ЛП-№(010397)-(РГ-RU) от 02.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Валкубикс, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Валкубикс, 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Валкубикс, 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: валсартан + сакубитрил.

Валкубикс, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25,7 мг валсартана и 24,3 мг сакубитрила (в виде сакубитрила натрия).

Валкубикс, 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 51,4 мг валсартана и 48,6 мг сакубитрила (в виде сакубитрила натрия).

Валкубикс, 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 102,8 мг валсартана и 97,2 мг сакубитрила (в виде сакубитрила натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Валкубикс, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-серовато-розового цвета, с маркировкой «S3» на одной стороне таблетки.

Валкубикс, 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с маркировкой «S2» на одной стороне таблетки.

Валкубикс, 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевато-розового цвета, с маркировкой «S1» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Валкубикс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Хроническая сердечная недостаточность

Целевая (максимальная суточная) доза препарата Валкубикс составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Валкубикс составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки.

В зависимости от переносимости дозу препарата Валкубикс следует увеличивать в 2 раза через 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки.

У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Валкубикс следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели).

Применение препарата Валкубикс возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека.

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

При развитии клинически выраженных симптомов снижения артериального давления (АД), гиперкалиемии, нарушения функции почек следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов.

Эссенциальная артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза препарата Валкубикс составляет 200 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем АД при приеме дозы 200 мг 1 раз в сутки ее можно повысить до 400 мг 1 раз в сутки. У пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью следует соблюдать режим дозирования как при сердечной недостаточности (200 мг 2 раза в сутки). Препарат можно применять в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

АРА II.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до 90 мл/мин/1,73 м^2) или умеренной степени тяжести (рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы препарата не требуется (см. раздел 5.2.).

У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Безопасность и эффективность препарата Валкубикс у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) не установлены (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Валкубикс 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 2 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 1 раз в сутки.

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Валкубикс у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Применяют внутрь. Прием препарата Валкубикс не зависит от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сакубитрилу или валсартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ, а также период 36 часов после отмены ингибитора АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

- Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибитором АПФ или АРА II.
- Наследственный ангионевротический отек.
- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. к. в состав препарата входит валсартан.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- тяжелые нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), в т. ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2) в связи с отсутствием данных по безопасности у пациентов данной категории;
- двусторонний стеноз почечной артерии;
- гиповолемия, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкосолевой 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 фосфодиэстеразы 5-го типа;
- ангионевротический отек в анамнезе в связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов данной категории; пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека.

Особые указания

Выраженное снижение АД

У пациентов, получавших препарат Валкубикс, отмечались случаи клинически выраженной 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, артериальная гипотензия сохраняется, дозу препарата Валкубикс следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Вероятность возникновения артериальной гипотензии, как правило, выше у пациентов с гиповолемией, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкосолевой диетой, диареей или рвотой. Перед началом применения препарата Валкубикс следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

Нарушения функции почек

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

Гиперкалиемия

Как и любой другой препарат, действующий на РААС, препарат Валкубикс может увеличивать риск развития гиперкалиемии. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимая гиперкалиемия отмечалась редко; валсартан + сакубитрил 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 Валкубикс 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 диета с высоким содержанием калия.

Ангионевротический отек

На фоне применения валсартан + сакубитрил отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат следует немедленно отменить и начать надлежащее лечение с наблюдением пациента до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Валкубикс не следует. В случаях подтвержденного ангионевротического отека, при котором отек распространялся только на лицо и губы, данное состояние, как правило, разрешалось без вмешательства, хотя применение антигистаминных средств способствовало облегчению симптомов.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. В тех случаях, когда отек распространяется на язык, голосовые складки или гортань, что может привести к обструкции дыхательных путей, необходимо немедленно начать надлежащее лечение, например, подкожное 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 ингибитором 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.

Пациенты со стенозом почечной артерии

Как и другие препараты, действующие на РААС, препарат Валкубикс 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.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные лекарственные взаимодействия

Ингибиторы АПФ

Препарат Валкубикс противопоказан к применению одновременно с ингибитором АПФ, поскольку ингибирование неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата Валкубикс возможно не раньше, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Применение ингибитора АПФ возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата Валкубикс.

Алискирен

Противопоказано одновременное применение препарата Валкубикс с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов.

Нерекомендуемые лекарственные взаимодействия

Антагонисты рецепторов ангиотензина

Поскольку одно 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 белков-переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. Препарат Валкубикс может увеличивать системную экспозицию таких субстратов OATP1B1 и OATP1B3, как статины. У пациентов, получавших валсартан + сакубитрил одновременно с аторвастатином, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) аторвастатина и его метаболитов увеличивалась до 2 раз, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – до 1,3 раза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении статинов с препаратом Валкубикс. Не отмечено клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении валсартан + сакубитрил с симвастатином.

Силденафил

У пациентов с выраженным повышением АД, получающих валсартан + сакубитрил (до достижения равновесной концентрации), однократное применение силденафила усиливало антигипертензивное действие по сравнению с применением валсартан + сакубитрил в монотерапии. По этой причине у пациентов, получающих Валкубикс, применять силденафил или другой ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа следует с осторожностью.

Предполагаемые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Калий

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, триамтерена и амилорида), антагонистов минералокортикоидов (например, спиронолактона и эплеренона), препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли может вызывать повышение содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови. У пациентов, получающих препарат Валкубикс одновременно с этими препаратами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

Применение препарата Валкубикс одновременно с НПВП у пациентов в возрасте 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 препарат Валкубикс одновременно с НПВП, при применении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

Препараты лития

Возможность лекарственного взаимодействия между препаратом Валкубикс и препаратами лития не изучали. При одновременном применении препаратов лития с ингибитором АПФ и АРА II отмечалось обратимое повышение содержание лития в сыворотке крови и усиление, в связи с этим, токсических проявлений.

У пациентов, получающих препарат Валкубикс 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 множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2). У пациентов, получающих препарат Валкубикс одновременно с ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином и циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром) может увеличиваться системная экспозиция сакубитрилата или валсартана соответственно. В начале и при завершении одновременного применения препарата Валкубикс и данной группы препаратов требуется соблюдать осторожность.

Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

В случае применения препарата Валкубикс в комбинации с фуросемидом, дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, метформином, омепразолом, карведилолом, нитроглицерином внутривенно (в/в) или комбинированным препаратом левоноргестрела и этинилэстрадиола клинически значимых взаимодействий выявлено не было. Взаимодействий с атенололом, индометацином, глибенкламидом (глибуридом) или циметидином при одновременном применении с препаратом Валкубикс не ожидается.

Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома Р450

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Имеющиеся исследования демонстрируют, что вероятность лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами системы цитохрома Р450, невелика, так как валсартан + сакубитрил в незначительной степени метаболизируется при участии изоферментов системы цитохрома Р450. Валсартан + сакубитрил не является ингибитором или индуктором изоферментов системы цитохрома Р450.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Пациентки и пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом, контрацепция (если применимо)

Следует информировать пациентов и 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 Валкубикс не следует применять во время беременности. Действие препарата Валкубикс 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.

Лактация

Неизвестно, проникает ли препарат Валкубикс в грудное молоко у человека. Поскольку в доклинических исследованиях отмечено выделение сакубитрила и валсартана с молоком лактирующих крыс, не рекомендуется применять препарат Валкубикс в период грудного вскармливания. Решение об отказе от грудного вскармливания или об отмене лечения препаратом Валкубикс и продолжении грудного вскармливания следует принимать с учетом важности его применения для матери.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Валкубикс на фертильность мужчин и женщин нет. В исследованиях препарата Валкубикс у животных снижения фертильности отмечено не было.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и/или работать с механизмами. В связи с возможным возникновением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сердечная недостаточность

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

Исследование PARADIGM-HF

Безопасность валсартан + сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≤ 40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы, получавшие валсартан + сакубитрил 200 мг 2 раза в день (n = 4203) или эналаприл 10 мг (n = 4229). При оценке безопасности продолжительность терапии препаратом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляла до 4,3 лет, средняя продолжительность приема составила 24 месяца. Прекращение терапии в связи с развитием нежелательных явлений потребовалось у 10,71 % пациентов, получавших валсартан + сакубитрил, и у 12,20 %, получавших препарат сравнения. Явления, наиболее часто связанные с коррекцией дозы препарата или прекращением терапии, были: артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек. Выявленные нежелательные реакции соответствовали фармакологическим характеристикам валсартан + сакубитрил и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов.

Частота нежелательных реакций не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их значимости. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна - поскольку информация о данных нежелательных реакциях получена в пострегистрационном периоде из спонтанных сообщений и сообщений в литературе, точно оценить частоту встречаемости и причинно-следственную связь с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

препаратом не всегда представляется возможным, для данных реакций указано «*частота неизвестна*»).

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто – гиперкалиемия;

часто – гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение, головная боль;

нечасто – ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто – артериальная гипотензия;

часто – обморок, ортостатическая гипотензия.

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

часто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – диарея, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень часто – нарушение функции почек;

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

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – повышенная утомляемость, астения.

Исследование PARAGON-HF-HF

Безопасность валсартан + сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ ≥ 45% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получавшие валсартан + сакубитрил 200 мг 2 раза в день (n = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль безопасности валсартан + сакубитрил соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Эссенциальная артериальная гипертензия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Безопасность валсартан + сакубитрил у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили валсартан + сакубитрил).

В объединенной группе краткосрочных двойных слепых контролируемых исследований 3272 пациента получали валсартан + сакубитрил в течение в среднем 8 недель, при этом головокружение чаще возникало у пациентов, получавших валсартан + сакубитрил чем у пациентов, получавших олмесартан.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головокружение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: info@ampra.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: +996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: pharm@dlsmi.kg

Веб-сайт: https://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Данных о передозировке валсартан + сакубитрил у человека недостаточно. Однократное применение препарата в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг (14 дней) у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью. Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивным действием препарата.

Лечение

Рекомендовано симптоматическое лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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

Код АТХ: C09DX04

Механизм действия

Препарат содержит валсартан и сакубитрил натрия в молярном соотношении 1:1.

Действие валсартан + сакубитрил опосредовано новым механизмом, а именно, одновременным подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (neutral endopeptidase, NEP)) сакубитрилатом (активным метаболитом сакубитрила) и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT_1) валсартаном, являющимся АРА II. Под влиянием сакубитрилата происходит увеличение количества пептидов, разрушаемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды (НУП)), что при одновременном подавлении негативных эффектов ангиотензина II валсартаном обуславливает взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сердечной недостаточностью. НУП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилилциклазой, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывающего явления вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан, избирательно блокируя AT_1-рецептор, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующее дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические эффекты валсартан + сакубитрил, входящих в состав препарата, оценивали после его однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Отмечающиеся эффекты соответствовали механизму действия действующих веществ, состоящем в одновременном ингибировании неприлизина и блокаде РААС. В 7-дневном исследовании у пациентов со сниженной ФВЛЖ, в котором валсартан применяли в качестве контроля, применение валсартан + сакубитрил приводило к статистически значимому кратковременному увеличению натрийуреза, увеличению концентрации цГМФ в моче и снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

концентрации среднерегионального предшественника предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови (по сравнению с валсартаном). В 21-дневном исследовании у пациентов со сниженной ФВЛЖ применение сакубитрила и валсартана вызывало 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 валсартан + сакубитрил блокирует AT_1-рецептор, на что указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови. В исследовании PARADIGM-HF валсартан + сакубитрил вызывал более выраженное снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови и более значительное повышение концентраций мозгового натрийуретического пептида (BNP) и цГМФ в моче, чем эналаприл. В то время как BNP является субстратом неприлизина, 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 валсартан + сакубитрил. В исследовании PARAGON-HF валсартан + сакубитрил снижал уровни NT-proBNP, тропонина, растворимого ST2 (sST2) и увеличивал концентрацию цГМФ в моче по сравнению с валсартаном.

В исследовании с подробным изучением интервала QTc у здоровых добровольцев мужского пола применение валсартан + сакубитрил однократно в дозах 400 мг и 1200 мг не оказывало влияния на реполяризацию миокарда.

Неприлизин – один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне применения валсартан + сакубитрил в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель у здоровых добровольцев концентрация Aβ 1–38 в СМЖ увеличивалась; при этом концентрации Aβ 1–40 и 1–42 в СМЖ не менялись. Клиническое значение этого факта неизвестно.

В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение валсартан + сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8 % в группе исследуемого препарата против 26,5 % в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составляло 4,7 % (3,1 % для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8 % для первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20 % (отношение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

шансов (ОШ) 0,80, p = 0,0000002). Эффект отмечен на ранних этапах применения валсартан + сакубитрил и сохранялся на протяжении всего периода исследования. Развитию эффекта способствовали оба действующих компонента препарата. Частота случаев внезапной смерти, которые составляли 45 % всех летальных исходов по причине сердечно-сосудистой патологии, в группе исследуемого препарата снизилась на 20 % по сравнению с группой эналаприла (ОШ 0,80, p = 0,008). Частота случаев развития недостаточности сократительной функции миокарда, которая являлась причиной летального исхода в 26 % случаев по причине сердечно-сосудистой патологии, в группе исследуемого препарата снизилась на 21 % по сравнению с таковым показателем в группе эналаприла (ОШ 0,79, p = 0,0004).

В исследовании PARAGON-HF валсартан + сакубитрил снизил частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13 % по сравнению с валсартаном (соотношение показателей относительный риск (ОР) 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с сердечной недостаточностью у пациентов рандомизированных в группу валсартан + сакубитрил, на 15 % (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Валсартан + сакубитрил снизил на 14 % частоту комбинированной конечной точки общего обострения сердечной недостаточности (госпитализации с сердечной недостаточностью и срочные посещения врачей с сердечной недостаточностью) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,86; 95 % ДИ [0,75, 0,99]). При анализе взаимосвязи между ФВЛЖ и исходами в PARADIGM-HF и PARAGON-HF у пациентов с ФВЛЖ ниже нормы, получавших валсартан + сакубитрил, наблюдалось большее снижение риска. ФВЛЖ – это переменный показатель, который может меняться со временем, нормальный диапазон различается в зависимости от характеристик пациента и метода оценки. Врачи, назначающие препараты, должны ориентироваться на оценку клинической ситуации при принятии решения о лечении. В обоих исследованиях терапевтический эффект валсартан + сакубитрил был продемонстрирован уже на ранних этапах и сохранялся на протяжении всех периодов исследований.

Антигипертензивный эффект валсартан + сакубитрил был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность валсартан + сакубитрил по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали валсартан + сакубитрил. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

среднего систолического АД сидя у обоих дозировок – валсартан + сакубитрил 200 мг 1 раз в день (2,3 и 5,0 мм рт. ст. в каждом исследовании, соответственно) и валсартан + сакубитрил 400 мг 1 раз в день (3,5 и 7,0 мм рт. ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг 1 раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь валсартан + сакубитрил распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита – сакубитрилата, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5 ч, 2 ч и 1,5 ч соответственно. Абсолютная биодоступность сакубитрила и валсартана после приема внутрь составляет ≥ 60 % и 23 % соответственно. Валсартан в составе валсартан + сакубитрил обладает большей биодоступностью по сравнению с другими таблетированными формами. В случае приема валсартан + сакубитрил дважды в сутки равновесные концентрации 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 валсартан + сакубитрил равновесные уровни сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются в течение 5 дней без накопления сакубитрила и валсартана и с 1,2-кратным накоплением сакубитрилата. Прием валсартан + сакубитрил одновременно с приемом пищи не оказывал клинически значимого влияния на показатели системного воздействия сакубитрила, сакубитрилата и валсартана. Снижение экспозиции валсартана в случае приема валсартан + сакубитрил одновременно с приемом пищи не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта. Время приема валсартан + сакубитрил не зависит от времени приема пищи.

Распределение

Валсартан + сакубитрил в значительной степени связан с белками плазмы крови (94–97 %). Сравнение экспозиций в плазме крови и СМЖ показывает, что сакубитрилат в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28 %). Кажущийся объем распределения валсартан + сакубитрил составляет от 75 до 103 л.

Биотрансформация

Сакубитрил под действием ферментов быстро превращается в сакубитрилат, который далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

в виде метаболитов обнаруживается лишь около 20 % от введенной дозы. В плазме крови в незначительных концентрациях (< 10 %) обнаруживался гидроксильный метаболит.

Поскольку и сакубитрил, и валсартан в минимальной степени метаболизируются при участии изоферментов системы цитохрома Р450, изменение их фармакокинетики в случае одновременного применения препаратов, влияющих на изоферменты системы цитохрома Р450, представляется маловероятным.

Элиминация

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

Сакубитрил, сакубитрилат и валсартан выводятся из плазмы крови со средними периодами полувыведения (T½), составляющими приблизительно 1,43 ч, 11,48 ч и 9,90 ч соответственно.

Линейность (нелинейность)

В изученном диапазоне доз валсартан + сакубитрил (50–400 мг) фармакокинетические параметры сакубитрила, сакубитрилата и валсартана изменяются пропорционально дозе.

Фармакокинетика в особых случаях

Пациенты пожилого возраста (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 с нарушением функции почек

Для сакубитрилата наблюдалась корреляция между функцией почек и AUC, для валсартана такой корреляции не наблюдалось. У пациентов с нарушением функции почек легкой (рСКФ 89–60 мл/мин/1,73 м^2) и умеренной степени тяжести (рСКФ 59–30 мл/мин/1,73 м^2) AUC сакубитрилата была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

и эффективность валсартан + сакубитрил у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) не установлены. Данных по применению препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, нет. Однако и сакубитрилат, и валсартан в значительной степени связываются с белками плазмы крови, поэтому их эффективное удаление из крови при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести экспозиция сакубитрила 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 печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), включая пациентов с обструкцией желчных путей, коррекции дозы препарата не требуется.

У пациентов с сердечной недостаточностью и нарушением функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и нарушением функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 100 мг 1 раз в сутки. В связи с отсутствием данных применение у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не рекомендовано.

Этническая принадлежность

Фармакокинетика валсартан + сакубитрил (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) у пациентов разных расовых и этнических групп существенно не различается.

Пол

Фармакокинетика валсартан + сакубитрил (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) у мужчин и женщин существенно не различается.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Валкубикс, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Повидон К30

Натрия гидроксид

Целлюлоза микрокристаллическая

Тальк

Кросповидон, тип А

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Кальция карбонат

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид красный (Е172)

Краситель железа оксид черный (Е172)

Валкубикс, 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Повидон К30

Натрия гидроксид

Целлюлоза микрокристаллическая

Тальк

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Кальция карбонат

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Валкубикс, 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг), таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Повидон К30

Натрия гидроксид

Целлюлоза микрокристаллическая

Тальк

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Кальция карбонат

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) или 1, 2, 4, 6 или 12 блистеров (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.05.2025 № 13637
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: +374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Валкубикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.