ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КОРСАВАЛ
(CORSAVAL)

Склад:
діючі речовини: сакубітрил (sacubitril) і валсартан (valsartan);
1 таблетка 50 мг містить сакубітрилу натрію, еквівалентно сакубітрилу 24 мг, і валсартану динатрію, еквівалентно валсартану 26 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: Opadry II 85F18422 white (полівініловий спирт (частково гідролізований), титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк).
1 таблетка 100 мг містить сакубітрилу натрію, еквівалентно сакубітрилу 49 мг, і валсартану динатрію, еквівалентно валсартану 51 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: Opadry II 85F240088 pink (полівініловий спирт (частково гідролізований), титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).
1 таблетка 200 мг містить сакубітрилу натрію, еквівалентно сакубітрилу 97 мг, і валсартану динатрію, еквівалентно валсартану 103 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;
плівкова оболонка: Opadry II 85F240088 pink (полівініловий спирт (частково гідролізований), титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
Корсавал 50 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з тисненням «S7V» з однієї сторони та «L1» з іншої.
Корсавал 100 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з тисненням «S7V» з однієї сторони та «M2» з іншої.
Корсавал 200 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору, з тисненням «S7V» з однієї сторони та «H3» з іншої.

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

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії.
Сакубітрил/валсартан демонструє механізм дії інгібітора антагоніста рецепторів неприлізину шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; NEP) через LBQ657 – активний метаболіт сакубітрилу і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1) валсартаном. Додатковий позитивний ефект 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 виявляють свій ефект за рахунок активації мембранозв'язаних рецепторів, пов'язаних з гуанілциклазою, що призводить до підвищення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і викликає симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну й альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну та антифібротичну дію.

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

Фармакодинамічні ефекти сакубітрилу і валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування лікарського засобу здоровим добровольцям, а також пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю. Ефекти, що відзначались, відповідали механізму дії комплексу діючих речовин, що полягає в одночасному пригніченні неприлізину і блокаді РААС. У семиденному 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 цГМФ в сечі і зниження концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) та 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 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 й ендотеліну-1 (порівняно з вихідним станом). Крім того, застосування сакубітрилу і валсартану блокує AT1-рецептор, на що вказує збільшення активності та концентрації реніну в плазмі крові. У процесі дослідження PARADIGM-HF комплекс сакубітрилу і валсартану викликав більш виражене зниження концентрації NT-proBNP у плазмі крові і більш значне підвищення концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та цГМФ в сечі, ніж еналаприл. 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 194 мг сакубітрилу/206 мг валсартану і 583 мг сакубітрилу/617 мг валсартану не чинило впливу 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 194 мг сакубітрилу/206 мг валсартану 1 раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Aβ 1-38 у спинномозковій рідині 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 вказуються в деяких джерелах як 24 мг/26 мг, 49 мг/51 мг і 97 мг/103 мг лікарського засобу.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF – мультинаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження за

участю 8442 пацієнтів, у процесі якого порівнювалися сакубітрил/валсартан і еналаприл, які приймали дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, II–IV клас згідно класифікації Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA), і зниженою фракцією викиду (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] ≤ 40 %, пізніше скоригована до ≤ 35 %) додатково до інших лікарських засобів, що призначаються при серцевій недостатності. Первинна кінцева точка була комбінованою – смерть унаслідок серцево-судинної патології або госпіталізація у зв'язку зі серцевою недостатністю. Пацієнти із систолічним артеріальним тиском (САТ) < 100 мм рт. ст., з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м^2) і з порушеннями 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 2 рази на добу, потім просту сліпу терапію сакубітрилу/валсартану 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 даного періоду). Потім їх рандомізували для участі в подвійному сліпому періоді дослідження, у процесі якого вони застосовували або сакубітрил/валсартан у дозі 200 мг, або еналаприл – по 10 мг 2 рази на добу (сакубітрил/валсартан: n=4209; еналаприл: n=4233). Середній вік пацієнтів досліджуваної популяції – 64 роки, при цьому 19 % були віком від 75 років. На момент рандомізації 70 % пацієнтів мали хронічну серцеву недостатість 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 сакубітрил/валсартан 76 % пацієнтів продовжували застосовувати цільову дозу 200 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 375 мг). У групі еналаприлу 75 % пацієнтів продовжували застосовувати цільову дозу 10 мг 2 рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 18,9 мг).

Сакубітрил/валсартан порівняно з еналаприлом статистично достовірно знижував ризик летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризик госпіталізації у зв'язку зі серцевою недостатністю (21,8 % у групі досліджуваного препарату проти 26,5 % у групі еналаприлу). Абсолютне зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризику госпіталізації у зв'язку зі 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 зі серцевою недостатністю). Відносне зниження ризику порівняно з еналаприлом становило 20 %. Ефект відзначався на ранніх етапах застосування лікарського засобу 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, у групі досліджуваного лікарського засобу 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, у групі досліджуваного лікарського засобу знизилася на 21 % порівняно з таким показником у групі еналаприлу (HR 0,79, p=0,0338).

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

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

Таблиця 1

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

Показники	Сакубітрил/валсартан N = 4187* n (%)	Еналаприл N = 4212* n (%)	Відношення ризиків (95 % Cl)	Відносне зниження ризику	p-значення ***
Комбінована кінцева точка смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізації у зв'язку зі серцевою недостатністю *	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Окремі компоненти первинної комбінованої кінцевої точки					
Смерть через серцево-судинну патологію**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Перша госпіталізація через серцеву недостатність	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Вторинні кінцеві точки					
Загальна смертність	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93) 0,0005	16 %	0,0005

*Первинна кінцева точка була визначена як час першого випадку смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізацію через серцеву недостатність.
**Поняття «смерть через серцево-судинну патологію» охоплює всі летальні випадки до дати збору даних незалежно від попередньої госпіталізації пацієнта.
*** Одностороннє p-значення.

Дослідження TITRARION.
TITRATION – це 12-тижневе дослідження безпеки і переносимості лікарського засобу за участю 538 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (II–IV клас за NYHA) і систолічною дисфункцією (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %), які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи приймали інгібітори АПФ або БРА в різних дозах перед включенням у дослідження. Пацієнти спочатку отримували сакубітрил/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/добу), досягли рівня дозування сакубітрил/валсартан 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 і залишалися на цільовій дозі сакубітрил/валсартан 200 мг 2 рази на добу без перерви в лікуванні або зниження дози протягом 12 тижнів.

Діти.

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

Фармакокінетика.

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься у сакубітрилі/валсартані, має більш високу біодоступність порівняно з валсартаном, що міститься в інших таблетованих засобах; 26 мг, 51 мг і 103 мг валсартану в сакубітрилі/валсартані еквівалентні відповідно 40 мг, 80 мг і 160 мг валсартану в інших таблетках.

Всмоктування.

Після перорального застосування лікарський засіб Корсавал розпадається на валсартан і неактивну форму (проліки) сакубітрил. Сакубітрил далі метаболізується до активного метаболіту LBQ657. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається через 2 години, 1 годину і 2 години відповідно. Абсолютна біодоступність сакубітрилу і валсартану перевищує 60 % і 23 % відповідно. Після застосування лікарського засобу Корсавал 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 лікарського засобу під час їди не має клінічно значущого ефекту на показники системного впливу сакубітрилу, LBQ657 і валсартану. Лікарський засіб Корсавал можна приймати незалежно від вживання 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 літрів і 103 літри відповідно.

Метаболізм.

Сакубітрил швидко трансформується у LBQ657 під впливом карбоксилестерази lb і lc, далі LBQ657 істотно не метаболізується. Валсартан метаболізується незначною мірою, у вигляді метаболітів виявляється лише приблизно 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 CYP_{450}, зміна їх фармакокінетики у разі одночасного застосування лікарських засобів, що впливають на ізоферменти CYP_{450}, є малоймовірною.

Виведення.

Після перорального застосування лікарського засобу Корсавал 52–68 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і приблизно 13 % валсартану та 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 крові із середнім періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) приблизно 1,43 години, 11,48 години і 9,90 години відповідно.

Лінійність/не лінійність.

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

Фармакокінетика в окремих групах хворих.
Пацієнти літнього віку. Експозиція LBQ657 і валсартану у пацієнтів віком від 65 років вища на 42 % і 30 % відповідно, ніж у пацієнтів молодшого віку.
Порушення функції нирок. Спостерігалася кореляція між функцією нирок 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, які брали 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, 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 із 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 із 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 із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня, біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).
Вплив статі. Фармакокінетика (сакубітрил, LBQ657 і валсартан) була однаковою у чоловіків і жінок.

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

Протипоказання.
- Підвищена чутливість до діючої речовини 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 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 із цукровим діабетом або пацієнтам із порушеннями функції нирок (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).
- Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
- Другий і третій триместр 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 Корсавал з інгібіторами АПФ протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину (NEP) і АПФ підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію Корсавалом 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 Корсавалу (див. розділи «Протипоказання» і «Спосіб застосування та дози»).

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

Сумісне застосування небажане.

Корсавал містить валсартан, тому даний лікарський засіб не можна застосовувати з іншими лікарськими засобами, 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, Корсавал може збільшити системну експозицію субстратів OATP1B1 і OATP1B3, зокрема статинів. Одночасне застосування лікарського засобу Корсавал збільшувало C_{max} аторвастатину і його метаболітів у 2 рази, а площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) – в 1,3 раза. Таким чином, слід проявляти обережність при одночасному застосуванні Корсавалу зі статинами.

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

Калій. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (триамтерену, амілориду), антагоністів мінералокортикоїдів (наприклад, спіронолактону, еплеренону), калієвих добавок або калійвмісних замінників кухонної солі, інших препаратів (наприклад, гепарину) може призвести до підвищення рівня калію в сироватці і рівня сироваткового креатиніну. У пацієнтів, які отримують Корсавал одночасно з цими лікарськими засобами, 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 із порушеннями функції нирок одночасне застосування Корсавалу і НПЗП підвищує ризик порушення функції нирок. У пацієнтів, які отримують Корсавал одночасно з НПЗП, рекомендується контролювати функцію нирок (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. Можливість лікарської взаємодії між Корсавалом і препаратами літію не вивчалась. Отже, комбінація цих препаратів не рекомендується. При необхідності застосування такої комбінації потрібен ретельний моніторинг рівня

літію в сироватці. У разі застосування діуретиків ризик токсичної дії літію може зростати.
Фуросемід. Одночасне застосування Корсавалу і фуросеміду не впливає на фармакокінетику Корсавалу, але скорочує C_{max} і AUC фуросеміду на 50 % і 28 % відповідно. Тоді як об'єм сечі істотно не змінюється, виділення натрію зі сечею скорочувалось протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалась порівняно з вихідною дозою до кінця дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан.
Нітрати, наприклад нітрогліцерин. Лікарської взаємодії між Корсавалом і нітрогліцерином, що вводиться внутрішньовенно для зниження артеріального тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину та Корсавалу 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 сакубітрил/валсартан приймали зі сублінгвальними, пероральними або трансдермальними нітратами. В цілому 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 сакубітрилу/валсартану 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 Корсавалу і вказаних лікарських засобів.
Метформін. Одночасне застосування сакубітрилу/валсартану і метформіну призвело до зниження C_{max} і AUC метформіну на 23 %. Клінічна значущість цих даних невідома. Тому до початку лікування Корсавалом у пацієнтів, які приймають метформін, необхідно оцінити їх клінічний стан.
Незначні взаємодії.
Клінічно значущі лікарські взаємодії не були відзначені під час застосування сакубітрилу/валсартану та дигоксину, варфарину, гідрохлортіазиду, амлодипіну, омепразолу, карведилолу або комбінації левоноргестрелу/етинілестрадіолу.
Взаємодії CYP$_{450}$. Дослідження метаболізму *in vitro* вказують на те, що ймовірність лікарських взаємодій, опосередкованих ізоферментами цитохрому CYP$_{450}$, дуже низька, оскільки метаболізм сакубітрилу/валсартану через ензими CYP$_{450}$ обмежений. Корсавал не активує і не інгібує ензими CYP$_{450}$.

Особливості застосування.
Подвійна блокада РААС.
Комбінація Корсавалу з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Корсавал не можна приймати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітора АПФ не пройде 36 годин. Після припинення терапії Корсавалом прийом інгібіторів АПФ не розпочинати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози Корсавалу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).
Не рекомендується одночасно застосовувати сакубітрил/валсартан з прямими інгібіторами реніну, зокрема з аліскіреном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінація Корсавалу з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказана пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Корсавал містить валсартан, тому даний лікарський засіб не можна застосовувати з

іншими лікарськими засобами, що містять БРА (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпотензія.

Лікування не слід починати, якщо САТ не становить ≥100 мм рт. ст. Пацієнти із САТ < 100 мм рт. ст. не досліджувались (див. розділ «Фармакодинаміка»). Повідомлялось про випадки симптоматичної гіпотензії у 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 мм рт. ст.). На початковій стадії терапії або під час титрування дози Корсавалу артеріальний тиск потрібно контролювати в плановому порядку. У разі гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію Корсавалом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати необхідність коригування дози діуретиків, супутніх антигіпертензивних засобів, а також враховувати інші причини гіпотензії (наприклад, гіповолемію). Імовірність виникнення вираженого зниження артеріального тиску зазвичай 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 Корсавалом 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 порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості значною мірою схильні до розвитку гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує дуже обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями 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 сакубітрилу/валсартану пацієнтам із порушеннями функції нирок у термінальній стадії хвороби нирок відсутній, тому застосування лікарського засобу таким пацієнтам не рекомендується.

Порушення функції нирок.

Застосування даного лікарського засобу, як і будь-якого іншого лікарського засобу, що діє на РААС, може призвести до порушення функції нирок. Ризик підвищується при дегідратації або одночасному застосуванні НПЗП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі клінічно значимого порушення функції нирок необхідно розглянути питання про зменшення дози лікарського засобу Корсавал.

Гіперкаліємія.

Лікування не слід починати, якщо рівень сироваткового калію >5,4 ммоль/л. Терапія сакубітрилом/валсартаном збільшує ризик розвитку гіперкаліємії, при цьому також може виникнути гіпокаліємія (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 лікарських засобів або тимчасове зниження дози, або припинення терапії. Рекомендується припинення терапії, якщо рівень сироваткового калію >5,4 ммоль/л.

Ангіоневротичний набряк.

На тлі застосування сакубітрилу/валсартану відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При виникненні ангіоневротичного набряку Корсавал слід негайно відмінити і призначити належне лікування та спостереження за пацієнтом до повного і стійкого зникнення всіх симптомів. Лікарський засіб не слід застосовувати

повторно. У випадках підтвердженого ангіоневротичного набряку, який поширювався тільки на обличчя і губи, цей стан зазвичай минав сам по собі, хоча застосування 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 Корсавал цій категорії пацієнтів з великою обережністю. Корсавал 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»).
Пацієнти зі стенозом ниркової артерії.
Корсавал може викликати підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркових артерій. Пацієнтам зі стенозом ниркової артерії лікарський засіб слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи функцію нирок.
Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA
Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні Корсавалу пацієнтам із 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 Корсавал, оскільки він являє собою субстрат неприлізину (див. розділ «Фармакодинаміка»).
Пацієнти з печінковою недостатністю.
Досвід клінічного застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за Чайлдом-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 лікарського засобу, і ступінь безпеки для них не встановлений. Як наслідок, необхідно з обережністю призначати лікарський засіб таким пацієнтам (див. розділи «Фармакокінетика» і «Спосіб застосування та дози»). Корсавал протипоказаний пацієнтам з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом-П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
Не рекомендується застосовувати Корсавал під час першого триместру вагітності. Лікарський засіб протипоказаний до застосування під час другого і третього триместрів вагітності (див. розділ «Протипоказання»).
Валсартан. Епідеміологічні свідчення 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 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 під час вагітності. Лікування препаратами БРА слід припинити відразу після настання вагітності і, якщо необхідно, призначити альтернативну терапію. Відомо, що терапія БРА під час другого і третього триместру провокує фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).
Якщо лікарські засоби БРА застосовували з другого 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.
Корсавал. Дані про застосування Корсавалу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах зі застосуванням сакубітрилу/валсартану виявили репродуктивну токсичність.
Період годування груддю.
Невідомо, чи виділяється Корсавал у грудне молоко. Компоненти лікарського засобу – сакубітрил і валсартан – виділялися у молоко у лактуючих щурів. З огляду на потенційний ризик розвитку побічних реакцій у дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, не рекомендується застосовувати лікарський засіб під час годування груддю.
Фертильність
Дані про вплив Корсавалу на репродуктивну функцію людини відсутні. Під час досліджень лікарського засобу 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.
Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Час прийому лікарського засобу Корсавал не залежить від часу вживання їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід проковтнути цілими і запити стаканом води.
Дозування.
Рекомендована початкова доза – по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу, за винятком ситуацій, описаних нижче. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг 2 рази на добу за умови доброї переносимості пацієнтом.
Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (САТ ≤ 95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скорегувати комбіновану терапію, тимчасово знизити дозу або припинити терапію Корсавалом (див. розділ «Особливості застосування»).
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 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 ≥10-110 мм рт. ст. Корсавал 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 застосовувати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ не минуло як мінімум 36 годин.
Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в лікарському засобі Корсавал, має більш високу біодоступність порівняно з валсартаном, що міститься в інших таблетованих засобах (див. розділ «Фармакокінетика»).
Якщо пацієнт пропустив прийом лікарського засобу, йому слід прийняти наступну дозу у призначений час.
Дозування для окремих груп пацієнтів.
Пацієнти літнього віку.
Дозування визначають з урахуванням функції нирок у пацієнтів літнього віку.
Пацієнти з порушеннями функції нирок.
Для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого ступеня (рШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м^2) коригувати дозу не потрібно. Початкова доза 50 мг 2 рази на добу рекомендується пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2). Зважаючи на обмежений клінічний досвід застосування лікарського засобу пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Фармакодинаміка»), сакубітрил/валсартан рекомендується призначати з обережністю в початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Досвід застосування Корсавалу пацієнтам із термінальною стадією хвороби нирок відсутній, тому прийом лікарського засобу таким пацієнтам не рекомендується.
Пацієнти з порушеннями функції печінки.
Для пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) коригування дози лікарського засобу не потрібне. Клінічний досвід застосування даного лікарського засобу пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) або з показниками АСТ/АЛТ, у 2 рази вищими верхньої межі норми, обмежений. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати цій категорії пацієнтів. Рекомендована початкова доза становить 50 мг 2 рази на добу (див. розділи «Фармакокінетика» і «Особливості застосування»). Корсавал протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності, біліарному цирозі печінки або холестазі (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю) (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.
Безпека та ефективність застосування Корсавалу дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.
Даних щодо передозування даного лікарського засобу у людини недостатньо. Одноразове застосування лікарського засобу в дозі 1200 мг і багаторазове в дозі 900 мг здоровими добровольцями добре переносилось.
Симптоми. Найбільш імовірним симптомом передозування є виражене зниження артеріального тиску, обумовлене антигіпертензивною дією діючих речовин.
Лікування. Рекомендоване симптоматичне лікування. Імовірність виведення лікарського засобу у процесі гемодіалізу дуже мала з огляду на високе зв'язування з білками плазми крові.

Побічні реакції.
Під час застосування лікарського засобу Корсавал зафіксовано такі побічні реакції, як гіпотензія, гіперкаліємія і порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Були повідомлення, що у пацієнтів, які приймали сакубітрил/валсартан, виникав ангіоневротичний набряк (див. «Опис окремих небажаних явищ»). Безпека застосування сакубітрилу/валсартану пацієнтам із хронічною серцевою

недостатністю оцінювалась у базовому дослідженні III фази PARADIGM-HF, у якому пацієнти отримували сакубітрил/валсартан 2 рази на добу по 200 мг (n=4203) або еналаприл по 10 мг (n=4229). Пацієнти, рандомізовані в групу застосування сакубітрилу/валсартану, отримували лікування протягом 24 місяців; 3271 пацієнт отримував терапію більше одного року.

У процесі дослідження PARADIGM-HF пацієнтам, які раніше отримували інгібітори АПФ та/або БРА, призначали еналаприл і сакубітрил/валсартан (середня тривалість застосування препаратів 15 і 29 днів відповідно) перед рандомізованим подвійним сліпим періодом. Під час періоду введення еналаприлу 1102 пацієнти (10,5 %) були остаточно виключені з дослідження: 5,6 % – через наявність небажаних реакцій, які найчастіше були представлені нирковою дисфункцією (1,7 %), гіперкаліємією (1,7 %) та гіпотензією (1,4 %). Під час періоду введення сакубітрилу/валсартану 10,4 % пацієнтів були остаточно виключені з дослідження: 5,9 % – через побічні реакції, які найчастіше були представлені нирковою дисфункцією (1,8 %), гіпотензією (1,7 %) і гіперкаліємією (1,3 %). З урахуванням випадків припинення терапії під час початкового періоду частота небажаних реакцій, представлена в наведеній нижче таблиці 2, може бути нижче показників, очікуваних у клінічній практиці.

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

Небажані явища класифікуються за системами органів і за частотою виникнення (у порядку зменшення частоти): дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥ 1/1000 – <1/100); рідко (≥1/10000 – <1/1000); дуже рідко (<1/10000). У кожній групі побічні реакції розподілені за частотою виникнення у порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 2

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
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Непритомність (синкопе)	Часто
	Постуральне запаморочення	Нечасто
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
З боку шкіри і підшкірних тканин	Свербіж	Нечасто
	Висипання	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк*	Нечасто
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок*	Дуже часто

	Ниркова недостатність (у тому числі гостра ниркова недостатність)	Часто
Загальні розлади	Стомлюваність	Часто
	Астенія	Часто

* Див. «Опис окремих небажаних явищ».

Опис окремих побічних явищ.

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 концентрація сироваткового калію > 5,4 ммоль/л спостерігались 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 гіпотензія і клінічно значимий низький систолічний тиск крові (<90 мм рт. ст. і зниження від вихідних показників на > 20 мм рт. ст.) було зафіксовано 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 у 11,5 % пацієнтів, які отримували еналаприл.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх 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 спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній пачці або по 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.
Сінтон Чилі Лтда.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Ель Кастаньйо № 145, Лампа, Сантьяго,0000, Чилі