МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Юперио

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг), 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг)
ООО «Новартис Нева», Россия
Новартис Фарма С.п.А., Италия

Изменение № 5

Дата внесения изменения с «_____»_____05 03 22_____20_____ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ***Механизм действия*** Действие препарата Юперио 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 (AT_1) 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	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Механизм действия*** Действие препарата Юперио 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 (AT_1) 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

Старая редакция	Новая редакция
почек у пациентов с сердечной недостаточностью. НУП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилилциклазой, 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 симптатической активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан, избирательно блокируя AT_1-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.	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 AT_1-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.
Фармакодинамика	***Фармакодинамика***
Фармакодинамические эффекты комплекса сакубитрила и валсартана, входящих в состав препарата, оценивали после его однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у	Фармакодинамические эффекты комплекса сакубитрила и валсартана, входящих в состав препарата, оценивали после его однократного и многократного применения у здоровых добровольцев, а также у

Старая редакция	Новая редакция
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 (ФВ) левого желудочка, 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 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 комплекса сакубитрила и валсартана блокирует AT_1-рецептор, на что	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 AT_1-рецептор, на что

Старая редакция	Новая редакция
указывает увеличение активности и концентрации ренина в плазме крови. В другом исследовании 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 с подробным изучением интервала QTc у здоровых добровольцев мужского пола применение комплекса сакубитрила и валсартана однократно в дозах 400 мг и 1200 мг не оказывало влияния на реполяризацию миокарда. Неприлизин — один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне применения комплекса сакубитрила и валсартана в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель у здоровых добровольцев концентрация Aβ 1-38 в СМЖ увеличивалась; при этом концентрации Aβ 1-40 и 1-42 в СМЖ не менялись. Клиническое значение этого факта	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 Юперио снижал уровни NT-proBNP, тропонина, растворимого ST2 (sST2) и увеличивал концентрацию цГМФ в моче по сравнению с валсартаном. В исследовании с подробным изучением интервала QTc у здоровых добровольцев мужского пола применение комплекса сакубитрила и валсартана однократно в дозах 400 мг и 1200 мг не оказывало влияния на реполяризацию миокарда. Неприлизин — один из нескольких ферментов, участвующих в метаболизме амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости (СМЖ). На фоне применения комплекса сакубитрила и валсартана в дозе 400 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель у здоровых добровольцев

Старая редакция	Новая редакция
неизвестно. В клиническом исследовании 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 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	концентрация Aβ 1-38 в СМЖ увеличивалась; при этом концентрации Aβ 1-40 и 1-42 в СМЖ не менялись. Клиническое значение этого факта неизвестно. В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение комплекса 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

Старая редакция	Новая редакция
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 (HR 0,79, p=0,0338). Антигипертензивный эффект Юперио был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность Юперио по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали Юперио. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок - Юперио 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и Юперио 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. ***Фармакокинетика*** *Всасывание* После приема внутрь комплекс сакубитрила и валсартана распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием	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 Юперио 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 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 Юперио, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Юперио 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

Старая редакция	Новая редакция
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 ≥60% и 23% соответственно. Валсартан в составе препарата Юперио 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 Юперио 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	исходами в PARADIGM-HF и PARAGON-HF у пациентов с ФВЛЖ ниже нормы, получавших Юперио, 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 Юперио был продемонстрирован уже на ранних этапах и сохранялся на протяжении всех периодов исследований. Антигипертензивный эффект Юперио был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность Юперио по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали Юперио. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок - Юперио 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и Юперио 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг

Старая редакция	Новая редакция
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 сакубитрилат в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28%). Кажущийся объем распределения комплекса составляет от 75 до 103 л. *Метаболизм* Сакубитрил под действием ферментов быстро превращается в сакубитрилат, который далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени, в виде метаболитов обнаруживается лишь около 20% от введенной дозы. В плазме крови в незначительных концентрациях (<10%) обнаруживался гидроксильный метаболит. Поскольку и 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*	один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД. ***Фармакокинетика*** *Всасывание* 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 ≥60% и 23% соответственно. Валсартан в составе препарата Юперио 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 Юперио равновесные уровни сакубитрила, сакубитрилата и валсартана достигаются в течение 5 дней без накопления сакубитрила и валсартана и с 1,2-кратным накоплением

Старая редакция	Новая редакция
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 клинических случаях*** *Пациенты 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 моложе 18 лет* Применение препарата у пациентов данной категории не изучено. *Пациенты с нарушениями функции почек* Для сакубитрилата наблюдалась корреляция между функцией почек и	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 сакубитрилат в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер (0,28%). Кажущийся объем распределения комплекса составляет от 75 до 103 л. *Метаболизм* Сакубитрил под действием ферментов быстро превращается в сакубитрилат, который далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени, в виде метаболитов обнаруживается лишь около 20% от введенной дозы. В плазме крови в незначительных концентрациях (<10%)

Старая редакция	Новая редакция
площадью под кривой «концентрация-время» (AUC), для валсартана такой корреляции не наблюдалось. У пациентов с нарушениями функции почек легкой (расчётная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 89-60 мл/мин/1,73 м^2) и умеренной степени тяжести (59-30 мл/мин/1,73 м^2) AUC сакубитрилата была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) AUC сакубитрилата увеличивалась в 2,7 раза, у пациентов данной категории рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени в связи с ограниченностью соответствующих данных. Безопасность и эффективность Юперио 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	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 (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 клинических случаях*** *Пациенты 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

Старая редакция	Новая редакция
крови, поэтому их эффективное удаление из крови при гемодиализе маловероятно. *Пациенты с нарушениями функции печени* У 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	не сопровождается клинически значимыми эффектами и, следовательно, не требует коррекции дозировки. *Пациенты моложе 18 лет* Применение препарата у пациентов данной категории не изучено. *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 (рСКФ) 89-60 мл/мин/1,73 м^2) и умеренной степени тяжести (59-30 мл/мин/1,73 м^2) AUC сакубитрилата была в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) AUC сакубитрилата увеличивалась в 2,7 раза, у пациентов данной категории рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени в связи с ограниченностью соответствующих данных.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Безопасность и эффективность Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл / мин / 1,73 м^2) не установлены. Данных по применению препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, нет. Однако и 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* У 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

Старая редакция	Новая редакция
	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.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ • Хроническая сердечная недостаточность (II-IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. • Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего	**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.

Старая редакция	Новая редакция
фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). • Эссенциальная артериальная гипертензия.	
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Время приема препарата Юперио не зависит от времени приема пищи. **Сердечная недостаточность** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперио 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 иАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперио 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 Юперио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека.	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Время приема препарата Юперио не зависит от времени приема пищи. **Сердечная недостаточность** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юперио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юперио 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 иАПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юперио 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 Юперио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ, так как в случае одновременного применения возможно развитие ангионевротического отека.

Старая редакция	Новая редакция
Так как в состав препарата Юперио входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперио (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио 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 рекомендуется дозировка как при сердечной недостаточности. Препарат Юперио можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. *Пациенты особых категорий* *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м^2) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы	Так как в состав препарата Юперио входит АРА II валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II. При развитии признаков нарушения переносимости препарата Юперио (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов. **Эссенциальная артериальная гипертензия.** Рекомендуемая начальная доза препарата Юперио 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 Юперио можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА. *Пациенты особых категорий* *Пациенты с нарушением функции почек* У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м^2) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2) коррекции дозы

Старая редакция	Новая редакция
препарата не требуется (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).	препарата не требуется (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).
У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.	У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.
Безопасность и эффективность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»)	Безопасность и эффективность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) не установлены (см. раздел «Фармакологические свойства»)
Пациенты с нарушением функции печени	*Пациенты с нарушением функции печени*
У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Юперио не требуется.	У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата Юперио 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.	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 Юперио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).	Препарат Юперио не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
Применение у детей и подростков в	*Применение у детей и подростков в*

Старая редакция	Новая редакция
возрасте до 18 лет Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперио у детей и подростков нет. *Применение у пациентов старше 65 лет* У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **Сердечная недостаточность** В исследовании 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 Юперио, 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 Юперио и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов. Частота нежелательных реакций (НР) не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности.	*возрасте до 18 лет* Данных по безопасности и эффективности применения препарата Юперио у детей и подростков нет. *Применение у пациентов старше 65 лет* У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** **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 Юперио не менее 1 года. PARADIGM-HF Безопасность препарата Юперио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ФВЛЖ ≤40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы получавшие препарат Юперио 200 мг два раза в день (n = 4203) или эналаприл 10 мг (n = 4229). При оценки 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%

Старая редакция	Новая редакция
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 (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥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 со стороны обмена веществ 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 лабиринтные нарушения:* часто – вертиго.	пациентов, получавших препарат Юперио, 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 Юперио 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 (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥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

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны сосудов: очень часто – артериальная гипотензия; часто – обморок, ортостатическая гипотензия. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – кашель. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* 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 расстройства и нарушения в месте введения:* часто – повышенная утомляемость, астения. **Эссециальная артериальная гипертензия** Безопасность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили препарат Юперио). В объединенной группе краткосрочных двойных слепых контролируемых исследований 3272 пациента получали препарат Юперио в течение в среднем 8 недель, при этом головокружение чаще возникало у пациентов, получавших	представляется возможным, для данных реакций указано *«частота неизвестна»*). *Нарушения со стороны иммунной системы:* частота неизвестна - гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилаксию). *Нарушения со стороны обмена веществ 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 лабиринтные нарушения:* 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. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* 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 расстройства и нарушения в месте введения:* часто – повышенная

Старая редакция	Новая редакция
препарат Юперио 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 (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности. *Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***	утомляемость, астения. PARAGON-HF-HF Безопасность препарата Юперио у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ ≥45% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат Юперио 200 мг два раза в день (n = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль безопасности препарата Юперио соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса **Эссециальная артериальная гипертензия** Безопасность препарата Юперио у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили препарат Юперио). В объединенной группе краткосрочных двойных слепых контролируемых исследований 3272 пациента получали препарат Юперио в течение в среднем 8 недель, при этом головокружение чаще возникало у пациентов, получавших препарат Юперио чем у пациентов, получавших олмесартан. Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием

Старая редакция	Новая редакция
	следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности. *Нарушения со стороны нервной системы:* *часто* – головокружение. *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***

Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма» Иванов В.А.