

## **Состав**

*действующие вещества:* сакубитрил (sacubitril) и валсартан (valsartan);

1 таблетка 100 мг содержит 48,6 мг сакубитрила и 51,4 мг валсартана (в виде комплекса натриевой соли сакубитрила и валсартана);

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон, магния стеарат, тальк, кремния диоксид, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид железа, красный (Е 172), оксид железа, желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* Юперо 100 мг овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, со скошенными краями, без риска, с тиснением «NVR» с одной стороны и «L1» с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II, другие комбинации.

Код АТХ С09D Х04.

## **Фармакодинамика**

Фармакодинамические эффекты сакубитрила и валсартана оценивали после однократного и многократного применения препарата у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Эффекты, отмечались, отвечали механизма действия комплекса действующих веществ, заключается в одновременном подавлении неприлизина и блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В семидневном исследовании с участием пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, в котором валсартан применяли как контроль, применение сакубитрила и валсартана вызывало статистически значимое кратковременное увеличение натрийуреза, увеличение концентрации циклического гуазинмонофосфата (цГМФ) в моче и снижение концентрации 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 ФВ левого желудочка применения сакубитрила и валсартана вызвало статистически значимое увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) и цГМФ в моче и концентрации цГМФ в плазме крови, а также снижение плазменных концентраций NT-proBNP, альдостерона и эндотелина 1 (по сравнению с исходным состоянием). Кроме того, применение сакубитрила и валсартана блокирует AT1-рецептор, на что указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови.

В ходе исследования PARADIGM-HF комплекс сакубитрила и валсартана вызвал 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. Поэтому NT-proBNP, в отличие от BNP, можно использовать как биомаркер при наблюдении за пациентами с сердечной недостаточностью, получающих комплекс сакубитрила и валсартана (см. Раздел «Особенности применения»).

В исследовании интервала QTc у здоровых добровольцев мужского пола однократное применение Юпериио в дозировках 194 мг сакубитрила/206 мг валсартана и 583 мг сакубитрила/617 мг валсартана не оказывали влияния на реполяризацию сердца.

Неприлизин - один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМР). На фоне применения Юпериио в дозировке 194 мг сакубитрила/206 мг валсартана один раз в сутки в течение двух недель у здоровых добровольцев концентрация Aβ 1-38 в спинномозговой жидкости увеличивалась; при этом концентрация Aβ 1-40 и 1-42 в СМР никак не менялась. Клиническое значение этого факта неизвестно.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

Дозировка - 50 мг, 100 мг или 200 мг указываются в некоторых источниках как 24 мг/26 мг, 49 мг/51 мг и 97 мг/103 мг.

#### PARADIGM-HF

PARADIGM-HF - мультинациональное, рандомизированное, двойное слепое исследование с участием 8442 пациентов, в ходе которого сравнивались Юпериио и эналаприл, которые принимали взрослые пациенты с хронической сердечной недостаточностью, II-IV класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA), и сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого

желудочка [ФВЛЖ]  $\leq 40\%$ , позже скорректирована до  $\leq 35\%$ ) дополнительно к другим препаратам, назначаемых при сердечной недостаточности. Первичная конечная точка была комбинированной - смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. Пациенты с систолическим артериальным давлением (САД)  $< 100$  мм рт. ст., с нарушением функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и с нарушением функции печени тяжелой степени были исключены из скрининга и, как следствие, не прошли проспективное исследование.

До включения в исследование пациенты получали лечение стандартными методами, которые включали ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (АПФ/БРА) ( $> 99\%$ ), бета-блокаторы (94%), антагонисты минералокортикоидов (58%) и диуретики (82%). Средний период наблюдения составил 27 месяцев, пациенты получали терапию до 4,3 года.

От пациентов требовалось прекратить терапию ингибиторами АПФ или БРА, после чего они включались в последовательный, простой слепой период введения и получали эналаприл 10 мг два раза в сутки, затем простую слепую терапию Юперлио по 100 мг два раза в сутки, с повышением до 200 мг два раза в сутки (см. раздел «Побочные реакции» о прекращении терапии при данного периода). Затем их рандомизировали для участия в двойном слепом периоде исследования, в ходе которого они получали или Юперлио в дозе 200 мг, или эналаприл - по 10 мг два раза в сутки (Юперлио:  $n = 4209$ ; эналаприл:  $n = 4233$ ).

Средний возраст пациентов исследуемой популяции - 64 года, при этом 19% были в возрасте от 75 лет. На момент рандомизации 70% пациентов имели хроническую сердечную недостаточность II класса по NYHA, 24% пациентов - к III классу и 0,7% - к IV классу. Средний уровень фракции выброса левого желудочка составил 29%; 963 (11,4%) пациенты имели исходный уровень фракции выброса левого желудочка  $> 35\%$  и  $\leq 40\%$ .

В группе Юперлио 76% пациентов остались на целевой дозе 200 мг два раза в сутки к концу исследования (средняя суточная доза - 375 мг). В группе эналаприла 75% пациентов остались на целевой дозе 10 мг два раза в сутки к концу исследования (средняя суточная доза - 18,9 мг).

Юперлио по сравнению с эналаприлом статистически достоверно снижал риск летального исхода из-за сердечно-сосудистую патологию или риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода из-за сердечно-сосудистую патологию или риска госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составил 4,7%

(3,1% - снижение риска летального исхода из-за сердечно-сосудистую патологию и 2,8% - снижение риска первичной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составил 20%. Эффект отмечался на ранних этапах применения препарата и сохранялся в течение всего периода исследования. Развития эффекта способствовали оба действующих компонента препарата. Частота случаев внезапной смерти, которые составляли 45% всех летальных исходов из-за сердечно-сосудистую патологию, в группе исследуемого препарата снизилась на 20% по сравнению с группой эналаприла (отношение рисков (hazard ratio, HR) 0,80, p = 0,0082) . Частота случаев развития недостаточности сократительной функции сердца, которая была причиной летального исхода в 26% случаев из-за сердечно-сосудистую патологию, в группе исследуемого препарата снизилась на 21% по сравнению с таким показателем в группе эналаприла (HR 0,79, p = 0,0338).

Снижение этого риска стабильно наблюдался в подгруппах по полу, возрасту, расе, месту жительства, классом по NYHA (II/III), фракцией выброса, функции почек, в анамнезе диабета или гипертензии, терапией сердечной недостаточности и фибрилляцией предсердий.

Юперии увеличил выживание вместе со значительным снижением общей смертности на 2,8% (Юперии - 17%, эналаприл - 19,8%). Снижение относительного риска составило 16% по сравнению с эналаприлом (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Эффект терапии, определенный с помощью первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и показателей смертности от всех причин в течение средней продолжительности наблюдения 27 месяцев.

| Показатели | Юперии<br>N =<br>4187*<br><br>n (%) | Эналаприл<br>N = 4212*<br><br>n (%) | Отношение<br>рисков<br><br>(95 % CI) | Относительное<br>снижение<br>риска | р-<br>значение<br>*** |
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|

|   |                |                 |                                    |      |           |
|---|----------------|-----------------|------------------------------------|------|-----------|
| Комбинированная конечная точка смерти по сердечно-сосудистой патологии и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью* | 914<br>(21,83) | 1117<br>(26,52) | 0,80<br>(0,73, 0,87)               | 20 % | 0,0000002 |
| Отдельные компоненты первичной комбинированной конечной точки   |                |                 |                                    |      |           |
| Смерть из-за сердечно-сосудистой патологии**  | 558<br>(13,33) | 693 (16,45)     | 0,80<br>(0,71, 0,89)               | 20 % | 0,00004   |
| Первая госпитализация из-за сердечной недостаточности   | 537<br>(12,83) | 658 (15,62)     | 0,79<br>(0,71, 0,89)               | 21 % | 0,00004   |
| Вторичные конечные точки  |                |                 |                                    |      |           |
| Общая смертность  | 711<br>(16,98) | 835 (19,82)     | 0,84<br>(0,76, 0,93)<br><br>0,0005 | 16 % | 0,0005    |

\* - Первичная конечная точка была определена как время первого случая смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии и госпитализацию за сердечной недостаточности;

\*\* - понятие «смерть из-за сердечно-сосудистой патологии» охватывает все летальные случаи до даты сбора данных независимо от предыдущей госпитализации пациента;

\*\*\* - одностороннее р-значения.

### Исследование TITRARIION

TITRATION - это 12-недельное исследование безопасности и переносимости препарата с участием 538 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV класс по NYHA) и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка < 35%), ранее не получавших ингибиторы АПФ или БРА или принимали ингибиторы АПФ или БРА в различных дозах перед включением в исследование. Пациенты сначала получали Юперิโอ по 50 мг два раза в сутки, затем дозу увеличили до 100 мг два раза в сутки, затем - в целевой дозе 200 мг два раза в сутки в течение 3 или 6-недельного периода.

Большее число пациентов, ранее не получавших ингибиторы АПФ или БРА получали низкодозированную терапию (эквивалентно < 10 мг эналаприла/сут), достигли уровня дозирования Юперิโอ 200 мг и оставались на таком уровне до момента, когда дозировка увеличивалась в течение 6 недель (84,8 %), по сравнению с 3 неделями (73,6%). В общем, 76% пациентов достигли и оставались на целевой дозе Юперิโอ 200 мг два раза в сутки без перерыва в лечении или снижения дозы в течение 12 недель.

### *Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам перенесло срок обязательного предоставления результатов исследований по одной или нескольким группам педиатрических пациентов с сердечной недостаточностью.

### Механизм действия

Юперิโอ демонстрирует механизм действия ингибитора антагониста рецепторов неприлизина путем одновременного ингибирования неприлизина (нейтральная эндопептидазы; NEP) через LBQ657 - активный метаболит сакубитрила и блокировки рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1) вальсартаном. Дополнительный положительный эффект Юперิโอ на сердечно-сосудистую систему у пациентов с сердечной недостаточностью объясняется тем, что LBQ657 активирует пептиды, которые распадаются под воздействием неприлизина, в частности натрийуретический пептиды (НП), тогда как валсартан подавляет негативные эффекты ангиотензина II. ЧП проявляют свой

эффект за счет активации мембраносвязанных рецепторов, связанных с гуанилциклазой, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и вызывает симптомы вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, угнетение высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также оказывает антигипертрофическое и антифибротическое действие.

Валсартан, избирательно блокируя рецепторы АТ1, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предупреждает стойкую активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферации клеток, а также может привести к нарушению функции сердечно-сосудистой системы.

### **Фармакокинетика**

Валсартан в виде комплексной соли, содержащейся в Юперии, имеет более высокую биодоступность по сравнению с валсартаном, содержащимся в других таблетированных препаратах; 26 мг, 51 мг и 103 мг валсартана в Юперии эквивалентны соответственно 40 мг, 80 мг и 160 мг валсартана в других таблетках.

#### *Всасывания*

После перорального применения Юперии распадается на валсартан и неактивную форму (пролекарства) сакубитрил. Сакубитрил дальше метаболизируется до активного метаболита LBQ657. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2 часа, 1 час и 2 часа соответственно. Биодоступность сакубитрила и валсартана превышает 60% и 23% соответственно.

После применения Юперии два раза в сутки равновесные концентрации сакубитрила, LBQ657 и валсартана достигаются в течение трех дней. Статистически значимого накопления сакубитрила и валсартана в равновесном состоянии не отмечается; в то же время накопления LBQ657 превышает концентрацию при однократном применении в 1,6 раза. Прием препарата во время еды не имеет клинически значимого эффекта на показатели системного влияния сакубитрила, LBQ657 и валсартана. Юперии можно принимать независимо от приема пищи.

#### *Распределение*

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан прочно связываются с белками плазмы крови (94-97%). LBQ657 незначительно проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28%). Средний кажущийся объем распределения валсартана и сакубитрила составлял 75 и 103 литра соответственно.

### *Метаболизм*

Сакубитрил быстро трансформируется в LBQ657 под влиянием карбоксилэстеразы Ib и Ic; дальше LBQ657 существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется незначительно, в виде метаболитов оказывается лишь около 20% введенной дозы. В плазме крови в незначительных концентрациях (< 10%) оказывался гидроксильный метаболит.

Поскольку и сакубитрил, и валсартан минимальной степени метаболизируется с участием изоферментов цитохрома CYP450, изменение их фармакокинетики в случае одновременного применения препаратов, влияющих на изоферменты CYP450, маловероятно.

### *Вывод*

После перорального применения лекарственного средства Юперо 52-68% сакубитрила (преимущественно в виде LBQ657) и 13% валсартана и его метаболитов выводятся с мочой; 37-48% сакубитрила (преимущественно в виде LBQ657) и 86% валсартана и его метаболитов выводятся с калом.

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан выводятся из плазмы со средним периодом полувыведения (T<sub>1/2</sub>) примерно 1,43 ч, 11,48 ч и 9,90 ч соответственно.

### *Линейность/нелинейность*

Фармакокинетика сакубитрила, LBQ657 и валсартана была примерно линейной во всем диапазоне доз Юперо - от 50 мг до 200 мг.

### Фармакокинетика у отдельных групп больных

*Пожилые пациенты.* Экспозиции LBQ657 и валсартана у пациентов старше 65 лет выше на 42% и 30% соответственно, чем у пациентов более молодого возраста.

*Нарушение функции почек.* Наблюдалась корреляция между функцией почек и системным воздействием LBQ657 у пациентов с легкой или тяжелой формой нарушения функции почек.

Влияние LBQ657 у пациентов со средним ( $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{pШКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) и тяжелой формой нарушения ( $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2 \leq \text{pШКФ} < 30$

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был в 1,4 и 2,2 раза выше по сравнению с пациентами с легкой формой нарушения функции почек (60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ≤ рШКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) - это самая большая группа пациентов, участвовала в исследовании PARADIGM-HF). Влияние валсартана было одинаковым у пациентов со средней и тяжелой формами нарушения функции почек по сравнению с пациентами с легкой формой. Исследование с участием пациентов, находящихся на гемодиализе, не проводилось. Однако LBQ657 и валсартан в значительной степени связывается с белками плазмы, следовательно их выведения во время гемодиализа маловероятно.

*Нарушение функции печени.* У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести экспозиция сакубитрила увеличивалась в 1,5 и 3,4 раза, LBQ657 - в 1,5 и 1,9 раза, и валсартана - в 1,2 и 2,1 раза соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести воздействие свободных концентраций LBQ657 увеличился в 1,47 и 3,08 раза соответственно, а влияние свободных концентраций валсартана увеличился в 1,09 и 2,20 раза соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Юпериио не исследовали у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени, билиарным циррозом печени или холестазом (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Влияние пола.* Фармакокинетика Юпериио (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) была одинаковой у мужчин и женщин.

## **Показания**

Лечение хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

## **Противопоказания**

- Чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ;
- одновременное применение с ингибиторами АПФ (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Юпериио можно принимать, если с момента отмены ингибитора АПФ прошло не менее 36 часов;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ или БРА (см. Раздел «Особенности применения»);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек (см. Раздел «Особенности применения»);

- одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или пациентам с нарушением функции почек ( $\text{pШКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »);
- нарушение функции печени тяжелой степени, билиарный цирроз и холестаз (см. Раздел «Способ применения и дозы»);
- второй и третий триместр беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Совместное применение противопоказано

*Ингибиторы АПФ.* Одновременное применение Юперии с ингибиторами АПФ противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизина (NEP) и АПФ повышает риск развития ангионевротического отека. Терапию Юперией необходимо начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы ингибитора АПФ. Терапия ингибиторами АПФ должна начинаться не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы Юперии (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

*Алискирен.* Одновременное применение Юперии с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом и пациентам с нарушением функции почек ( $\text{pШКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) (см. Раздел «Противопоказания»). Комбинация Юперии и прямых ингибиторов ренина, таких как алискирен, не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). Комбинация Юперии и алискиреном потенциально связана с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижена функция почек (включая острую почечную недостаточность) (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Совместное применение нежелательно

Юперия содержит валсартан, следовательно не должен применяться с другими препаратами, содержащими БРА (см. Раздел «Особенности применения»).

### Совместное применение требует мер

*Субстраты OATP1B1 и OATP1B3, (ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы), например статины.* Данные in vitro указывают на то, что сакубитрил ингибирует транспортеры OATP1B1 и OATP1B3. Как следствие, Юперия может увеличить

системную экспозицию субстратов ОАТР1В1 и ОАТР1В3, в частности статинов. Одновременное применение Юперии увеличивало максимальная концентрация аторвастатина и его метаболитов в 2 раза, а АUC - в 1,3 раза. Таким образом, следует проявлять осторожность при одновременном применении Юперии со статинами.

*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5, включая силденафил.* У пациентов с выраженным повышением артериального давления (АД), получающих препарат Юперии (до достижения равновесной концентрации), однократное применение силденафила усиливало гипотензивное действие по сравнению с применением препарата Юперии в качестве монотерапии. По этой причине пациентам, которые получают Юперии, применять силденафил или другой ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа следует с осторожностью.

*Калий.* Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (триамтерен, амилорид), антагонистов минералокортикоидов (например, спиронолактон, эплеренон), калиевых добавок или калийсодержащих заменителей поваренной соли, других препаратов (например, гепарин) может привести к повышению уровня калия в сыворотке и уровня сывороточного креатинина. У пациентов, получающих Юперии одновременно с этими препаратами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ЦОГ-2).* У пожилых пациентов, пациентов с гиповолемией (включая тех, кто получает диуретики) или пациентов с нарушением функции почек одновременное применение Юперии и нестероидных противовоспалительных средств повышает риск ухудшения функции почек.

У пациентов, получающих препарат Юперии одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами рекомендуется контролировать функцию почек (см. Раздел «Особенности применения»).

*Препараты лития.* Сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке и токсичность при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II. Возможность взаимодействия между Юперии и препаратами лития не изучалась. Таким образом, комбинация этих препаратов не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации необходим тщательный мониторинг уровня лития в плазме крови. В случае применении диуретиков риск токсического действия лития может возрастать.

*Фуросемид.* Одновременное применение Юперии и фуросемида не влияет на фармакокинетику Юперии, но сокращает C<sub>max</sub> и AUC фуросемида на 50% и 28% соответственно. Тогда как объем мочи существенно не меняется, выделения натрия с мочой сокращались в течение 4 и 24 часов после одновременного применения. Средняя суточная доза фуросемида без изменений по сравнению с исходной дозой до конца исследования PARADIGM-HF у пациентов, получавших Юперию.

*Нитраты, например нитроглицерин.* Лекарственного взаимодействия между Юперией и нитроглицерином, что вводится для снижения кровяного давления, не отмечено. В случае одновременного применения нитроглицерина и Юперии частота сердечных сокращений сопровождалась разницей в 5 ударов в минуту по сравнению с применением только нитроглицерина в качестве монотерапии. Аналогичное влияние на частоту сердечных сокращений наблюдалось, когда Юперию принимали с сублингвальными, пероральными или трансдермальными нитратами. В целом коррекции дозы не требуется.

*Транспортеры OATP и MRP2.* Активный метаболит сакубитрила (LBQ657) и валсартан являются субстратами OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3; валсартан - это также субстрат MRP2. Таким образом, одновременное применение Юперии с ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (рифампицин, циклоспорин), OAT1 (например, тенофовир, цидофовир) или MRP2 (например, ритонавир) может привести к повышению системной экспозиции LBQ657 или валсартана. Следует соблюдать осторожность в начале и в момент завершения совместного применения Юперии и указанных препаратов.

*Метформин.* Одновременное применение Юперии и метформина привело к снижению C<sub>max</sub> и AUC метформина на 23%. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Поэтому до начала лечения Юперией пациентов, принимающих метформин, необходимо оценить их клиническое состояние.

#### Незначительные взаимодействия

Клинически значимые лекарственные взаимодействия ни были отмечены при применении Юперии и дигоксина, варфарина, гидрохлоротиазида, амлодипина, омепразола, карведилола или комбинации левоноргестрела/этинилэстрадиола.

*Взаимодействия CYP450.* Исследование метаболизма *in vitro* указывают на то, что вероятность лекарственных взаимодействий, опосредованных изоферментами цитохрома CYP450, крайне низкая, поскольку метаболизм Юперии через ферменты CYP450 ограничен. Юперию не переключайте и не ингибируйте ферменты CYP450.

## **Особенности применения**

### *Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС)*

Комбинация Юпериио с ингибиторами АПФ противопоказана из-за повышенного риска развития ангионевротического отека (см. Раздел «Противопоказания»). Юпериио нельзя принимать, пока с момента последнего приема дозы ингибитора АПФ не пройдет 36 часов. После прекращения терапии Юпериио прием ингибиторов АПФ не должен начинаться раньше чем через 36 часов после приема последней дозы Юпериио (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Не рекомендуется одновременно применять Юпериио с прямыми ингибиторами ренина в частности с алискиреном (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Комбинация Юпериио с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказана пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (рШКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Юпериио содержит валсартан, следовательно не должен применяться с другими препаратами, содержащими БРА (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Гипотензия*

Лечение не следует начинать, если САД не представляет  $\geq 100$  мм рт. ст. Пациенты с САД < 100 мм рт. ст. не исследовали (см. раздел «Фармакодинамика»). Сообщалось о случаях симптоматической гипотензии у пациентов, получавших Юпериио во время клинических исследований (см. Раздел «Побочные реакции»), особенно у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, пациентов с болезнью почек и пациентов с низким САД (< 112 мм рт. Ст. ). На начальной стадии терапии или при титрования дозы Юпериио артериальное давление нужно контролировать в плановом порядке. В случае гипотензии рекомендуется временно уменьшить дозу или прекратить терапию Юпериио (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Следует учитывать необходимость коррекции дозы диуретиков, сопутствующих антигипертензивных средств, а также принять во внимание другие причины гипотензии (например, гиповолемия). Вероятность возникновения выраженного снижения АД, как правило, выше у пациентов с наличием гиповолемии, которая может быть вызвана одновременным

применением диуретиков, соблюдением низкосолевой диеты, наличием диареи или рвоты. Пониженный уровень натрия в крови и/или уменьшен объем циркулирующей крови (ОЦК) следует откорректировать до начала терапии Юпериио при условии, что это не приведет к риску избытка ОЦК.

### *Нарушение функции почек*

Обследование пациентов с сердечной недостаточностью всегда должно включать оценку функции почек. Пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести в значительной степени склонны к развитию гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Существует крайне ограничен клинический опыт применения препарата пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени ( $\text{pШКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ ), которые имеют высокий риск развития артериальной гипотензии (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Опыт применения Юпериио пациентам с нарушением функции почек в терминальной стадии болезни почек отсутствует, применение препарата в этом случае не рекомендуется.

### *Ухудшение функции почек*

Применение Юпериио, как и любого другого препарата, действующего на РААС, может привести к ухудшению функции почек. Риск повышается при дегидратации или одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпериио.

### *Гиперкалиемия*

Лечение не следует начинать, если уровень сывороточного калия  $> 5,4 \text{ ммоль/л}$ . Терапия Юпериио увеличивает риск развития гиперкалиемии, при этом гипокалиемия также может возникнуть (см. Раздел «Побочные реакции»). Рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с такими факторами риска, как нарушение функции почек, сахарный диабет или гипоальдостеронизм, или диета с высоким содержанием калия, а также прием антагонистов минералокортикоидов (см. Раздел «Способ применения и дозы»). В случае развития клинически значимой гиперкалиемии рекомендуется коррекция дозы сопутствующих препаратов или временное снижение дозы или прекращения терапии. Рекомендуется прекращения терапии, если уровень сывороточного калия  $> 5,4 \text{ ммоль/л}$ .

### *Ангионевротический отек*

На фоне применения препарата Юперии отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат Юперии следует немедленно отменить и назначить необходимое лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого исчезновения всех симптомов. Препарат не следует применять повторно. В случаях подтвержденного ангионевротического отека, который распространялся только на лицо и губы, это состояние, как правило, шло само по себе, хотя назначение 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 необходимое лечение, например введение раствора адреналина 1 мг/1 мл (0,3-0,5 мл), и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

Пациенты, имевшие в анамнезе ангионевротический отек, не исследовали. Учитывая то, что они имеют высокий риск развития ангионевротического отека, рекомендуется назначать Юперии этой категории пациентов с большой осторожностью. Юперии противопоказан пациентам, в анамнезе которых ангионевротический отек на фоне применения ингибитора АПФ или БРА или наследственный или идиопатический ангионевротический отек (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты негроидной расы в большей степени склонны к развитию ангионевротического отека (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Пациенты со стенозом почечной артерии*

Юперии может вызвать повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий. Пациентам со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролируя функцию почек.

#### *Пациенты с хронической сердечной недостаточностью функционального класса IV по NYHA*

Необходимо соблюдать осторожность при применении Юперии пациентам с хронической сердечной недостаточностью функционального класса IV по NYHA, поскольку данные о клиническом применении этой категории пациентов ограничены.

#### *Натрийуретический пептид B-типа (BNP)*

*BNP не является надлежащим биомаркером сердечной недостаточности у пациентов, получавших Юперิโอ, поскольку он представляет собой субстрат неприлизина (см. Раздел «Фармакодинамика»).*

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Опыт клинического применения препарата пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (класс В по Чайлд - Пью) или со значениями аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ), превышающих верхнюю границу нормы в два раза, ограничен. Пациенты этой категории более чувствительны к действию препарата, и степень безопасности для них не установлена. Как следствие, необходимо с осторожностью назначать таким пациентам (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»). Юперิโอ противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд - Пью), билиарным циррозом печени или холестаазом (см. Раздел «Противопоказания»).

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

#### **Применение в период беременности или кормления грудью**

##### Беременность

Не рекомендуется применять Юперิโอ во время первого триместра беременности. Препарат противопоказан к применению во время второго и третьего триместров беременности (см. Раздел «Противопоказания»).

*Валсартан.* Эпидемиологические показания относительно риска тератогенности вследствие воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются окончательными; однако нельзя исключать некоторого повышения такого риска. Несмотря на отсутствие контролируемых эпидемиологических данных о тератогенности, связанной с БРА, похожи риски могут существовать в случае применения этого класса лекарственных средств. Кроме случаев, когда необходимо продолжать терапию БРА пациенток, которые планируют беременность, необходимо перевести на альтернативные антигипертензивные препараты, которые имеют проверенный профиль безопасности для применения во время беременности. Лечение препаратами БРА следует прекратить сразу после наступления беременности и, если

необходимо, назначить альтернативную терапию. Известно, что терапия БРА во время второго и третьего триместра провоцирует фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если препараты БРА применяли со второго триместра беременности, рекомендуется осуществлять ультразвуковое обследование почек и состояния костей черепа. Новорожденных, матери которых принимали БРА, необходимо тщательно контролировать по развитию гипотензии (см. Раздел «Противопоказания»).

*Сакубитрил.* Данные о применении сакубитрила беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивной токсичности.

*Юперิโอ.* Данные о применении Юперิโอ беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных с применением Юперิโอ обнаружили репродуктивной токсичности.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется Юперิโอ с грудным молоком. Компоненты Юперิโอ - сакубитрил и валсартан - выделялись с молоком у лактирующих крыс. Учитывая потенциальный риск развития побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, не рекомендуется применять препарат во время кормления грудью.

#### Репродуктивная функция

Данные о влиянии Юперิโอ на организм человека отсутствуют. Во время исследований препарата на самцах и самках крыс были выявлены нарушения репродуктивной функции.

#### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство предназначено для перорального применения.

Время приема препарата Юперิโอ не зависит от времени приема пищи (см. Раздел «Фармакокинетика»). Таблетки проглотить целиком и запить стаканом воды.

#### Дозировка

Рекомендованная начальная доза Юперิโอ - по 1 таблетке 100 мг 2 раза в сутки, за исключением ситуаций, описанных ниже. Дозу нужно увеличить вдвое через

2-4 недели приема таким образом, чтобы доза составляла одну таблетку 200 мг два раза в сутки при условии хорошей переносимости пациентом.

Если у пациентов развивается непереносимость (систолическое артериальное давление (САД)  $\leq 95$  мм рт. ст., симптоматическая гипотензия, гиперкалиемия, нарушение функции почек) рекомендуется скорректировать комбинированную терапию, временно снизить дозу или прекратить терапию препаратом Юперо (см. Раздел «Особенности применения» ).

Информация о лечении пациентов, не принимающих ингибиторы АПФ или БРА, или принимают их в низких дозах, ограничено. Поэтому для такой категории пациентов рекомендуемая доза составляет 50 мг 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удвоение суточной дозы 1 раз в 3-4 недели).

Не рекомендуется начинать лечение пациентов с уровнем сывороточного калия  $> 5,4$  ммоль/л или с САТ  $< 100$  мм рт. ст. (См. Раздел «Особенности применения»). Начальная доза 50 мг два раза в сутки рекомендуется для пациентов с САД  $\geq 100-110$  мм рт. ст. Юперо не следует применять с ингибитором АПФ или БРА. Учитывая потенциальный риск развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибитором АПФ препарат не следует применять, если с момента отмены ингибитора АПФ не прошло как минимум 36 часов.

Валсартан в виде комплексной соли, содержащейся в Юперо, имеет более высокую биодоступность по сравнению с валсартаном, содержащийся в других таблетированных препаратах (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Если пациент пропустил прием препарата, ему следует принять следующую дозу в назначенное время.

#### Дозировка для отдельных групп пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Дозировка определяется с учетом функции почек у пациентов пожилого возраста.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) 60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) коррекции дозы не требуется. Начальная доза 50 мг два раза в сутки рекомендуется пациентам с умеренным нарушением функции почек (рШКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Учитывая ограниченный клинический опыт применения препарата пациентам с тяжелыми

нарушениями функции почек ( $\text{pШКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) (см. Раздел «Фармакодинамика»), Юпериио рекомендуется назначать с осторожностью в начальной дозе 50 мг 2 раза в сутки. Опыт применения Юпериио пациентам с терминальной стадией болезни почек отсутствует, и прием препарата в этом случае не рекомендуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд - Пью) коррекции дозы Юпериио не нужно. Клинический опыт применения у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд - Пью) или с показателями АСТ/АЛТ, в два раза выше верхней границы нормы ограничен. Юпериио следует применять с осторожностью в этой категории пациентов; рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг 2 раза в сутки (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

Юпериио противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, билиарном циррозе печени или холестазае (класс С по классификации Чайлд - Пью) (см. Раздел «Противопоказания»).

#### **Дети**

Безопасность и эффективность применения Юпериио детям (в возрасте до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

#### **Передозировка**

Данных о передозировке лекарственного средства Юпериио у человека недостаточно.

Однократное применение препарата в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг здоровыми добровольцами хорошо переносилось.

Наиболее вероятным симптомом передозировки является выраженное снижение артериального давления, обусловленное антигипертензивным действием действующих веществ. В этом случае рекомендуется симптоматическое лечение. Вероятность вывода лекарственного средства в ходе гемодиализа крайне мала, учитывая высокое связывание с белками плазмы крови.

#### **Побочные реакции**

Во время терапии Юпериио чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях, как гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (см. Раздел

«Особенности применения»). Были сообщения, что у пациентов, принимавших Юперо, возникал ангионевротический отек (см. «Описание отдельных нежелательных явлений»).

Безопасность применения Юперо пациентам с хронической сердечной недостаточностью оценивалась в базовом исследовании III фазы PARADIGM-HF, в котором пациенты получали Юперо 2 раза в день по 200 мг (n = 4203) или эналаприл 10 мг (n = 4229). Пациенты, рандомизированные в группу применения Юперо, получавших лечение в течение 24 месяцев; 3271 пациент получал терапию более одного года.

В ходе исследования PARADIGM-HF пациентам, которые ранее получали ингибиторы АПФ и/или БРА, назначали эналаприл и Юперо (средняя длительность применения препаратов 15 и 29 дней соответственно) перед рандомизированное двойное слепое периодом. Во время периода введения эналаприла 1102 пациента (10,5%) были окончательно исключены из исследования: 5,6% - из-за наличия нежелательных реакций, которые чаще всего были представлены почечной дисфункцией (1,7%), гиперкалиемией (1,7%) и гипотонией (1,4%). Во время периода введения Юперо 10,4% пациентов были окончательно исключены из исследования: 5,9% - через побочные реакции, которые чаще всего были представлены почечной дисфункцией (1,8%), гипотонией (1,7%) и гиперкалиемией (1,3%). С учетом случаев прекращения терапии при начальном периоде частота нежелательных реакций, представленная в приведенной ниже таблице 2, может быть ниже показателей, ожидаемых в клинической практике.

Через побочные реакции при двойного слепого периода исследования PARADIGM-HF терапия была прервана в 450 пациентов, получавших Юперо (10,7%), и 516 пациентов, получавших эналаприл (12,2%).

Нежелательные явления классифицируются по системам органов и по частоте возникновения (в порядке убывания частоты): очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ) очень редко ( $< 1/10\ 000$ ). В каждой группе побочные эффекты распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их серьезности.

Таблица 2. Перечень побочных реакций

| Система органов | Побочные реакции | Категория частоты |
|-----------------|------------------|-------------------|
|-----------------|------------------|-------------------|

|  |                             |             |
|--|-----------------------------|-------------|
| Со стороны крови и лимфатической системы                             | Анемия                      | Часто       |
| Со стороны иммунной системы  | Гиперчувствительность       | Нечасто     |
| Со стороны обмена веществ и питания                                  | Гиперкалиемия*              | Очень часто |
|  | Гипокалиемия                | Часто       |
|  | Гипогликемия                | Часто       |
| Со стороны нервной системы   | Головокружение              | Часто       |
|  | Головная боль               | Часто       |
|  | Обморок (синкопе)           | Часто       |
|  | Постуральное головокружение | Нечасто     |
| Со стороны органов слуха и равновесия                                | Вертиго                     | Часто       |
| Со стороны сосудов   | Гипотензия*                 | Очень часто |
|  | Ортостатическая гипотензия  | Часто       |
| Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель                      | Часто       |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Диарея                      | Часто       |
|  | Тошнота                     | Часто       |

|   |   |             |
|---|---|-------------|
| Гастрит   | Часто   |             |
| Со стороны<br>кожи и<br>подкожных<br>тканей     | Зуд   | Нечасто     |
|   | Высыпание   | Нечасто     |
|   | Ангионевротический<br>отек*   | Нечасто     |
| Со стороны<br>почек и<br>мочевыводящих<br>путей | Нарушение функции<br>почек*   | Очень часто |
|   | Почечная<br>недостаточность (в том<br>числе острая почечная<br>недостаточность) | Часто       |
| Общие<br>расстройства                           | Утомляемость  | Часто       |
|   | Астения   | Часто       |

\* - См. «Описание отдельных нежелательных явлений».

#### *Описание отдельных нежелательных явлений*

##### Ангионевротический отек

Сообщалось, что у пациентов, принимавших Юперо, развивался ангионевротический отек. В исследовании PARADIGM-HF ангионевротический отек развился у 0,5% пациентов, получавших Юперо, по сравнению с 0,2% пациентов, получавших эналаприл. Более высокая частота развития ангионевротического отека наблюдалась у пациентов негроидной расы, которые получали Юперо (2,4%) и эналаприл (0,5%) (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Гиперкалиемия и сывороточный калий*

Во время исследования PARADIGM-HF гиперкалиемия и концентрации сывороточного калия > 5,4 ммоль/л наблюдались в 11,6% и 19,7% пациентов, получавших Юпердио, и 14,0% и 21,1% пациентов, получавших эналаприл, соответственно.

### *Артериальное давление*

Во время исследования PARADIGM-HF гипотензия и клинически значимый низкий систолическое давление крови (< 90 мм рт. Ст. И снижение от исходных показателей на > 20 мм рт. Ст.) Были отмечены в 17,6% и 4,76% пациентов, которые получали Юпердио, и в 11,9% и 2,67% пациентов, получавших эналаприл, соответственно.

### *Нарушение функции почек*

Во время PARADIGM-HF нарушения функции почек развивалось в 10,1% пациентов, получавших Юпердио, и в 11,5% пациентов, получавших эналаприл.

### Сообщение о предполагаемых побочных реакциях

Важно сообщать о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Благодаря этому можно осуществлять мониторинг баланса пользы/риска применения лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

### **Срок годности**

36 месяцев.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Новартис Фарма С.п.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

ул. Провинциале Скит 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провинции Неаполь), Италия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).