МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003532-220119
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЮПЕРИО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003532

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Юперио

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: валсартан + сакубитрил

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) содержит:

Действующее вещество: 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); *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кросповидон, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный; *оболочка*: премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк), премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (Е172), макрогол 4000, тальк), премикс оболочки черный (гипромеллоза, краситель железа оксид черный (Е172), макрогол 4000, тальк).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) содержит:

Действующее вещество: 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); *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кросповидон, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный; *оболочка*: премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк), премикс оболочки желтый (гипромеллоза, краситель железа оксид желтый (Е172), макрогол 4000, тальк), премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (Е172), макрогол 4000, тальк).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) содержит:

Действующее вещество: 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; *вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, кросповидон, магния стеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный; *оболочка*: премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (Е171), 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).

Описание:

Таблетки 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с фиолетовым оттенком цвета с фаской, без риски. На одной стороне нанесена гравировка «LZ», на другой – «NVR».

Таблетки 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг)

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

Таблетки 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг)

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

Фармакотерапевтическая группа: не присвоена.

Код АТХ: C09DX04.

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 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 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

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 (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 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 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 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).

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. 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%) 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

Экспозиции сакубитрилата и валсартана у пациентов данной категории выше на 42% и 30% соответственно, чем у пациентов более молодого возраста. Подобные различия не связаны

с клинически значимыми эффектами, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

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.

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 нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза 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 фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 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 м^2.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд Пью), биллиарный цирроз и холестаз.
- Препарат Юперио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т.к. в состав препарата входит валсартан.

С осторожностью

- Тяжелые нарушения функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2), в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе или проходящих процедуру гемодиализа (рСКФ

<15 мл/мин/1,73 м^2) в связи с отсутствием данных по безопасности у пациентов данной категории;

- двусторонний стеноз почечной артерии;
- гиповолемия, которая может быть вызвана терапией диуретиками, низкосолевой диетой, диареей или рвотой;
- одновременное применение с препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия);
- одновременное применение со статинами, ингибиторами фосфодиэстеразы 5-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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 Юперио не следует применять во время беременности. Действие препарата Юперио 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.

Грудное вскармливание

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

Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Время приема препарата Юперио не зависит от времени приема пищи.

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.

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.

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 препарата не требуется (см. раздел *«Фармакологические свойства»*).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

При применении препарата Юперио у пациентов данной категории рекомендуется соблюдать осторожность в связи с ограниченностью соответствующих данных.

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 умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

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 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

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.

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.

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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

Данных о передозировке препаратом Юперио 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 артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивным действием препарата. Рекомендовано симптоматическое лечение.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные лекарственные взаимодействия

Ингибиторы АПФ

Препарат Юперио противопоказан к применению одновременно с иАПФ, поскольку

ингибирование неприлизина одновременно с применением иАПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата Юперио возможно не раньше, чем через 36 часов после отмены иАПФ. Применение иАПФ возможно не раньше, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юперио.

Алискирен

Противопоказано одновременное применение препарата Юперио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и не рекомендовано у других пациентов.

Нерекомендуемые лекарственные взаимодействия

Антагонисты рецепторов ангиотензина

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

Лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)

Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. Препарат Юперио может увеличивать системную экспозицию таких субстратов OATP1B1 и OATP1B3, как статины. У пациентов, получавших препарат Юперио одновременно с аторвастатином, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) аторвастатина и его метаболитов увеличивалась до 2 раз, а AUC — до 1,3 раз. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении статинов с препаратом Юперио. Не отмечено клинически значимого лекарственного взаимодействия при одновременном применении препарата Юперио с симвастатином.

Силденафил

У пациентов с выраженным повышением АД, получающих препарат Юперио (до достижения равновесной концентрации), однократное применение силденафила усиливало антигипертензивное действие по сравнению с применением препарата Юперио в монотерапии. По этой причине у пациентов, получающих Юперио, 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 Юперио 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 Юперио 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 Юперио одновременно с НПВП, при применении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

Препараты лития

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

У пациентов, получающих препарат Юперио 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 Юперио одновременно с ингибиторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (например, рифампицином и циклоспорином) или MPR2 (например, ритонавиром) может увеличиваться системная экспозиция сакубитрилата или валсартана соответственно. В начале и при завершении одновременного применения препарата Юперио и данной группы препаратов требуется соблюдать осторожность.

Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий

В случае применения препарата Юперио в комбинации с фуросемидом, дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, амлодипином, метформином, омепразолом, карведилолом, нитроглицерином внутривенно (в/в) или комбинированным препаратом левоноргестрела и этинилэстрадиола клинически значимых взаимодействий выявлено не было. Взаимодействий с атенололом, индометацином, глибенкламидом (глибуридом) или циметидином при одновременном применении с препаратом Юперио не ожидается.

Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома Р450

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 Юперио не является ингибитором или индуктором изоферментов CYP450.

Особые указания

Выраженное снижение АД

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

Нарушения функции почек

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

Гиперкалиемия

Как и любой другой препарат, действующий на РААС, препарат Юперио может увеличивать риск развития гиперкалиемии. В сравнительном исследовании безопасности и эффективности (по сравнению с эналаприлом) клинически значимая гиперкалиемия отмечалась редко; препарат Юперио 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 Юперио 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 Юперио отмечались случаи развития ангионевротического отека. При возникновении ангионевротического отека препарат Юперио следует немедленно отменить и начать надлежащее лечение с наблюдением пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юперио 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 Юперио 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и/или 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.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

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

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

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

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Допускается наличие контроля первичного вскрытия на картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland;

Новартис Сингапур Фармасьютикал Мэньюфекчуринг ПТЕ. ЛТД, Туас-Бей-лейн 10, 637461 Сингапур, Сингапур / Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd., 10 Tuas Bay Lane, 637461, Singapore, Singapore;

ООО «Новартис Нева»; 194362, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3., лит. А, лит. Б, Россия.

Первичная упаковка, вторичная (потребительская) упаковка, выпускающий контроль качества

ООО «Новартис Нева»; 194362, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 40, корп. 3., лит. А, лит. Б, Россия.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru



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