

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Веланекс.

Международное непатентованное название: валсартан + сакубитрил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей экв. сакубитрилу 49 мг и экв. валсартану 51 мг

Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, натрия крахмалгликолят, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарат, красители: опадрай белый, желтый оксид железа, смешанный озерно-зеленый, очищенная вода.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ: C09D04.04.

Фармакологическое действие: *Механизм действия:*

Действие препарата Веланекс опосредовано новым механизмом, а именно одновременным подавлением активности метаболитов (нейтральной эндопептидазы (neutral epeptorifidase, NEP) сакубитрилатом (активным метаболитом сакубитрила) и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT1) валсартаном, являющимся АРА II. Под влиянием сакубитрилата происходит увеличение количества пептидов, разрушаемых неперилизином (таких как натрийуретические пептиды (NP), что при одновременном подавлении негативных эффектов ангиотензина II валсартаном обуславливает взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние ССС и почек у пациентов с сердечной недостаточностью. NP активирует мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилилциклазой, что приводит к повышению концентрации цГМФ, вызывающего симптомы вазодилатации, увеличение натрийуреза, диуреза, СКФ и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигиперτροφическое и антифибротическое действия.

Валсартан избирательно блокирует AT1-рецептор, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на ССС и почки, а также блокирует ангиотензин-II-зависимое высвобождение альдостерона. Это приводит к стойкой активации РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию ангиотензиновых рецепторов, а также последующее дезадаптивное ремоделирование ССС.

Фармакодинамические эффекты комплекса сакубитрила и валсартана, входящих в состав препарата, оценивали после его однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у пациентов с ХСН. Отмечаются эффекты соответствовали механизму действия комплекса действующих веществ, участвующего в одновременном ингибировании неперилизина и блокаде РААС. В 7-дневном исследовании у пациентов со сниженной ФЛЖК, в котором валсартан применялся в качестве контроля, применение комплекса сакубитрила и валсартана приводило к статистически значимому кратковременному увеличению натрийуреза, увеличению концентрации цГМФ в моче и снижению концентрации среднеартериального предшествующего предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевого фрагмента предшествующего мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови (по сравнению с валсартаном). В 21-дневном исследовании у пациентов со сниженной ФЛЖК применение сакубитрила и валсартана вызвало статистически значимое увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) и цГМФ в моче и концентрации цГМФ в плазме крови, а также снижение плазменных концентраций NT-proBNP, альдостерона и эндотелина-1 (по сравнению с исходным состоянием). Кроме того, применение комплекса сакубитрила и валсартана блокирует AT1-рецептор, на что указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови. В другом исследовании PARADIGM-HF комплекс сакубитрила и валсартана вызывал более выраженное снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови и более значительное повышение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и цГМФ в моче, чем эналаприл. В то время как BNP является субстратом неперилизина, NT-proBNP таковым не является, в связи с чем NT-proBNP, в отличие от BNP, можно использовать в качестве биомаркера при мониторинге пациентов с сердечной недостаточностью, получающих комплекс сакубитрила и валсартана.

Фармакокинетика:

Всасывание. После приема внутрь комплекс сакубитрила и валсартана распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита — сакубитрилата, и валсартан. Концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5, 2 и 1,5 ч соответственно. Абсолютная биодоступность сакубитрила и валсартана после приема внутрь составляет ≥ 60 и 23% соответственно. Валсартан в составе препарата Веланекс обладает большей биодоступностью по сравнению с другими таблетированными формами.

В случае приема комплекса сакубитрила и валсартана дважды в сутки C_{ss} сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются через 3 дня. Статистически значимого накопления сакубитрила и валсартана в равновесном состоянии не отмечается; в то же время накопление сакубитрилата превышает концентрацию при однократном применении в 1,6 раза. После однократного ежедневного приема препарата Веланекс равновесные уровни сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются в течение 5 дней без накопления сакубитрила и валсартана и с 1,2-кратным накоплением сакубитрилата. Прием комплекса сакубитрила и валсартана одновременно с приемом пищи не оказывал клинически значимого влияния на показатели системного воздействия сакубитрила, сакубитрилата и валсартана. Снижение экспозиции валсартана в случае приема комплекса сакубитрила и валсартана одновременно с приемом пищи не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта. Время приема комплекса сакубитрила и валсартана не зависит от времени приема пищи.

Распределение. Комплекс сакубитрила и валсартана в значительной степени связан с белками плазмы крови (94–97%). Сравнение экспозиции в плазме крови и СМЖ показывает, что сакубитрил в небольшой степени проникает через ГЭБ (0,28%). Кажущийся Vd комплекса составляет от 75 до 103 л.

Метаболизм. Сакубитрил под действием ферментов быстро превращается в сакубитрилат, который далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени, в виде метаболитов обнаруживается лишь около 20% от введенной дозы. В плазме крови в незначительных концентрациях (<10%) обнаруживались гидроксилированный метаболит. Поскольку и сакубитрил, и валсартан в минимальной степени метаболизируются при участии изоферментов цитохрома CYP450, изменение их фармакокинетики в случае одновременного применения препаратов, влияющих на изоферменты CYP450, представляется маловероятным.

Высведение. После приема внутрь 52–68% сакубитрила (главным образом в виде сакубитрилата) и ~13% валсартана и его метаболитов выводится почками; 37–48% сакубитрила (главным образом в виде сакубитрилата) и 86% валсартана и его метаболитов выводится через кишечник.

Сакубитрил, сакубитрилат и валсартан выводятся из плазмы крови со средними T_{1/2}, составляющими приблизительно 1,43, 11,48 и 9,90 ч соответственно.

Линейность/нелинейность:

В изученном диапазоне доз комплекс сакубитрила и валсартана (50–400 мг) фармакокинетические параметры сакубитрила, сакубитрилата и валсартана изменяются пропорционально дозе. *Фармакокинетика в особых клинических случаях.*

Пациенты старше 65 лет. Экспозиция сакубитрилата и валсартана у этих пациентов повышается на 42 и 30% соответственно по сравнению с более молодыми пациентами. Тем не менее это не сопровождается клинически значимыми эффектами и, следовательно, не требует коррекции дозировки.

Пациенты моложе 18 лет. Применение препарата у пациентов данной категории не изучено.

Пациенты с нарушениями функции почек. Для сакубитрилата наблюдалась корреляция между функцией почек и AUC, для валсартана такой корреляции не наблюдалось. У пациентов с нарушениями функции почек легкой (расчетная СКФ (pСКФ) — 89–60 мл/мин/1,73 м²) и умеренной степени тяжести (59–30 мл/мин/1,73 м²) AUC сакубитрилата была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) AUC сакубитрилата увеличивалась в 2,7 раза, у пациентов данной категории рекомендуемая начальная доза препарата составляла 50 мг 2 раза в сутки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени в связи с ограничением соответствующих данных.

Безопасность и эффективность Веланекс у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены. Данных по применению препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, нет. Однако и сакубитрил, и валсартан в значительной степени связываются с белками плазмы крови, поэтому их эффективность удаление из крови при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести экспозиция сакубитрилата увеличивалась в 1,5 и 3,4 раза соответственно. Экспозиция сакубитрилата — в 1,5 и 1,9 раза, валсартана — в 1,2 и 2,1 раза (в сравнении со здоровыми добровольцами). У пациентов с нарушениями функции легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), включая пациентов с obstructive желчными путями, коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с сердечной недостаточностью и нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата — 50 мг 2 раза в сутки. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата — 100 мг один раз в сутки. В связи с отсутствием данных применение у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не рекомендовано.

Этническая принадлежность. Фармакокинетика комплекса сакубитрила и валсартана (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) у пациентов разных расовых и этнических групп существенно не различается. У мужчин фармакокинетика комплекса сакубитрила и валсартана (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) у мужчин и женщин существенно не различается.

Показания к применению:

- хроническая сердечная недостаточность с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Максимальное снижение риска наблюдается у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже нормы;
- эссенциальная артериальная гипертензия.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к сакубитрилу или валсартану, а также вспомогательным компонентам препарата;
- одновременное применение с ингибиторами АПФ, а также период 36 ч после отмены ингибиторов АПФ;
- наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II;
- наследственный ангионевротический отек;
- одновременное применение с препаратами, содержащими калий/минерал, у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (pСКФ <60 мл/мин/1,73 м²);
- нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билирубинный цирроз и холестаз;
- одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан;

- беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания;
- дети до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью: тяжелые нарушения функции почек (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа (pСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) (в связи с отсутствием данных по безопасности у пациентов данной категории); двусторонний стеноз почечной артерии; гиповолемия, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкоосолевой диетой, диареей или рвотой; одновременное применение с препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия); одновременное применение со статинами, ингибиторами ФДЭ-5; ангионевротический отек в анамнезе (в связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов данной категории). Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску развития ангионевротического отека.

Беременность и период лактации:

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема.

Беременность. Как и другие препараты, напрямую действующие на РААС, препарат Веланекс не следует применять во время беременности. Действие препарата Веланекс опосредовано блокадой рецепторов ангиотензина II, поэтому риск для плода нельзя исключить. У беременных женщин, принимавших валсартан, отмечались случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. При наступлении беременности во время лечения препаратом пациентке следует прекратить прием препарата и проинформировать своего лечащего врача.

Грудное вскармливание. Известно, проникает ли препарат Веланекс в грудное молоко с молоком лактирующих крыс, не рекомендуется применять препарат Веланекс в период грудного вскармливания. Решение об отказе от грудного вскармливания или отмене лечения препаратом Веланекс и продолжении грудного вскармливания следует принимать с учетом важности его применения для матери.

Способ применения и дозы:

Внутри. Время приема препарата Веланекс не зависит от времени приема пищи.

Сердечная недостаточность. Целевая (максимальная суточная) доза препарата Веланекс составляет 200 мг (102,8+97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Веланекс составляет 100 мг (51,4+48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости, дозу препарата Веланекс следует увеличивать в 2 раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8+97,2 мг) 2 раза в сутки.

У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ II или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Веланекс следует в дозе 50 мг (25,7+24,3 мг) 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы (удвоение суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). Младенные препараты Веланекс возможно не ранее чем через 36 ч после отмены ингибиторов АПФ, т.к. в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека.

Так как в состав препарата Веланекс входит АРА II (валсартан), его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II.

При развитии признаков нарушения переносимости препарата Веланекс (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов.

Эссенциальная артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная доза препарата Веланекс составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем АД при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью следует соблюдать режим дозирования как при сердечной недостаточности (200 мг 2 раза в сутки). Препарат Веланекс можно использовать в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА).

Пациенты с особыми функциями почек:

Пациенты с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек легкой (pСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (pСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется.

У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Безопасность и эффективность препарата Веланекс у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) не установлены.

У пациентов с нарушениями функции почек легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата Веланекс не требуется.

Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) составляет 100 мг один раз в сутки.

Препарат Веланекс не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Дети и подростки до 18 лет. Данных по безопасности и эффективности применения препарата Веланекс у детей и подростков нет.

Пациенты старше 65 лет. У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Побочные действия:

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности в MedDRA. В пределах каждого системно-органа класса НЛР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их значимости. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна — поскольку информация о данных НЛР получена в пострегистрационный период из спонтанных сообщений и сообщений в литературе, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственной связь с препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «частота неизвестна».

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксия).

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гиперкалиемия; часто — гипокалиемия.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль; нечасто — ортостатическое головокружение.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто — вертиго.

Со стороны органов зрения: часто — артериальная гипотензия; часто — обморок, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто — диарея, тошнота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто — ангионевротический отек.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто — нарушение функции почек; часто — почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность).

ОАБЦА распространения и нарушения в месте введения: часто — повышенная утомляемость, астения. **PARAGON-HF.** Безопасность комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФЛЖК $\geq 45\%$ оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получающие комплекс сакубитрила и валсартана 200 мг два раза в день (n=2419) или валсартан 160 мг (n=2402). Профиль безопасности комплекса сакубитрила и валсартана соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Эссенциальная артериальная гипертензия.

Безопасность комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов в группе комплекс сакубитрила и валсартана).

В объединенной группе краткосрочных двойных слепых контролируемых исследований 3272 пациента получали комплекс сакубитрила и валсартана в течение в среднем 8 недель, при этом головокружение чаще возникало у пациентов, получавших комплекс сакубитрила и валсартана, чем у пациентов, получавших омесартан.

Со стороны нервной системы: часто — головокружение.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

Передозировка:

Данных о передозировке комплекса сакубитрила и валсартана недостаточно. В случае передозировки комплекса сакубитрила и валсартана в дозе 1200 мг и многократной в дозе 900 мг (14 дней) у здоровых добровольцев сопровождалась хорошей переносимостью.

Симптомы: наиболее вероятный — артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивным действием препарата.

Лечение: симптоматическое. Удаление действующих веществ при проведении гемодиализа маловероятно, поскольку значительная их часть связывается с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Противопоказанные лекарственные комбинации

Ингибиторы АПФ. Комплекс сакубитрила и валсартана противопоказан к применению одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку ингибирование неперилизина одновременно с применением ингибиторов АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата Веланекс возможно не раньше чем через 36 ч после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не раньше чем через 36 ч после последнего приема комплекса сакубитрила и валсартана.

Алискирен. Противопоказано одновременное применение комплекса сакубитрила и валсартана с алискиреном. Противопоказано применение у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (pСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов.

Нерекомендуемые лекарственные комбинации. **АРА II.** Поскольку одним из действующих веществ препарата является АРА II, одновременное применение с другим препаратом, содержащим АРА II, не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. Препарат Веланекс может увеличивать системную экспозицию таких субстратов OATP1B1 и OATP1B3, как статины. У пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана одновременно с аторвастатином, Смач аторвастатина и его метаболитов увеличивалась до 2 раз, а AUC — до 1,3 раза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении статинов с комплексом сакубитрила и валсартана. Не отмечено клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении комплекса сакубитрила и валсартана с симvastатином.

Силденафил. У пациентов с выраженным повышением АД, получающих препарат Веланекс (до достижения C_{ss}), однократное применение силденафила усиливало антигипертензивное действие по сравнению с применением комплекса сакубитрила и валсартана в монотерапии. По этой причине у пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана, применять силденафил или другой ингибитор ФДЭ-5 следует с осторожностью.

Предполагаемые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Калий. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, триамтерен и амилорид), антагонистов минералокортикоидов (например, спиронолактон и эplerенон), препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли может вызывать повышение содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови. У пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана одновременно с этими препаратами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

НПВП, включая избирательные ингибиторы ЦОГ-2. Применение комплекса сакубитрила и валсартана, включая НПВП у пациентов старше 65 лет, у пациентов с гиповолемией (включая пациентов, получающих диуретики) и у пациентов с нарушениями функции почек может увеличивать риск ухудшения функции почек. У пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана одновременно с НПВП, при применении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

Препараты лития. Возможность лекарственного взаимодействия комплекса сакубитрила и валсартана и препаратов лития не изучена. При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратимое повышение содержания лития в сыворотке крови и усугубление в связи с этим токсических проявлений.

У пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана вместе с препаратами лития, рекомендуется тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови. В случае дополнительного применения диуретического лекарственного препарата риск токсического действия лития может увеличиваться.

Белки-переносчики. Активный метаболит сакубитрила (сакубитрилат) и валсартан являются субстратами белков-переносчиков OATP1B1, OATP1B3 и OAT3; валсартан также является субстратом белка-переносчика MRP2. У пациентов, получающих комплекс сакубитрила и валсартана одновременно с ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицин и циклоспорин) или MRP2 (например, ритонавир), может увеличиваться системная экспозиция сакубитрилата или валсартана соответственно. В начале и при завершении одновременного применения комплекса сакубитрила и валсартана и данной группы препаратов требуется соблюдать осторожность.

Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий.

В случае применения комплекса сакубитрила и валсартана в комбинации с фторестроном, дигоксином, варфаринном, гидрохлоридом бензидином, амлодипином, метформинном, омега-3 жирными кислотами, карведилолом, нитроглицерином (в/в) или комбинарованным препаратом левоноргестрелом и этинилэстрадиолом клинически значимых взаимодействий выявлено не было. Взаимодействий с атенололом, индометацином, глицбенксамидом (гемфибридом) или циметидином при одновременном применении с комплексом сакубитрила и валсартана не ожидается.

Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома P450.

Имеющиеся исследования демонстрируют, что вероятность лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома CYP450, невелика, т.к. комплекс действующих веществ в незначительной степени метаболизируется при участии изоферментов CYP450. Комплекс действующих веществ препарата Веланекс не является ингибитором или индуктором изоферментов CYP450.

Особые указания:

Выраженное снижение АД. У пациентов, получавших комплекс сакубитрила и валсартана, отмечались случаи климатической вертеброгенной артериальной гипотензии. При возникновении артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении причин возникновения артериальной гипотензии (например, гиповолемия). Уменьши несмотря на эти меры артериальное кровяное давление, дозу препарата Веланекс следует уменьшить или препарат следует прекратить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Вероятность возникновения артериальной гипотензии, как правило, выше у пациентов с гиповолемией, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкоосолевой диетой, диареей или рвотой. Перед началом приема препарата Веланекс следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК.

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

Ангионевротический отек. На фоне применения комплекса сакубитрила и валсартана отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат Веланекс следует немедленно отменить и начать надлежащее лечение с наблюдением пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Веланекс не следует. В случаях повторного ангионевротического отека, при котором отек распространялся только на лицо и губы, данное состояние, как правило, разрешалось без вмешательства, хотя применение антигистаминных средств способствовало облегчению симптомов.

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

У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано.

Пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами.

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости форма выпуска препарата Веланекс не содержит предупреждений о необходимости воздерживаться от вождения автомобиля или работы с механизмами.

Способ применения: 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в каждом алюминиевом блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: Указано на упаковке. Не использовать по истечению срока годности.

Условия отпуска: По рецепту врача.