перелік побічних реакцій.

Система органів	Побічні реакції	Категорія частоти
З боку крові та лімфатичної системи	Анемія	Часто
З боку імунної системи	Гіперчутливість	Нечасто
З боку обміну речовин та харчування	Гіперкаліємія*	Дуже часто
	Гіпокаліємія	Часто
	Гіпоглікемія	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто
Психічні розлади	Галюцинації**	Рідко
	Порушення сну	Рідко
	Параноя	Дуже рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Непритомність (синкопе)	Часто
	Постуральне запаморочення	Нечасто
	Міоклонія	Невідомо
З боку органів слуху та рівноваги	Вертиго	Часто
З боку судин	Гіпотензія*	Дуже часто
	Ортостатична гіпотензія	Часто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	Часто
	Нудота	Часто
	Гастрит	Часто

	Ангіоневротичний набряк кишечнику	Дуже рідко
З боку шкіри і підшкірних тканин	Свербіж	Нечасто
	Висип	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк*	Нечасто
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок*	Дуже часто
	Ниркова недостатність (в тому числі гостра ниркова недостатність)	Часто
Загальні розлади	Стомлюваність	Часто
	Астенія	Часто

*Див. нижче «Опис окремих побічних реакцій».
**Включаючи слухові та зорові галюцинації

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 спостерігались у 11,6 % та 19,7 % пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, і 14,0 % і 21,1 % пацієнтів, які отримували еналаприл відповідно.

Артеріальний тиск

Під час дослідження PARADIGM-HF гіпотензія і клінічно значущий низький систолічний тиск крові (< 90 мм рт. ст. і зниження від початкових 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.

Діти

Безпеку сакубітрилу/валсартану порівняно з еналаприлом оцінювали під час рандомізованого активно контрольованого 52-тижневого дослідження PANORAMA-HF з участю 375 педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) 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 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 передбачувані 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. 3 роки.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не потрібні особливі температурні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.
Зберігати в недоступному для дітей місці..

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Дата останнього перегляду. 13.10.2026