

**Инструкция по медицинскому применению препарата  
ЮПЕРИО™  
(информация для пациентов)**

**Название лекарственного средства**

Юперо таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 24 мг/26 мг, 49 мг/51 мг, 97 мг/103 мг.

**Международное непатентованное название:** сакубитрил и валсартан (sacubitril and valsartan)

**Фармацевтические характеристики**

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 24 мг/26 мг содержит:  
24,3 мг сакубитрила и 25,7 мг валсартана (в виде сакубитрила и валсартана натриевой соли гидратированного комплекса 56,551 мг).

*вспомогательные вещества:*

целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон тип А, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный/ кремния диоксид коллоидный безводный; *оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, железа оксид красный (Е 172), железа оксид черный (Е 172).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 49 мг/51 мг содержит:  
48,6 мг сакубитрила и 51,4 мг валсартана (в виде сакубитрила и валсартана натриевой соли гидратированного комплекса 113,103 мг).

*вспомогательные вещества:*

целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон тип А, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный/ кремния диоксид коллоидный безводный; *оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (Е 172), железа оксид красный (Е 172).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 97 мг/103 мг содержит:  
97,2 мг сакубитрила и 102,8 мг валсартана (в виде сакубитрила и валсартана натриевой соли гидратированного комплекса 226,206 мг).

*вспомогательные вещества:*

целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, кросповидон тип А, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный/ кремния диоксид коллоидный безводный; *оболочка:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, тальк, железа оксид красный (Е 172), железа оксид черный (Е 172).

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Основные физико-химические свойства**

*таблетки 24 мг/26 мг:* белые с фиолетовым оттенком овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, без риски, с тиснением «NVR» на одной стороне и «LZ» на другой стороне таблетки;

*таблетки 49 мг/51 мг:* бледно-желтые овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, без риски, с тиснением «NVR» на одной стороне и «L1» на другой стороне таблетки;

таблетки 97 мг/103 мг: светло-розовые овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными краями, без риски, с тиснением «NVR» на одной стороне и «L11» на другой стороне таблетки.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II, прочие комбинации. Код АТХ С09DХ04.

### **Клинические характеристики**

#### **Показания**

Клинически выраженная хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому вспомогательному веществу.
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ. Юперо нельзя принимать, если с момента отмены ингибитора АПФ не прошло 36 часов.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека на фоне предшествующего применения ингибиторов АПФ или БРА.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>).
- Тяжелая почечная недостаточность (рСКФ < 10 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>), в связи с отсутствием опыта применения препарата у такой категории пациентов.
- Нарушения функции печени тяжелой степени, билиарный цирроз и холестаз.
- Беременность.

#### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая начальная доза Юперо одна таблетка 49 мг/51 мг два раза в сутки, за исключением ситуаций, описанных ниже. Доза должна быть увеличена вдвое на 2–4 неделях приема таким образом, чтобы достичь целевой дозы 97 мг/103 мг два раза в сутки при условии хорошей переносимости пациентом.

Если у пациентов развивается непереносимость (систолическое артериальное давление (САД) ≤ 95 мм рт.ст., симптоматическая гипотензия, гиперкалиемия, нарушение функции почек), рекомендуется скорректировать комбинированную терапию или временно снизить дозировку или прекратить терапию препаратом Юперо.

Во время исследования PARADIGM-HF Юперо применялся в сочетании с другими препаратами для лечения сердечной недостаточности, вместо ингибитора АПФ или других блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Информация о лечении пациентов, не принимающих ингибиторы АПФ или БРА, или принимающих их в низких дозах, ограничена. Поэтому для такой категории пациентов рекомендуемая начальная доза Юперо составляет 24 мг/26 мг два раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели).

Не рекомендуется начинать лечение у пациентов с уровнем сывороточного калия > 5.4 ммоль/л или с САД < 100 мм рт.ст.

Для пациентов с САД ≥ 100 - 110 мм рт.ст. рекомендованная начальная доза составляет 24 мг/26 мг два раза в сутки.

Юперо не должен применяться с ингибитором АПФ или БРА. Ввиду потенциального риска развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибитором

АПФ, препарат не должен применяться, если с момента отмены ингибитора АПФ не прошло как минимум 36 часов.

Валсартан, содержащийся в Юперо, имеет более высокую биодоступность по сравнению с валсартаном, содержащимся в других таблетлируемых препаратах.

#### *Пожилые пациенты*

Дозировка устанавливается с учетом функции почек пожилых пациентов.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 60 - 90 мл/ мин/ 1.73 м<sup>2</sup>) коррективка дозы не требуется. Начальная доза 24 мг/26 мг два раза в сутки рекомендуется пациентам с умеренно выраженным нарушением функции почек (рСКФ 30 - 60 мл/ мин/ 1.73 м<sup>2</sup>). Ввиду ограниченного клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/ мин/ 1.73 м<sup>2</sup>) (см. раздел «Фармакодинамика») Юперо рекомендуется назначать с осторожностью и с начальной дозой 24 мг/26 мг два раза в сутки. Юперо противопоказан для применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (если рСКФ < 10 мл/ мин/ 1.73 м<sup>2</sup>) (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) коррективка дозы Юперо не требуется. Существует небольшой клинический опыт применения у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по Чайлд-Пью) или с показателями АСТ/АЛТ в два раза выше верхней границы нормы. Юперо должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов; рекомендуемая начальная доза составляет 24 мг/26 мг два раза в сутки (см. Разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»). Юперо противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, билиарном циррозе печени или холестазах (класс С по Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

#### Применение у детей и подростков младше 18 лет

Безопасность и эффективность Юперо у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Перорально.

Время приема препарата Юперо не зависит от времени приема пищи (см. раздел «Фармакокинетика»). Таблетки следует проглотить и запить стаканом воды.

В случае если прием препарата был пропущен, следующая доза должна быть принята в назначенное время.

#### *Побочное действие*

##### Табличный перечень нежелательных явлений

Нежелательные явления классифицируются по системно-органному классу и по частоте – по частоте возникновения нежелательные явления указаны в порядке уменьшения их важности. Применяется следующая терминология: 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 ( $< 1/10,000$ ).

**Таблица 1. Перечень побочных реакций**

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Предпочитаемый</b>	<b>Категория частоты</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	Анемия	Часто
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Гиперчувствительность	Нечасто
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Гиперкалиемия*	Очень часто
	Гипокалиемия	Часто
	Гипогликемия	Часто
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головокружение	Часто
	Головная боль	Часто
	Обморок (синкопе)	Часто
	Постуральное головокружение	Нечасто
<b>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</b>	Вертиго	Часто
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Гипотензия*	Очень часто
	Ортостатическая гипотензия	Часто
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Кашель	Часто
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Диарея	Часто
	Тошнота	Часто
	Гастрит	Часто
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Зуд	Нечасто
	Сыпь	Нечасто
	Ангioneвротический отёк*	Нечасто
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	Нарушение функции почек*	Очень часто
	Почечная недостаточность (в том числе острая почечная недостаточность)	Часто
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	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, в сравнении с 0.2% пациентов, получавших эналаприл. Более высокая частота развития ангионевротического отека наблюдалась у чернокожих пациентов, получавших Юперо (2.4%) и эналаприл (0.5%).

### *Гиперкалиемия и сывороточный калий*

Во время исследования PARADIGM-HF гиперкалиемия и концентрации сывороточного калия  $>5.4$  ммоль/л наблюдались у 11.6% и 19.7% пациентов, получавших Юперо и 14.0% и 21.1% пациентов, получавших эналаприл, соответственно.

### *Артериальное давление*

Во время исследования PARADIGM-HF, гипотензия и клинически значимое низкое систолическое давление крови ( $<90$  мм рт.ст. и понижение от исходных показателей  $>20$  мм рт.ст.) были отмечены у 17.6% и 4.76% пациентов, получавших Юперо, и у 11.9% and 2.67% пациентов, получавших эналаприл, соответственно.

### *Нарушение функции почек*

Во время PARADIGM-HF нарушение функции почек развивалась у 10.1% пациентов, получавших Юперо и у 11.5% пациентов, получавших эналаприл.

### ***Передозировка***

Данных о передозировке препаратом Юперо у человека недостаточно.

Однократное применение препарата в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью.

Наиболее вероятным симптомом передозировки является выраженное снижение АД, обусловленное антигипертензивным действием активных веществ. В этом случае рекомендовано симптоматическое лечение. Вероятность выведения лекарственного препарата в ходе гемодиализа крайне мала вследствие высокого связывания с белками плазмы крови.

### ***Применение в период беременности или грудного вскармливания***

#### *Женщины репродуктивного возраста*

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией во время лечения препаратом Юперо и в течение недели после применения его последней дозы должны использовать надежные методы контрацепции.

#### *Беременность*

Как и в случае других препаратов, которые оказывают прямое действие на РААС, Юперо нельзя применять во время беременности (см. раздел «Противопоказания»). Юперо воздействует опосредованно через блокаду рецепторов ангиотензина II. Как следствие, нельзя исключить риск для плода. Были сообщения о тератогенном воздействии валсартана при его приеме беременными женщинами (например, самопроизвольный выкидыш, маловодие и нарушение функции почек у новорожденных). Исследования на животных с применением Юперо выявили репродуктивную токсичность. Пациентам следует прекратить прием Юперо как можно раньше при наступлении беременности.

#### *Грудное вскармливание*

Неизвестно, выделяется ли Юперо с грудным молоком. Компоненты Юперо - сакубитрил и валсартан выделялись с молоком у лактирующих крыс. Ввиду потенциального риска развития побочных реакций у новорожденных детей, находящихся на грудном вскармливании, не рекомендуется применять препарат во время грудного вскармливания.

#### *Фертильность*

Данные о влиянии Юперо на фертильность человека отсутствуют. Во время исследований препарата на самцах и самках крыс не были выявлены поражения репродуктивной функции.

#### **Меры предосторожности**

- Комбинация Юперо с ингибиторами АПФ противопоказана вследствие повышенного риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»). Юперо нельзя принимать, пока с момента последнего приема дозы ингибитора АПФ не пройдет 36 часов. После прекращения терапии Юперо, прием ингибиторов АПФ не должен начинаться раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы Юперо (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Не рекомендуется одновременно применять Юперо с прямыми ингибиторами ренина, в частности, с алискиреном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Комбинация Юперо с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Юперо содержит валсартан, и, как следствие, не должен применяться с другими препаратами, содержащими БРА (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Гипотензия*

Лечение не следует начинать, если САД не составляет  $\geq 100$  мм рт.ст. Пациенты с САД <100 мм рт.ст. не исследовались. Сообщалось о случаях симптоматической гипотензии у пациентов, которые получали Юперо во время клинических исследований (см. раздел «Побочное действие»), особенно, у пациентов  $\geq 65$  лет, пациентов с болезнью почек и пациентов с низким САД (<112 мм рт.ст.). На начальной стадии терапии или во время титрования дозы Юперо артериальное давление должно контролироваться в плановом порядке. В случае развития гипотензии рекомендуется временно снизить дозу или прекратить терапию Юперо (см. раздел «Способ применения и дозы»). Стоит учитывать необходимость в корректировке 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 диуретических средств, низкосолевой диеты, наличием диареи или рвоты. Пониженное содержание уровня натрия в крови и/или объема циркулирующей крови (ОЦК) должно быть устранено до начала терапии Юперо, при условии, что это не приведет к риску переизбытка ОЦК.

#### *Нарушение функции почек*

Обследование пациентов с сердечной недостаточностью всегда должно включать оценку функции почек. Пациенты с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести в значительной степени подвержены риску развития гипотензии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Существует крайне ограниченный клинический опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>), эти пациенты могут быть подвержены высокому риску развития

гипотензии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Юперо противопоказан для применения у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (если рСКФ < 10 мл/ мин/ 1.73 м<sup>2</sup>) (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Ухудшение функции почек*

Применение Юперо может привести к ухудшению функции почек, как и любой другой препарат, действующий на РААС. Риск может в дальнейшем повыситься при дегидратации или одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юперо.

#### *Гиперкалиемия*

Лечение не следует начинать, если уровень сывороточного калия > 5.4 ммоль/л. Терапия Юперо может увеличить риск развития гиперкалиемии, при том, что гипокалиемия также может возникнуть (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется регулярно контролировать уровень сывороточного калия, 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, либо временное снижение дозы или прекращение терапии. Рекомендуется рассмотреть прекращение терапии, если уровень сывороточного калия >5.4 ммоль/л.

#### *Ангионевротический отек*

На фоне применения препарата Юперо отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат Юперо следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение за пациентом до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Препарат не должен приниматься повторно. 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 введение раствора адреналина 1мг/1мл (0.3 - 0.5 мл), и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

Пациенты, которые имели в анамнезе ангионевротический отёк, не исследовались. Ввиду того, что они могут быть подвержены высокому риску развития ангионевротического отека, рекомендуется назначать Юперо данной категории пациентов с большой осторожностью. Юперо противопоказан пациентам, в анамнезе которых имеется ангионевротический отек на фоне применения ингибитора АПФ или БРА или наследственный или идиопатический ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»).

Чернокожие пациенты в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Пациенты со стенозом почечной артерии*

Юперо 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.

#### *Пациенты, относящиеся к функциональному классу IV по NYHA*

Необходимо соблюдать осторожность, при применении Юперо у пациентов, относящихся

к функциональному классу IV по NYHA, поскольку данные о клиническом применении у данной категории пациентов ограничены.

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

BNP не является должным биомаркером сердечной недостаточности у пациентов, которые получали Юперо, т.к. он представляет собой субстрат неприлизина (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Существует ограниченный опыт клинического применения препарата у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) или со значениями АСТ/АЛТ, превышающими верхнюю границу нормы в два раза. Пациенты данной категории более подвержены воздействию препарата, и степень безопасности для них не установлена. Как следствие, необходимо с осторожностью назначать препарат данным пациентам (см. раздел «Способ применения и дозы», «Фармакокинетика»). Юперо противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью), билиарным циррозом печени или холестазом (см. раздел «Противопоказания»).

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

Юперо оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В связи с возможным возникновением головокружения или повышенной утомляемости следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или работе с механизмами.

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

#### Взаимодействия, ведущие к противопоказаниям

##### *Ингибиторы АПФ*

Одновременное применение Юперо с ингибиторами АПФ противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизина (NEP) и АПФ повышает риск развития ангионевротического отека. Терапию Юперо необходимо начинать не ранее, чем через 36 часов после последней дозы приема ингибитора АПФ. Терапия ингибитором АПФ должна начинаться не раньше, чем через 36 часов после последней дозы Юперо.

##### *Алискирен*

Одновременное применение Юперо с алискирен-содержащими препаратами противопоказано пациентам с сахарным диабетом и пациентам с нарушением функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>). Комбинация Юперо и прямых ингибиторов ренина, таких как алискирен, не рекомендуется. Комбинация Юперо и алискирена потенциально связана с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность).

#### Взаимодействия, ведущие к нежелательному сочетанному применению

Юперо содержит валсартан, и, как следствие, не должен применяться с другими препаратами, содержащими БРА.

#### Взаимодействия, в отношении которых следует соблюдать меры предосторожности

*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, Юперо может увеличить системную экспозицию субстратов OATP1B1 и OATP1B3, в частности статинов. Одновременное применение Юперо увеличивало C<sub>max</sub> аторвастатина и его метаболитов в 2 раза и AUC в 1.3 раза. Таким

образом, следует проявлять осторожность при одновременном применении Юперо со статинами.

*Ингибиторы фосфодиэстеразы 5, включая силденафил*

У пациентов с выраженным повышением АД, получающих препарат Юперо (до достижения равновесной концентрации), однократное применение силденафила усиливало антигипертензивное действие по сравнению с применением препарата Юперо в монотерапии. По этой причине у пациентов, получающих Юперо, 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, или других препаратов (например, гепарин) может привести к повышению уровня калия в сыворотке и уровня сывороточного креатинина. У пациентов, получающих препарат Юперо одновременно с этими препаратами, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

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

У пожилых пациентов, пациентов с гиповодемией (включая тех, кто получает диуретики), или пациентов с нарушением почечной функции, одновременное применение Юперо и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек.

У пациентов, получающих препарат Юперо одновременно с НПВП, при назначении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

*Препараты лития*

Сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке и токсичности при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ или антагонистов рецептора ангиотензина II. Возможность лекарственного взаимодействия между препаратом Юперо и препаратами лития не изучали. Следовательно, комбинация этих препаратов не рекомендуется. При необходимости применения этой комбинации требуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке. При применении диуретиков риск токсического действия лития может возрастать.

*Фуросемид*

Одновременное применение Юперо и фуросемида не влияет на фармакокинетику Юперо, но сокращает  $C_{max}$  и AUC фуросемида на 50% и 28% соответственно. В то время как объем мочи существенно не меняется, выделение натрия с мочой сокращалось в течение 4 и 24 часов после сочетанного применения. Средняя суточная доза фуросемида не менялась по сравнению с исходной дозой до конца исследования PARADIGM-HF у пациентов, получавших Юперо.

*Нитраты, например, нитроглицерин*

Лекарственного взаимодействия между Юперо и нитроглицерином, вводимым внутривенно для понижения кровяного давления, не отмечено. Одновременное применение нитроглицерина и Юперо сопровождалось разницей в частоте сердечных сокращений в 5 ударов в минуту по сравнению с применением только нитроглицерина в монотерапии. Аналогичное влияние на частоту сердечных сокращений может иметь место в случаях, когда Юперо принимался с сублингвальными, пероральными или трансдермальными нитратами. В целом корректировка дозы не требуется.

*Транспортеры OATP и MRP2*

Активный метаболит сакубитрила (LBQ657) и валсартан являются субстратами OATP1B1, OATP1B3, OAT1 и OAT3; валсартан – также субстрат MRP2. Таким образом, одновременное применение Юперо с ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3

(например, 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 препарата Юперо и данной группы препаратов.

#### *Метформин*

Одновременное применение Юперо и метформина привело к снижению  $C_{max}$  и AUC метформина на 23%. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Поэтому до начала лечения Юперо у пациентов, принимающих метформин, необходимо оценить их клиническое состояние.

#### Незначительные взаимодействия

Клинически значимые лекарственные взаимодействия не были отмечены во время применения Юперо и дигоксина, варфарина, гидрохлоротиазида, амлодипина, омега-3, карведилола или с комбинацией левоноргестрела/ этинилэстрадиола.

#### *Взаимодействия CYP 450*

Исследования метаболизма *in vitro* указывают на то, что вероятность лекарственных взаимодействий опосредованных изферментами цитохрома CYP 450, крайне низка, поскольку метаболизм Юперо через ферменты CYP450 ограничен. Юперо не активирует и не ингибирует ферменты CYP450.

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

##### Механизм действия

Юперо демонстрирует механизм действия ингибитора антагониста рецепторов неприлизина посредством одновременного ингибирования неприлизина (нейтральная эндопептидаза; NEP) через LBQ657 – активный метаболит сакубитрила, и блокирования рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1) валсартаном. Дополнительный положительный эффект Юперо на сердечно-сосудистую систему у пациентов с сердечной недостаточностью объясняется тем, что LBQ657 активирует пептиды, которые распадаются под воздействием неприлизина, в частности натрийуретические пептиды (НП), в то время как валсартан ингибирует негативные эффекты ангиотензина II. НП проявляют свой эффект за счет активации мембраносвязанных рецепторов сопряженных с гуанилциклазой, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывающего симптомы 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 AT1, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предотвращает стойкую активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующую перестройку сердечно-сосудистой системы, усугубляющей нарушения в ее функционировании.

##### Фармакодинамический эффект

Фармакодинамические эффекты сакубитрила и валсартана, входящих в состав препарата, оценивали после его однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Отмечающиеся эффекты соответствовали механизму действия комплекса действующих веществ, состоящем в

одновременном подавлении неприлизина и блокаде РААС. В семидневном исследовании у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка, в котором валсартан применяли в качестве контроля, применение сакубитрила и валсартана приводило к статистически значимому кратковременному увеличению натрийуреза, увеличению концентрации цГМФ в моче и снижению 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 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 сакубитрила и валсартана блокирует АТ1-рецептор, на что указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови. В ходе исследования 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. Поэтому NT-proBNP, в отличие от BNP, можно использовать в качестве биомаркера при мониторинге пациентов с сердечной недостаточностью, получающих комплекс сакубитрила и валсартана (см. раздел «Меры предосторожности»).

В исследовании с подробным изучением интервала QTc у здоровых добровольцев мужского пола однократное применение Юперо в дозах 194 мг сакубитрила/206 мг валсартана и 583 мг сакубитрила/617 мг валсартана не оказывало эффекта на реполяризацию сердца.

Неприлизин — один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида- $\beta$  (A $\beta$ ) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне применения Юперо в дозе 194 мг сакубитрил/206 мг валсартан один раз в сутки в течение двух недель у здоровых добровольцев концентрация A $\beta$  1-38 в СМЖ увеличивалась; при этом концентрация A $\beta$  1-40 и 1-42 в СМЖ никак не менялась. Клиническое значение этого факта неизвестно.

Применение комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью статистически достоверно снижает частоту сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности в сравнении с эналаприлом (см. «Клинические исследования»).

#### Клинические исследования

Дозировки - 24мг/26мг, 49мг/51мг и 97мг/103мг указываются как 50 мг, 100 мг или 200 мг, соответственно.

PARADIGM-HF – мультинациональное, рандомизированное, двойное-слепое исследование при участии 8,442 пациентов, в ходе которого сравнивались Юперо и эналаприл, принимаемые взрослыми пациентами с хронической сердечной недостаточностью, II-IV класс по NYHA, и сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ]  $\leq 40\%$ , позднее скорректированная до  $\leq 35\%$ ) дополнительно с другими препаратами, назначаемыми при сердечной недостаточности. Первичная конечная точка была комбинированной - смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью. Пациенты с САД  $< 100$  мм рт.ст., с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (рСКФ  $< 30$  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 терапии, которые включали ингибиторы АПФ /БРА (>99%), бета-блокаторы (94%), антагонисты минералокортикоидов (58%) и диуретики (82%). Средний период наблюдения составил 27 месяцев, пациенты получали терапию до 4,3 лет.

От пациентов требовалось прекратить терапию ингибиторами АПФ или БРА, после чего они включались в последовательный, простой слепой период ввода и получали эналаприл по 10 мг два раза в сутки, затем простую слепую терапию Юперо по 100 мг два раза в сутки, с повышением до 200 мг два раза в сутки (см. раздел 4.8 в отношении прекращения терапии во время данного периода). Затем их рандомизировали для участия в двойном слепом периоде исследования, в ходе которого они получали либо Юперо по 200 мг, либо эналаприл по 10 мг два раза в сутки [Юперо (n=4,209); эналаприл (n=4,233)].

Средний возраст исследуемой популяции – 64 года, при этом 19% были в возрасте 75 лет и старше. На момент рандомизации 70% пациентов имели II класс по NYHA, 24% пациентов - III класс и 0.7% - IV класс. Средний уровень ФВЛЖ составил 29%, 963 (11.4%) пациента имели исходный уровень ФВЛЖ >35% и ≤40%.

В группе Юперо 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).

Юперо по сравнению с эналаприлом статистически достоверно снижал 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 первичной госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20%. Эффект отмечен на ранних 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 (отношение рисков (hazard ratio, HR) 0,80, p=0,0082). Частота случаев развития недостаточности сократительной функции сердца, 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 (HR 0,79, p=0,0338).

Снижение данного риска стабильно наблюдалось в следующих подгруппах, включающих: пол, возраст, расу, место проживания, класс по NYHA (II/III), фракцию выброса, почечную функцию, наличие в анамнезе диабета или гипертензии, терапию сердечной недостаточности и предсердную фибрилляцию.

Юперо увеличил выживаемость вместе со значительным снижением общей смертности на 2.8% (Юперо, 17%, эналаприл, 19.8%). Снижение относительного риска составило 16% по сравнению с эналаприлом.

### **Фармакокинетика**

Валсартан, содержащийся в Юперо, имеет более высокую биодоступность по сравнению с валсартаном, содержащимся в других таблетках; 26 мг, 51 мг, и 103 мг валсартана в Юперо эквивалентны 40 мг, 80 мг и 160 мг валсартана в других таблетках, соответственно.

### **Всасывание**

После перорального применения Юперо распадается на валсартан и неактивную форму

(пролекарство) сакубитрил. Сакубитрил далее метаболизируется до активного метаболита LBQ657. Пиковые концентрации в плазме достигаются через 2 часа, 1 час и 2 часа, соответственно. Абсолютная биодоступность сакубитрила и валсартана превышает 60% и 23%, соответственно.

После применения Юперо 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 накопление LBQ657 превышает концентрацию при однократном применении в 1,6 раза. Прием препарата во время еды не оказывает клинически значимого эффекта на показатели системного воздействия сакубитрила, LBQ657 и валсартана. Юперо можно принимать вне зависимости от приема пищи.

#### Распределение

Сакубитрил, LBQ657 и валсартан прочно связываются с белками плазмы (94-97%). Сравнение экспозиций в плазме крови и СМЖ показывает, что LBQ657 в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28%). Средний кажущийся объем распределения валсартана и сакубитрила составил 75 и 103 литров, соответственно.

#### Метаболизм

Сакубитрил быстро превращается в метаболит LBQ657 под воздействием карбоксилэстеразы Ib и Ic; далее LBQ657 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 сакубитрил, и валсартан в минимальной степени метаболизируются при участии изоферментов цитохрома CYP450, изменение их фармакокинетики в случае одновременного применения препаратов, влияющих на изоферменты CYP450, представляется маловероятным.

#### Выведение

После приема внутрь 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 ( $T_{1/2}$ ) 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 24 мг сакубитрила/26 мг валсартана до 97 мг сакубитрила/103 мг валсартана.

#### ***Особые группы пациентов***

##### *Пожилые пациенты*

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

##### *Нарушение функции почек*

Наблюдалась корреляция между почечной функцией и системным воздействием LBQ657 у пациентов с легкой или тяжелой формой нарушения функции почек. Воздействие LBQ657 у пациентов со средней ( $30 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2 \leq \text{РСКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$ ) и тяжелой формой нарушения ( $15 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2 \leq \text{РСКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$ ) было на 1.4 и 2.2 раза выше по сравнению с пациентами с легкой формой нарушения функции почек ( $60 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2 \leq \text{РСКФ} < 90 \text{ мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$ ) - это самая большая группа пациентов участвовавших в исследовании PARADIGM-HF). Воздействие валсартана было одинаковым у пациентов со средней и тяжелой формами нарушения функции почек по сравнению с пациентами с легкой формой. Исследования с участием пациентов, находящихся на гемодиализе, не проводились. Однако LBQ657 и валсартан в значительной степени связываются с белками

плазмы, и как следствие, их выведение во время гемодиализа маловероятно.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степенями 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 увеличилось в 1,47 и 3,08 раза, соответственно, а воздействие свободных концентраций валсартана увеличилось в 1,09 и 2,20 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Юперо не исследовался у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени, билиарным циррозом печени или холестазом.

#### *Влияние пола*

Фармакокинетика Юперо (сакубитрил, LBQ657 и валсартан) была одинаковой у мужчин и женщин.

#### **Срок годности**

3 года. *Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке!*

#### **Условия хранения**

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

**Упаковка:** блистер по 14 таблеток, 2 блистера в картонной коробке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

**Категория отпуска:** по рецепту.

**Производитель:** Новартис Фарма С.п.А., Италия

**Адрес:** ул. Провинциале Скито 131, 80058 г. Торре Аннунциата (провинции Неаполь), Италия.

*При возникновении нежелательных явлений и/или наличии претензий к качеству, пожалуйста, сообщите об этом по тел. +375 (17) 360 03 65 или по электронной почте на адрес [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com)*