

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КОРСАВАЛ таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Сакубітріл/валсартан)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1 Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є комплексним клінічним синдромом, який виникає, коли з структурних чи функціональних причин, серце не може забезпечити достатню подачу кисню до тканин. Дисфункція серця, зокрема, знижена функція в лівому шлуночку, призводить до класичних симптомів ХСН: зниженої витривалості до фізичного навантаження та затримки рідини.

Частота виявлення ХСН за останніх 20 років зросла удвічі, що пояснюється поліпшенням якості ранньої діагностики та збільшенням середньої тривалості життя. За різними підрахунками ХСН у світі на сьогодні хворіють щонайменше від 15 до 23 млн чоловік. За даними національних реєстрів різних країн середній (показник поширеності ХСН у популяції коливається від 1 до 5%. З віком поширеність ХСН прогресивно зростає. Так, за даними Фремінгемського дослідження поширеність ХСН серед чоловіків зростає від 0,8% у віковій категорії 50–59 років до 6,6% — у віці 80–89 років (у жінок від 0,8 до 7,9% відповідно).

Ризик смерті при початкових виявах ХСН становить 5—10%, при розгорнутій симптоматиці — 30—40%. П'ятирічна виживаність для всіх форм ХСН не перевищує 30% у чоловіків і 40% — у жінок.

Основні фактори ризику ХСН включають загальні серцево-судинні захворювання, такі як гіпертонія і атеросклеротична хвороба, а також цукровий діабет і ожиріння.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Показання до застосування №1 Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Лікарський засіб Корсавал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою з двома діючими речовинами сакубітрілом і валсартаном.

Ефективність сакубітрілу/валсартану для лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка доведено у дослідженні PARADIGM-HF.

PARADIGM-HF - мультинаціональне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження за участю 8442 пацієнтів, в ході якого порівнювалися сакубітрілу/валсартану 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] $\leq 40\%$, пізніше скоригована до $\leq 35\%$) додатково до інших лікарських засобів, що призначаються при серцевій недостатності.

Середній період спостереження становив 27 місяців, пацієнти отримували терапію до 4,3 року.

Від пацієнтів вимагалось припинити терапію інгібіторами АПФ або БРА, після чого вони включалися в послідовний, простий сліпий період введення і отримували еналаприл по 10 мг два рази на добу, потім просту сліпу терапію сакубітрілу/валсартану по 100 мг два рази на добу, з підвищенням до 200 мг два рази на добу.

Сакубітріл/валсартан в порівнянні з еналаприлом статистично достовірно знижував ризик летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризик госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю (21,8 % в групі досліджуваного препарату проти 26,5 % в групі еналаприлу). Абсолютне зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризику госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю становило 4,7 % (3,1 % - зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію та 2,8 % - зниження ризику первинної госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю). Відносне зниження ризику в порівнянні з еналаприлом становило 20 %. Розвитку ефекту сприяли обидва діючих компонента лікарського засобу. Частота випадків раптової смерті, які становили 45 % усіх летальних наслідків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного лікарського засобу знизилася на 20 % в порівнянні з групою еналаприлу (відношення ризиків). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку у 26 % випадків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного лікарського засобу знизилася на 21 % в порівнянні з таким показником у групі еналаприлу.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Невідомі дані щодо ефективності та безпеки лікування лікарським засобом Корсавал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

- Застосування дітям.
- Застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями нирок.
- Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю, які не лікувалися інгібіторами АПФ/БРА.
- Тривале застосування пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA.

Досвід застосування в даних популяціях пацієнтів відсутній (не достатній), так як на даний момент немає достовірних даних про безпеку застосування препарату. Відмінностей в ефективності лікування у цих популяціях попередньо не очікувано.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Зниження артеріального тиску (Гіпотензія).	Повідомлялось про випадки симптоматичної гіпотензії у пацієнтів, які отримували сакубітрин/валсартан під час клінічних досліджень, особливо у пацієнтів віком ≥ 65 років, пацієнтів з хворобою нирок і пацієнтів з низьким САТ (< 112 мм рт. ст.).	На початковій стадії терапії або під час титрування дози Корсавалу артеріальний тиск потрібно контролювати в плановому порядку. Не рекомендується починати лікування пацієнтам із САТ < 100 мм рт. ст. У разі гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію Корсавалом. Слід враховувати необхідність коригування дози діуретиків, супутніх антигіпертензивних засобів, а також взяти до уваги інші причини гіпотензії (наприклад, гіповолемія).
Порушення функції нирок.	Застосування сакубітрин/валсартану може призвести до погіршення функції нирок (випадки ниркової недостатності виникали часто). Симптомами погіршення функції нирок є: нудота, блювота, блідість шкіри, млявість, різке зниження обсягу відокремлюваної сечі, пронос, тахікардія, серцева аритмія, головний біль, набряки. Ризик підвищується при дегідратації або одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).	Пацієнтам необхідно повідомити лікаря про будь які симптоми порушення функції нирок. У разі клінічно значимого погіршення функції нирок слід розглянути питання про зменшення дози лікарського засобу Корсавал.
Підвищення рівня калію у сироватці крові (Гіперкаліємія).	Терапія сакубітрин/валсартаном збільшує ризик розвитку гіперкаліємії (підвищення рівня калію у сироватці крові).	Лікування не слід починати, якщо рівень сироваткового калію $> 5,4$ ммоль/л. 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. 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.
Алергічна реакція у вигляді набряку (Ангіоневротичний набряк).	На фоні застосування сакубітрил/валсартану відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У випадках підтвердженого ангіоневротичного набряку, який поширювався тільки на обличчя і губи, цей стан, як правило, минав сам по собі, хоча призначення антигістамінних засобів сприяло полегшенню симптомів. 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.	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. Комбінація Корсавалу з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікарський засіб можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітору АПФ минуло не менше 36 годин. Корсавал протипоказаний пацієнтам, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк на фоні застосування інгібітору АПФ чи БРА або спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк
Ембріофетальна та неонатальна токсичність.	Відомо, що терапія БРА під час другого і третього триместру	Не рекомендується застосовувати Корсавал під час

	<p>провокує фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідремію, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Дані про застосування сакубітрил/валсартану вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.</p>	<p>першого триместру вагітності. Лікарський засіб протипоказаний до застосування під час другого і третього триместрів вагітності. 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.</p>
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо.
Токсичність для дітей на грудному вигодовуванні.	Невідомо, чи виділяється Корсавал з грудним молоком. Компоненти лікарського засобу - сакубітрил і валсартан - виділялися з молоком 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.
Гепатотоксичність.	Корсавал протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності, цирозі печінки або холестазі.
Когнітивні порушення	На сьогоднішній день, наявні певні наукові дані, про можливість виникнення когнітивних порушень під час застосування комінації сакубітрилу/валсартану. Порушення когнітивних функцій є одним з найбільш частих неврологічних симптомів. Зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті – найчастіші скарги пацієнтів у невролога. Когнітивні порушення зустрічаються у постінсультному періоді, при розсіяному склерозі, як наслідок хронічної цереброваскулярної недостатності та при інших захворюваннях.
Взаємодія при одночасному прийомі зі статинами.	Одночасне застосування Корсавалу збільшувало концентрацію статинів при їх сумісному застосуванні. Таким чином, слід проявляти

	обережність при одночасному застосуванні Корсавалу зі статинами.
--	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування дітям.	Безпека та ефективність застосування Корсавалу дітям (віком до 18 років) не встановлені. Дані відсутні.
Застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями нирок.	Клінічний досвід застосування Корсавалу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок обмежений, рекомендується призначати з обережністю в початковій дозі 50 мг 2 рази на добу. Досвід застосування Корсавалу пацієнтам з термінальною стадією хвороби нирок відсутній, і прийом лікарського засобу в цьому випадку не рекомендується.
Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю, які не лікувалися інгібіторами АПФ/БРА.	Інформація про лікування пацієнтів, які не приймають інгібітори АПФ або БРА, або приймають їх в 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).
Тривале застосування пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA.	Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні Корсавалу пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA, оскільки дані про клінічне застосування цієї категорії пацієнтів обмежені.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
		–	Перший ПУР, змін не було.