ЛП-№(010551)-(РГ-RU) от 16.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: валсартан + сакубитрил

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 53,895 мг валсартана и сакубитрила гидратного комплекса натриевых солей (50 мг в пересчете на кислотную форму безводную, что эквивалентно содержанию 25,7 мг валсартана и 24,3 мг сакубитрила).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 107,79 мг валсартана и сакубитрила гидратного комплекса натриевых солей (100 мг в пересчете на кислотную форму безводную, что эквивалентно содержанию 51,4 мг валсартана и 48,6 мг сакубитрила).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 215,58 мг валсартана и сакубитрила гидратного комплекса натриевых солей (200 мг в пересчете на кислотную форму безводную, что эквивалентно содержанию 102,8 мг валсартана и 97,2 мг сакубитрила).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «SV». На изломе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «SV1». На изломе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета. На одной стороне нанесена гравировка «SV11». На изломе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- 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 (ФВЛЖ) ниже нормы.
- Эссенциальная артериальная гипертензия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Сердечная недостаточность

Целевая (максимальная суточная) доза препарата Акриварио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Акриварио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Акриварио следует увеличивать в 2 раза каждые 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 (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Акриварио 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 Акриварио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека.

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

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

Эссенциальная артериальная гипертензия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Рекомендуемая начальная доза препарата Акриварио 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 дважды в день). Препарат Акриварио можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями 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 Акриварио 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 нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Акриварио 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 один раз в сутки.

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Способ применения

Применяют внутрь. Время приема препарата Акриварио не зависит от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сакубитрилу, валсартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с иАПФ, а также в период 36 часов после отмены иАПФ.
- Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ 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.
- Препарат Акриварио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.
- 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 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Особые указания

Выраженное снижение АД

У пациентов, получавших комбинацию валсартана и сакубитрила, 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, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, артериальная гипотензия сохраняется, дозу препарата валсартан + сакубитрил 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 валсартан + сакубитрил следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить объем циркулирующей крови.

Нарушения функции почек

Как и любой другой препарат, действующий на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), препарат валсартан + сакубитрил может вызывать ухудшение функции почек. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимые нарушения функции почек отмечались редко, а препарат 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 валсартан + сакубитрил. При применении препарата валсартан + сакубитрил у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность.

Гиперкалиемия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 препарата валсартан + сакубитрил отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат валсартан + сакубитрил следует немедленно отменить и начать надлежащее лечение с наблюдением пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат валсартан + сакубитрил 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 иАПФ 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 валсартан + сакубитрил 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Противопоказанные лекарственные взаимодействия

Ингибиторы АПФ

Препарат валсартан + сакубитрил противопоказан к применению одновременно с иАПФ, поскольку ингибирование неприлизина одновременно с применением иАПФ может

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата валсартан + сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата валсартан + сакубитрил.

Алискирен

Противопоказано одновременное применение препарата валсартан + сакубитрил с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями 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 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины)

Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. Препарат валсартан + сакубитрил может увеличивать системную экспозицию таких субстратов OATP1B1 и OATP1B3, как статины. У пациентов, получавших препарат 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 раз. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении статинов с препаратом валсартан + сакубитрил. Не отмечено клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата валсартан + сакубитрил с симвастатином.

Силденафил

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

Предполагаемые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Калий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 валсартан + сакубитрил одновременно с этими препаратами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

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

Применение препарата валсартан + сакубитрил 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 валсартан + сакубитрил одновременно с НПВП, при применении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

Препараты лития

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

У пациентов, получающих препарат валсартан + сакубитрил 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 препарат валсартан + сакубитрил 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 валсартан + сакубитрил и данной группы препаратов требуется соблюдать осторожность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

В случае применения препарата валсартан + сакубитрил в комбинации с фуросемидом, дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, метформином, омепразолом, карведилолом, нитроглицерином внутривенно 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 валсартан + сакубитрил не ожидается.

Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома P450

Имеющиеся исследования демонстрируют, что вероятность лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома P450 (CYP450), невелика, так как комплекс действующих веществ в незначительной степени метаболизируется при участии изоферментов CYP450. Комплекс действующих веществ препарата валсартан + сакубитрил не является ингибитором или индуктором изоферментов CYP450.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

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 валсартан + сакубитрил не следует применять во время беременности. Действие препарата валсартан + сакубитрил опосредовано блокадой рецепторов АРА 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 валсартан + сакубитрил в грудное молоко у человека. Поскольку в доклинических исследованиях отмечено выделение сакубитрила и валсартана с молоком лактирующих крыс, не рекомендуется применять препарат валсартан + сакубитрил в период грудного вскармливания. Решение об отказе от грудного вскармливания или об отмене лечения препаратом валсартан + сакубитрил и продолжении грудного вскармливания следует принимать с учетом важности его применения для матери.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фертильность

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

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата валсартан + сакубитрил на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сердечная недостаточность

Всего в клинических испытаниях PARADIGM-HF (по сравнению с эналаприлом) и PARAGON-HF (по сравнению с валсартаном) участвовали 6622 пациента с сердечной недостаточностью. Из них 5085 получали комбинацию валсартана и сакубитрила не менее 1 года.

PARADIGM-HF

Безопасность препарата комбинации валсартана и сакубитрила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ФВЛЖ ≤40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы, получавшие комбинацию валсартана и сакубитрила 200 мг два 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 (НЯ) потребовалось у 10,71% пациентов, получавших комбинацию валсартана и сакубитрила, и у 12,20%, получавших препарат сравнения. Явлениями, наиболее часто связанными с коррекцией дозы препарата или прекращением терапии, были: артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек. Выявленные нежелательные реакции (НР) соответствовали фармакологическим характеристикам комбинации валсартана и сакубитрила и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов. Частота нежелательных реакций (НР) не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности.

PARAGON-HF-HF

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Эссенциальная артериальная гипертензия

Безопасность комбинации валсартана и сакубитрила у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили комбинацию валсартана и сакубитрила).

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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого системно-органного класса расположены в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения (в рамках одной градации частоты).

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Данных о передозировке лекарственным препаратом, содержащим комбинацию валсартана и сакубитрила, у человека недостаточно. Однократное применение комбинации валсартана и сакубитрила 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

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

Код АТХ: C09DX04

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Механизм действия

Препарат Акриварио содержит солевой комплекс анионных форм валсартана и сакубитрила, катионов натрия и молекулы воды в молярном соотношении 1:1:3:2,5 соответственно.

Действие комбинации валсартана и сакубитрила опосредовано новым механизмом, а именно, одновременной блокадой рецепторов ангиотензина II 1 типа (АТ 1) валсартаном, являющимся АРА II, и подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы [neutral endopeptidase, NEP]) сакубитрилатом (активным метаболитом сакубитрила) вследствие чего происходит увеличение количества пептидов, разрушаемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды [НУП]), что при одновременном подавлении негативных эффектов ангиотензина II валсартаном обуславливает взаимодополняющие благоприятные эффекты валсартана и сакубитрила 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 рецепторы АТ 1, 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 комплекса валсартана и сакубитрила оценивали после однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Отмечающиеся эффекты соответствовали механизму действия комплекса 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 комплекса сакубитрила и валсартана приводило к статистически значимому кратковременному увеличению натрийуреза, увеличению концентрации цГМФ в моче и снижению концентрации среднерегионального предшественника предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) и N-концевого фрагмента предшественника

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 комплекса сакубитрила и валсартана блокирует AT_1-рецептор, на что указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови. В исследовании PARADIGM-HF комплекс сакубитрила и валсартана 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 комплекс сакубитрила и валсартана. В исследовании PARAGON-HF Акриварио 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 комплекса сакубитрила и валсартана 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 комплекса сакубитрила и валсартана в дозе 400 мг один 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 комплекса валсартана и сакубитрила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью статистически значимо 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 шансов [ОШ] 0,80; p=0,0000002). Эффект отмечен на ранних

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

этапах применения препарата 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 использование комбинации валсартана и сакубитрила снизило 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% доверительный интервал [ДИ] от 0,75 до 1,01; p=0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с сердечной недостаточностью у пациентов рандомизированных в группу комбинации валсартана и сакубитрила, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ от 0,72 до 1,00). Комбинация валсартана и сакубитрила снизила 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 от 0,75 до 0,99). При анализе взаимосвязи между ФВЛЖ и исходами в PARADIGM-HF и PARAGON-HF у пациентов с ФВЛЖ ниже нормы, получавших комбинацию валсартана и сакубитрила, 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 комбинации валсартана и сакубитрила был продемонстрирован уже на ранних этапах и сохранялся на протяжении всех периодов исследований.

Антигипертензивный эффект комбинации валсартана и сакубитрила был оценен в двух рандомизированных двойных слепых с активным контролем 8-недельных исследованиях эффективности и безопасности комбинации валсартана и сакубитрила по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали комбинацию валсартана и сакубитрила.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) при использовании обеих доз комбинации валсартана и сакубитрила: 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт. ст. в каждом исследовании, соответственно) и 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт. ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

В случае приема комплекса сакубитрила и валсартана дважды в сутки равновесные концентрации валсартана, сакубитрила и сакубитрилата достигаются через 3 дня.

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

Распределение

Комплекс валсартана и сакубитрила 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 комплекса составляет от 75 до 103 л.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Биотрансформация

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%) обнаруживался гидроксильный метаболит.

Поскольку и валсартан, и сакубитрил в минимальной степени метаболизируются при участии изоферментов CYP450, изменение их фармакокинетики в случае одновременного применения препаратов, влияющих на изоферменты CYP450, представляется маловероятным.

Элиминация

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

Валсартан, сакубитрил и сакубитрилат выводятся из плазмы крови со средними периодами полувыведения ($t_{1/2}$), составляющими приблизительно 9,90, 1,43 и 11,48 часа соответственно.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с нарушениями функции почек

Для сакубитрилата наблюдалась корреляция между функцией почек и площадью под кривой «концентрация-время» (AUC), для валсартана такой корреляции не наблюдалось. У пациентов с нарушениями 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 нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы препарата Акриварио не требуется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

У пациентов с нарушениями 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 и эффективность комбинации валсартана и сакубитрила 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 валсартан, и сакубитрилат в значительной степени связываются с белками плазмы крови, поэтому их эффективное удаление из крови при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентов с нарушениями 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 комбинации валсартана и сакубитрила не требуется.

У пациентов с сердечной недостаточностью и нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата Акриварио составляет 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 Акриварио составляет 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 валсартана и сакубитрила (валсартан, сакубитрил и сакубитрилат) у пациентов разных расовых и этнических групп существенно не различается.

Пол

Фармакокинетика комплекса сакубитрила и валсартана (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) у мужчин и женщин существенно не различается.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза низкозамещенная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Тальк

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка белого цвета:

Гипромеллоза

Титана диоксид (Е171)

Макрогол

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза низкозамещенная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Тальк

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка желтого цвета:

Гипромеллоза

Тальк

Макрогол

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

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

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза низкозамещенная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный безводный

Тальк

Магния стеарат

Готовая пленочная оболочка розового цвета:

Гипромеллоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тальк

Макрогол

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид красный (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°С в оригинальной упаковке (блистер или флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПХТФЭ или ПВХ/ПВДХ.

По 3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 30 или 60 таблеток во флакон из полиэтилена низкого давления, укупоренный крышкой навинчиваемой из полипропилена с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия.

1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Российская Федерация

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

+7 (495) 702-95-03

info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН»

(АО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, г.о. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

+7 (495) 702-95-03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.06.2025 № 14554
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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