

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество – сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей - 56,551 мг (в пересчете на кислотную форму безводную 50 мг, что эквивалентно содержанию сакубитрила 24,3 мг и валсартана 25,7 мг).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей - 113,103 мг (в пересчете на кислотную форму безводную 100 мг, что эквивалентно содержанию сакубитрила 48,6 мг и валсартана 51,4 мг).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей - 226,206 мг (в пересчете на кислотную форму безводную 200 мг, что эквивалентно содержанию сакубитрила 97,2 мг и валсартана 102,8 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с

фиолетовым оттенком цвета с фаской, без риски. ~~На одной стороне нанесена гравировка «LZ», на другой – «NVR».~~

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета с фаской, без риски. На одной стороне нанесена гравировка «L1», на другой – «NVR».

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета с фаской, без риски. На одной стороне нанесена гравировка «L11», на другой – «NVR».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Сердечная недостаточность

Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпериио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпериио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпериио 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 Юпериио 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 Юпериио 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 Юпериио входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II.

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

Эссенциальная артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза препарата Юпериио составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления 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 Юпериио применять 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 (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (рСКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) 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 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Безопасность и эффективность препарата Юпериио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) 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 Юпериио 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 два 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 Юперิโอ не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Юперิโอ у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сакубитрилу или к валсартану и/или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1.
- Одновременное применение с иАПФ, а также 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 м²).
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), билиарный цирроз и холестаз.
- 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 м²), в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²) в связи с отсутствием данных по безопасности у пациентов данной категории;
- двусторонний стеноз почечной артерии;
- гиповолемия, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкосолевой диетой, диареей или рвотой;
- одновременное применение с препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия);
- одновременное применение со статинами, ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа;
- ангионевротический отек в анамнезе в связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов данной категории; пациенты негроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека.

Особые указания

Выраженное снижение АД

У пациентов, получавших препарат Юперо, 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 Юперо 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 Юперо следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК.

Нарушения функции почек

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

Гиперкалиемия

Как и любой другой препарат, действующий на РААС, препарат Юперิโอ может увеличивать риск развития гиперкалиемии. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимая гиперкалиемия отмечалась редко; препарат Юперิโอ 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 Юперิโอ следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение потребления калия с пищей или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипоальдостеронизм или диета с высоким содержанием калия.

Ангионевротический отек

На фоне применения препарата Юперิโอ отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат Юперิโอ следует немедленно отменить и начать надлежащее лечение с наблюдением пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперิโอ 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 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные лекарственные взаимодействия

Ингибиторы АПФ

Препарат Юперо противопоказан к применению одновременно с иАПФ, поскольку ингибирование неприлизина одновременно с применением иАПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперо возможно не раньше, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперо.

Алискирен

Противопоказано одновременное применение препарата Юперо с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендовано у других пациентов.

Нерекомендуемые лекарственные взаимодействия

Антагонисты рецепторов ангиотензина

Поскольку одно из действующих веществ препарата является АРА II, одновременное применение с другим препаратом, содержащим АРА II, не рекомендуется.

Лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков ОАТР1В1 и ОАТР1В3. Препарат Юперо может увеличивать системную экспозицию таких субстратов ОАТР1В1 и ОАТР1В3, как статины. У пациентов, получавших препарат Юперо 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 Юперо. Не отмечено клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Юперо с симвастатином.

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.

Предполагаемые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Калий

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая избирательные

ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2)

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

Препараты лития

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

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

Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

В случае применения препарата Юперิโอ в комбинации с фуросемидом, дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, метформинном, омепразолом, карведилолом, нитроглицерином внутривенно (в/в) или комбинированным препаратом левоноргестрела и этинилэстрадиола клинически значимых взаимодействий выявлено не было. Взаимодействий с ателололом, индометацином, глибенкламидом (глибуридом) или

циметидином при одновременном применении с препаратом Юперлио не ожидается.

Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома P450

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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

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 Юперлио не следует применять во время беременности. Действие препарата Юперлио опосредовано блокадой рецепторов ангиотензина II, поэтому риск для плода нельзя исключить. У беременных женщин, принимавших валсартан, отмечались случаи самопроизвольного прерывания беременности, маловодия и нарушения функции почек у новорожденных. При наступлении беременности во время лечения препаратом пациентке следует прекратить прием препарата и проинформировать своего лечащего врача.

Лактация

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

Фертильность

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

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

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и/или 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 терапию препаратом Юперо не менее 1 года.

PARADIGM-HF

Безопасность препарата Юперо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 40\%$ оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат Юперо 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 препарат Юперо, и у 12,20%, получавших препарат сравнения. Явления, наиболее часто связанные с коррекцией дозы препарата или прекращением терапии, были: артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек. Выявленные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) соответствовали фармакологическим характеристикам препарата Юперо и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов.

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию).

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гиперкалиемия; часто – гипокалиемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто – ортостатическое головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: часто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипотензия; часто – обморок, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушение функции почек; часто – почечная недостаточность (в т.ч. острая почечная недостаточность).

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – повышенная утомляемость, астения.

PARAGON-HF-HF

Безопасность препарата Юпердио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ $\geq 45\%$ оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором

сравнивали группы, получавшие препарат Юперо 200 мг два раза в день (n = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль безопасности препарата Юперо соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Эссенциальная артериальная гипертензия

Безопасность препарата Юперо у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили препарат Юперо).

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

Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. 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>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Данных о передозировке лекарственным препаратом Юперо у человека недостаточно. Однократное применение препарата в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг (14 дней) у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью. Наиболее вероятным

симптомом передозировки является артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивным действием препарата.

Лечение

Рекомендовано симптоматическое лечение.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: С09DХ04.

Механизм действия

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

Действие препарата Юпериио опосредовано новым механизмом, а именно, одновременным подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (neutral endopeptidase, NEP)) сакубитрилатом (активным метаболитом сакубитрила) и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (АТ₁) валсартаном, являющимся антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II). Под влиянием сакубитрилата происходит увеличение количества пептидов, разрушаемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды (НУП)), что при одновременном подавлении негативных эффектов ангиотензина II валсартаном обуславливает взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сердечной недостаточностью. НУП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилилциклазой, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывающего явления вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан,

избирательно блокируя АТ₁-рецептор, 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 последующее дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамические эффекты комплекса 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 ингибировании неприлизина и блокаде РААС. В 7-дневном исследовании у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (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 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 АТ₁-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 Юперо снижал уровни NT-proBNP, тропонина, растворимого ST2 (sST2) и увеличивал концентрацию цГМФ в моче по сравнению с валсартаном.

В исследовании с подробным изучением интервала QT с 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 (A β) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне применения комплекса сакубитрила и валсартана в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель у здоровых добровольцев концентрация A β 1-38 в СМЖ увеличивалась; при этом концентрации A β 1-40 и 1-42 в СМЖ не менялись. Клиническое значение этого факта неизвестно.

В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составляло 4,7% (3,1% для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8% для первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20% (отношение шансов (ОШ) 0,80, $p=0,0000002$). 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 (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 Юперии снизил частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей относительный риск (ОР) 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], $p = 0,059$). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в Юперии, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Юперии снизил на 14% частоту комбинированной конечной точки общего обострения сердечной недостаточности (госпитализации с сердечной недостаточностью и срочные посещения врачей с сердечной недостаточностью) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,86; 95% ДИ [0,75, 0,99]). При анализе взаимосвязи между ФВЛЖ и исходами в PARADIGM-HF и PARAGON-HF у пациентов с ФВЛЖ ниже нормы, получавших Юперии, 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 Юперии был продемонстрирован уже на ранних этапах и сохранялся на протяжении всех периодов исследований.

Антигипертензивный эффект Юперии был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность Юперии по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали Юперии. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обеих дозировок - Юперии 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт. ст. в каждом исследовании, соответственно) и Юперии 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 сакубитрила и валсартана распадается на сакубитрил,

который затем метаболизируется с образованием метаболита – сакубитрилата, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5 ч, 2 ч и 1,5 ч соответственно. Абсолютная биодоступность сакубитрила и валсартана после приема внутрь составляет $\geq 60\%$ и 23% соответственно. Валсартан в составе препарата Юперо обладает большей биодоступностью по сравнению с другими таблетированными формами. В случае приема комплекса сакубитрила и валсартана дважды в сутки равновесные концентрации сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются через 3 дня. Статистически значимого накопления сакубитрила и валсартана в равновесном состоянии не отмечается; в то же время накопление сакубитрилата превышает концентрацию при однократном применении в 1,6 раза. После однократного ежедневного приема препарата Юперо равновесные уровни сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются в течение 5 дней без накопления сакубитрила и валсартана и с 1,2-кратным накоплением сакубитрилата. Прием комплекса сакубитрила и валсартана одновременно с приемом пищи не оказывал клинически значимого влияния на показатели системного воздействия сакубитрила, сакубитрилата и валсартана. Снижение экспозиции валсартана в случае приема комплекса сакубитрила и валсартана одновременно с приемом пищи не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта. Время приема комплекса сакубитрила и валсартана не зависит от времени приема пищи.

Распределение

Комплекс сакубитрила и валсартана в значительной степени связан с белками плазмы крови (94 - 97%). Сравнение экспозиций в плазме крови и СМЖ показывает, что сакубитриллат в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28%). Кажущийся объем распределения комплекса составляет от 75 до 103 л.

Биотрансформация

Сакубитрил под действием ферментов быстро превращается в сакубитриллат, 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 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.

Элиминация

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

Сакубитрил, сакубитрилат и валсартан выводятся из плазмы крови со средними периодами полувыведения ($T_{1/2}$), составляющими приблизительно 1,43 ч, 11,48 ч и 9,90 ч соответственно.

Линейность (нелинейность)

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

Фармакокинетика в особых случаях

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пациенты с 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 (расчётная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) 89-60 мл/мин/1,73 м²) и умеренной степени тяжести (59-30 мл/мин/1,73 м²) 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 не требуется.

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (pСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) 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 Юперии у пациентов с ~~эссенциальной артериальной гипертензией и~~ тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл / мин / 1,73 м²) не установлены. Данных по применению препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, нет. Однако и сакубитрилат, и валсартан в значительной степени связываются с белками плазмы крови, поэтому их эффективное удаление из крови при гемодиализе маловероятно.

Пациенты с 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 препарата не требуется.

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

У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата 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 сакубитрила и валсартана (сакубитрил, сакубитрилат и валсартан) 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.

Дети (в возрасте до 18 лет)

Применение препарата у пациентов данной категории не изучено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая

гипролоза

кросповидон

магния стеарат

тальк

кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки черный (гипромеллоза, краситель железа оксид черный (E172), макрогол 4000, тальк)

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

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая

гипролоза

кросповидон

магния стеарат

тальк

кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки желтый (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (E172), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк)

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

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая

гипролоза

кросповидон

магния стеарат

тальк

кремния диоксид коллоидный

Оболочка таблетки

премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк)

премикс оболочки черный (гипромеллоза, краситель железа оксид черный (E172), макрогол 4000, тальк)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера с дозировкой 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) или 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

Упаковка «ин балк»: от 1 до 50 кг таблеток в трехслойные пакеты из ПЭТФ/Ал/ПЭ. От 1 до 5 пакетов в барабан с крышкой, обеспечивающей герметичность.

Допускается дополнительное вложение 1 ПЭТФ/Ал/ПЭ пакета в ПЭНП пакет.

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.

Любое количество неиспользованного препарата или расходные материалы должны уничтожаться в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ / Novartis Overseas Investments AG

Швейцария, Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Switzerland, Lichtstrasse 35, 4056 Basel

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:**

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: + 7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.09.2024 № 18402
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0010)

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Телефон: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002132)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 7 апреля 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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