ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЮПЕРІО

(UPERIO®)

Склад:

діючі речовини: сакубітрил (sacubitril) і валсартан (valsartan);

1 таблетка 50 мг містить: 24,3 мг сакубітрилу і 25,7 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза, червоний (Е 172), оксид заліза, чорний (Е 172).

1 таблетка 100 мг містить: 48,6 мг сакубітрилу і 51,4 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза, червоний (Е 172), оксид заліза, жовтий (Е 172).

1 таблетка 200 мг містить: 97,2 мг сакубітрилу і 102,8 мг валсартану (у вигляді комплексу натрієвої солі сакубітрилу і валсартану);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кросповідон, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000, оксид заліза, червоний (Е 172), оксид заліза, чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Юперіо, 50 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від майже білого до білого з фіолетовим відтінком кольору, зі скошеними краями, без риски, з тисненням «NVR» з одного боку та «LZ» з іншого боку.

Юперіо, 100 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-жовтого кольору, зі скошеними краями, без риски, з тисненням «NVR» з одного боку та «L1» з іншого боку.

Юперіо, 200 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-рожевого кольору, зі скошеними краями, без риски, з тисненням «NVR» з одного боку та «L11» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації.

Код АТХ С09D Х04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакодинамічні ефекти сакубітрилу і валсартану оцінювали після одноразового і багаторазового застосування препарату у здорових добровольців, а також у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю. Ефекти, що відзначались, відповідали механізму дії комплексу діючих речовин, що полягає в одночасному пригніченні неприлізину і блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У семиденному дослідженні за участю пацієнтів зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка, в якому валсартан застосовували як контроль, застосування сакубітрилу і валсартану спричиняло статистично значиме короткочасне збільшення натрійурезу, збільшення концентрації циклічного гуазинмонофосфату (цГМФ) в сечі і зниження концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (MR-proANP) і N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в плазмі крові (в порівнянні з валсартаном). У 21-денному дослідженні у пацієнтів зі зниженою ФВ лівого шлуночка застосування сакубітрилу і валсартану викликало статистично значуще збільшення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) і цГМФ в сечі і концентрації цГМФ у плазмі крові, а також зниження плазмових концентрацій NT-proBNP, альдостерону і ендотеліну-1 (в порівнянні з вихідним рівнем). Крім того, застосування сакубітрилу і валсартану блокує АТ1-рецептор, на що вказує збільшення активності і концентрації реніну в плазмі крові. В ході дослідження PARADIGM-HF комплекс сакубітрилу і валсартану викликав більш виражене зниження концентрації NT-proBNP в плазмі крові і більш значне підвищення концентрацій мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та цГМФ в сечі, ніж еналаприл. У дослідженні PANORAMA-HF спостерігалося зниження рівнів NT-proBNP на 4-му і 12-му тижнях при застосуванні сакубітрилу/валсартану (40,2 % і 49,8 %) і еналаприлу (18,0 % і 44,9 %) порівняно з вихідним рівнем. Рівні NT-proBNP продовжували знижуватися протягом усього дослідження, демонструючи зниження на 65,1 % при застосуванні сакубітрилу/валсартану та 61,6 % при застосуванні еналаприлу на 52-му тижні порівняно з вихідним рівнем. Тоді як BNP є субстратом неприлізину, NT-proBNP таким не є. Тому NT-proBNP, на відміну від BNP, можна використовувати як біомаркер під час спостереження за пацієнтами із серцевою недостатністю, які отримують комплекс сакубітрилу і валсартану (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні інтервалу QTc у здорових добровольців чоловічої статі одноразове застосування Юперіо в дозуваннях 194 мг сакубітрилу/ 206 мг валсартану і 583 мг сакубітрилу/ 617 мг валсартану не впливало на реполяризацію серця.

Неприлізин – один з декількох ферментів, які беруть участь у метаболізмі амілоїду-β (Аβ) головного мозку і спинномозкової рідини (СМР). На фоні застосування Юперіо в дозуванні 194 мг сакубітрилу/ 206 мг валсартану один раз на добу протягом двох тижнів у здорових добровольців концентрація Аβ 1-38 в спинномозковій рідині збільшувалася; при цьому концентрація Аβ 1-40 і 1-42 в СМР ніяк не змінювалася. Клінічне значення цього факту невідоме.

Клінічна ефективність і безпека

Дозування 50 мг, 100 мг або 200 мг препарату вказуються в деяких джерелах як 24 мг/ 26 мг, 49 мг/ 51 мг і 97 мг/ 103 мг препарату.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF – мультинаціональне, рандомізоване, подвійно сліпе дослідження за участю 8 442 пацієнтів, в ході якого порівнювалися Юперіо і еналаприл, які приймали дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю, II–IV клас згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA), і зниженою фракцією викиду (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] ≤ 40 %, пізніше скоригована до ≤ 35 %) додатково до інших препаратів, що призначаються при серцевій недостатності. Первинна кінцева точка була комбінованою – смерть унаслідок серцево-судинної патології або госпіталізація у зв'язку із серцевою недостатністю. Пацієнти із систолічним артеріальним тиском (САТ) < 100 мм рт. ст., з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м^2) і з порушенням функції печінки тяжкого ступеня були виключені зі скринінгу і, як наслідок, не пройшли проспективне дослідження.

До включення у дослідження пацієнти отримували лікування стандартними методами, які включали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/ блокатори рецепторів ангіотензину (АПФ/БРА) (> 99 %), бета-блокатори (94 %), антагоністи мінералокортикоїдів (58 %) і діуретики (82 %). Середній період спостереження становив 27 місяців, пацієнти отримували терапію до 4,3 року.

Від пацієнтів вимагалось припинити терапію інгібіторами АПФ або БРА, після чого вони включалися в послідовний, простий сліпий період введення і отримували еналаприл по 10 мг два рази на добу, потім просту сліпу терапію Юперіо по 100 мг два рази на добу з підвищенням до 200 мг два рази на добу (див. розділ «Побічні реакції» щодо припинення терапії під час цього періоду). Потім їх рандомізували для участі в подвійно сліпому періоді дослідження, в ході якого вони отримували або Юперіо у дозі 200 мг, або еналаприл – по 10 мг два рази на добу (Юперіо: n = 4 209; еналаприл: n = 4 233).

Середній вік пацієнтів досліджуваної популяції – 64 роки, при цьому 19 % були віком від 75 років. На момент рандомізації 70 % пацієнтів мали хронічну серцеву недостатність II класу за NYHA, 24 % пацієнтів – до III класу і 0,7 % – до IV класу. Середній рівень ФВЛШ становив 29 %; 963 (11,4 %) пацієнти мали вихідний рівень ФВЛШ > 35 % і ≤ 40 %.

У групі Юперіо 76 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 200 мг два рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 375 мг). У групі еналаприлу 75 % пацієнтів залишилися на цільовій дозі 10 мг два рази на добу до кінця дослідження (середня добова доза – 18,9 мг).

Юперіо в порівнянні з еналаприлом статистично достовірно знижував ризик летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризик госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю (21,8 % в групі досліджуваного препарату проти 26,5 % в групі еналаприлу). Абсолютне зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію або ризику госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю становило 4,7 % (3,1 % – зниження ризику летального наслідку через серцево-судинну патологію та 2,8 % – зниження ризику первинної госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю). Відносне зниження ризику в порівнянні з еналаприлом становило 20 %. Ефект відзначався на ранніх етапах застосування препарату і зберігався протягом усього періоду дослідження. Розвитку ефекту сприяли обидва діючих компонента препарату. Частота випадків раптової смерті, які

становили 45 % усіх летальних наслідків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного препарату знизилася на 20 % в порівнянні з групою еналаприлу (відношення ризиків (hazard ratio, HR) 0,80, p 0,0082). Частота випадків розвитку недостатності скоротливої функції серця, яка була причиною летального наслідку у 26 % випадків через серцево-судинну патологію, в групі досліджуваного препарату знизилася на 21 % в порівнянні з таким показником у групі еналаприлу (HR 0,79, p = 0,0338).

Зниження цього ризику стабільно спостерігалося в підгрупах за статтю, віком, расою, місцем проживання, класом за NYHA (II/III), фракцією викиду, нирковою функцією, наявністю в анамнезі діабету або гіпертензії, терапією серцевої недостатності і фібриляцією передсердь.

Юперіо збільшив виживання разом зі значним зниженням загальної смертності на 2,8 % (Юперіо – 17 %, еналаприл – 19,8 %). Зниження відносного ризику становило 16 % в порівнянні з еналаприлом (див. таблицю 1).

Таблиця 1. Ефект терапії, визначений за допомогою первинної комбінованої кінцевої точки, її компонентів та показників смертності з усіх причин, протягом середньої тривалості спостереження 27 місяців

Показники	Юперіо N = 4187* n (%)	Еналаприл N = 4212* n (%)	Відношення ризиків (95 % Cl)	Відносне зниження ризику	p-значення ***
Комбінована кінцева точка смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізації у зв’язку із серцевою недостатністю*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	20 %	0,0000002
Окремі компоненти первинної комбінованої кінцевої точки					
Смерть через серцево-судинну патологію**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	20 %	0,00004
Перша госпіталізація через серцеву недостатність	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	21 %	0,00004
Вторинні кінцеві точки					
Загальна смертність	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93) 0,0005	16 %	0,0005

* Первинна кінцева точка була визначена як час першого випадку смерті через серцево-судинну патологію та госпіталізації через серцеву недостатність.

** Поняття «смерть через серцево-судинну патологію» охоплює всі летальні випадки до дати збору даних незалежно від попередньої госпіталізації пацієнта.

*** Одностороннє p-значення.

Дослідження TITRARION

TITRATION – це 12-тижневе дослідження безпеки і переносимості препарату за участю 538 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (II–IV клас за NYHA) і систолічною дисфункцією (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %), які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи приймали інгібітори АПФ або БРА в різних дозах перед включенням в дослідження. Пацієнти спочатку отримували Юперіо по 50 мг два рази на добу, потім дозу збільшили до 100 мг два рази на добу, потім – до цільової дози 200 мг два рази на добу протягом 3- або 6-тижневого періоду.

Більше число пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори АПФ або БРА чи отримували низькодозову терапію (еквівалентно < 10 мг еналаприлу/добу), досягли рівня дозування Юперіо 200 мг і залишалися на такому рівні до моменту, коли дозування збільшувалося протягом 6 тижнів (84,8 %), в порівнянні з 3 тижнями (73,6 %). Загалом 76 % пацієнтів досягли цільової дози Юперіо 200 мг два рази на добу і залишалися на ній без перерви в лікуванні або зниження дози протягом 12 тижнів.

Діти

PANORAMA-HF

PANORAMA-HF – це багатонаціональне рандомізоване подвійно сліпе дослідження фази 3, в ході якого порівнювали застосування сакубітрилу/валсартану та еналаприлу у 375 педіатричних пацієнтів віком від 1 місяця до < 18 років із серцевою недостатністю через системну систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ФВЛШ ≤ 45 % або фракційне вкорочення ≤ 22,5 %). Основною метою було визначити, чи є сакубітрил/валсартан більш ефективним, ніж еналаприл, на основі глобальної кінцевої точки для педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю протягом 52 тижнів лікування. Глобальне ранжування первинної кінцевої точки отримували шляхом оцінки стану пацієнтів (від найгіршого до найкращого результату) на основі клінічних подій, таких як смерть, початок механічної підтримки життєдіяльності, внесення до списку кандидатів на термінову трансплантацію серця, погіршення серцевої недостатності, визначення функціонального класу (критерії NYHA/ROSS) та повідомлені пацієнтом симптоми серцевої недостатності (Глобальна шкала оцінки для пацієнта – Patient Global Inventory Scale [PGIS]). Пацієнти з транспозицією магістральних артерій або єдиним шлуночком і пацієнти з рестриктивною або гіпертрофічною кардіоміопатією були виключені з дослідження. Цільова підтримуюча доза сакубітрилу/валсартану становила 2,3 мг/кг двічі на добу для дітей віком від 1 місяця до < 1 року та 3,1 мг/кг двічі на добу для пацієнтів віком від 1 до < 18 років при максимальній дозі 200 мг двічі на добу. Цільова підтримуюча доза еналаприлу становила 0,15 мг/кг двічі на добу для дітей віком від 1 місяця до < 1 року та 0,2 мг/кг двічі на добу для пацієнтів віком від 1 до < 18 років при максимальній дозі 10 мг двічі на добу.

У дослідженні брали участь 9 пацієнтів віком від 1 місяця до < 1 року, 61 – віком від 1 року до < 2 років, 85 – віком від 2 до < 6 років і 220 – віком від 6 до < 18 років. На початку дослідження 15,7 % пацієнтів мали I клас за NYHA/ROSS, 69,3 % — II, 14,4 % — III і 0,5 % — IV. Середня ФВЛШ становила 32 %. Найчастіше основною причиною серцевої недостатності була кардіоміопатія (63,5 %). До участі в дослідженні пацієнти найчастіше отримували інгібітори АПФ/БРА (93 %), бета-блокатори (70 %), антагоністи альдостерону (70 %) та діуретики (84 %).

Коефіцієнт Манна – Уітні для глобального ранжування первинної кінцевої точки становив 0,907 (95 % ДІ 0,72, 1,14), тобто чисельно на користь сакубітрил/валсартану (див. таблицю 2). Сакубітрил/валсартан і еналаприл продемонстрували порівнянні клінічно значущі покращення за вторинними кінцевими точками: клас за NYHA/ROSS та зміни за шкалою PGIS порівняно з вихідним рівнем. На 52-му тижні функціональний клас за NYHA/ROSS порівняно з вихідним

рівнем покращився у 37,7 % та 34,0 %; залишився без змін у 50,6 % та 56,6 %; погіршився у 11,7 % та 9,4 % пацієнтів у групах сакубітрил/валсартану та еналаприлу відповідно. Подібним чином показник за шкалою PGIS порівняно з вихідним рівнем покращився у 35,5 % та 34,8 %; залишився без змін у 48,0 % та 47,5 %; погіршився у 16,5 % та 17,7 % пацієнтів у групах сакубітрил/валсартану та еналаприлу відповідно. Рівні NT-proBNP суттєво знизились порівняно з вихідними показниками в обох групах лікування. Величина зниження рівня NT-proBNP при застосуванні сакубітрил/валсартану була подібною до тієї, що спостерігалася при серцевій недостатності у дорослих пацієнтів у дослідженні PARADIGM-HF. Оскільки сакубітрил/валсартан покращував наслідки та знижував рівні NT-proBNP у дослідженні PARADIGM-HF, зниження NT-proBNP у поєднанні із симптоматичним та функціональним покращенням порівняно з вихідним рівнем, що спостерігалося у дослідженні PANORAMA-HF, вважалося обґрунтованою підставою для висновку про клінічну користь препарату при серцевій недостатності у педіатричних пацієнтів. Кількість пацієнтів віком до 1 року була замалою, щоб оцінити ефективність сакубітрилу/валсартану для цієї вікової групи.

Таблиця 2. Ефект лікування для глобального ранжування первинної кінцевої точки у дослідженні PANORAMA-HF

	Сакубітрил/валсартан N = 187	Еналаприл N = 188	Ефект лікування
Глобальне ранжування первинної кінцевої точки	Імовірність сприятливого наслідку (%)*	Імовірність сприятливого наслідку (%)*	Відношення шансів** (95 % ДІ)
	52,4	47,6	0,907 (0,72, 1,14)

* Імовірність сприятливого наслідку, або ймовірність Манна – Уїтні (Mann-Whitney probability (MWP)), для цього режиму лікування оцінювали на основі відсотка кращого показника у попарних порівняннях загального рангового бала між пацієнтами, які отримували сакубітрил/валсартан, і тими, хто отримував еналаприл (кожен вищий бал вважається одним кращим показником, а кожен однаковий бал – половиною кращого показника).

** Коефіцієнт Манна – Уїтні розраховували як розрахункову MWP для еналаприлу, поділену на розрахункову MWP для сакубітрилу/валсартану, з коефіцієнтом < 1 на користь сакубітрилу/валсартану та > 1 на користь еналаприлу.

Механізм дії

Юперіо демонструє механізм дії інгібітора антагоніста рецепторів неприлізину шляхом одночасного інгібування неприлізину (нейтральна ендопептидаза; NEP) через LBQ657 – активний метаболіт сакубітрилу – і блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AT1) валсартаном. Додатковий позитивний вплив Юперіо на серцево-судинну систему у пацієнтів із серцевою недостатністю пояснюється тим, що LBQ657 активує пептиди, які розпадаються під впливом неприлізину, зокрема натрійуретичні пептиди (НП), тоді як валсартан пригнічує негативні ефекти ангіотензину II. НП проявляють свій ефект за рахунок активації мембранозв’язаних рецепторів, пов’язаних з гуанілциклазою, що призводить до підвищення концентрації циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і викликає симптоми вазодилатації, збільшення натрійурезу і діурезу, збільшення швидкості клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, пригнічення вивільнення реніну і альдостерону, зниження симпатичної активності, а також чинить антигіпертрофічну і антифібротичну дію.

Валсартан, вибірково блокуючи рецептори АТ1, пригнічує негативний вплив ангіотензину II на серцево-судинну систему і нирки, а також блокує ангіотензин II-залежне вивільнення альдостерону. Це попереджає стійку активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка викликає звуження судин, затримку натрію і води нирками, активацію зростання і проліферацію клітин, а також може призвести до порушення функції серцево-судинної системи.

Фармакокінетика.

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в Юперіо, має більш високу біодоступність у порівнянні з валсартаном, що міститься в інших таблетованих препаратах; 26 мг, 51 мг і 103 мг валсартану в Юперіо еквівалентні відповідно 40 мг, 80 мг і 160 мг валсартану в інших таблетках.

Дорослі

Всмоктування

Після перорального застосування Юперіо розпадається на валсартан і неактивну форму (проліки) сакубітрил. Сакубітрил далі метаболізується до активного метаболіту LBQ657. Пікові концентрації вищезазначених речовин в плазмі крові досягаються через 2 години, 1 годину і 2 години відповідно. Абсолютна біодоступність сакубітрилу і валсартану перевищує 60 % і 23 % відповідно.

Після застосування Юперіо два рази на добу рівноважні концентрації сакубітрилу, LBQ657 і валсартану досягаються протягом трьох днів. Статистично значимого накопичення сакубітрилу і валсартану в рівноважному стані не відзначається; в той же час накопичення LBQ657 перевищує концентрацію при одноразовому застосуванні в 1,6 раза. Прийом препарату під час їди клінічно значуще не змінює показники системного впливу сакубітрилу, LBQ657 і валсартану. Юперіо можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан міцно зв’язуються з білками плазми крові (94–97 %). LBQ657 незначною мірою проникає через гематоенцефалічний бар’єр (0,28 %). Середній уявний об’єм розподілу валсартану і сакубітрилу становив 75 і 103 літри відповідно.

Метаболізм

Сакубітрил швидко трансформується у LBQ657 під впливом карбоксилестерази lb і lc; далі LBQ657 істотно не метаболізується. Валсартан метаболізується незначною мірою, у вигляді метаболітів виявляється лише близько 20 % введеної дози. У плазмі крові в незначних концентраціях (< 10 %) виявлявся гідроксильний метаболіт.

Оскільки і сакубітрил, і валсартан мінімальною мірою метаболізуються за участю ізоферментів цитохрому CYP450, зміна їхньої фармакокінетики у разі одночасного застосування препаратів, що впливають на ізоферменти CYP450, є малоймовірною.

Дослідження метаболізму *in vitro* вказують на те, що ймовірність лікарських взаємодій, опосередкованих ізоферментами цитохрому CYP 450, вкрай низька, оскільки метаболізм Юперіо через ензими CYP450 обмежений. Юперіо не активує і не інгібує ензими CYP450.

Виведення

Після перорального застосування лікарського засобу Юперіо 52–68 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і приблизно 13 % валсартану і його метаболітів виводяться із сечею; 37–48 % сакубітрилу (переважно у вигляді LBQ657) і 86 % валсартану і його метаболітів виводяться з калом.

Сакубітрил, LBQ657 і валсартан виводяться з плазми із середнім періодом напіввиведення ($T_{1/2}$) приблизно 1,43 год, 11,48 год і 9,90 год відповідно.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика сакубітрилу, LBQ657 і валсартану була приблизно лінійною у всьому діапазоні доз Юперіо – від 50 мг до 200 мг.

Фармакокінетика в окремих груп хворих

Літні пацієнти. Експозиції LBQ657 і валсартану у пацієнтів віком понад 65 років вищі на 42 % і 30 % відповідно, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Порушення функції нирок. Спостерігалася кореляція між нирковою функцією і системним впливом LBQ657 у пацієнтів з легкою або тяжкою формою порушення функції нирок. Вплив LBQ657 у пацієнтів із середньою (30 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) і тяжкою формою порушення (15 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) був у 1,4 і 2,2 раза вищим порівняно з таким у пацієнтів з легкою формою порушення функції нирок (60 мл/хв/1,73 м^2 ≤ рШКФ < 90 мл/хв/1,73 м^2) – це найбільша група пацієнтів, що брала участь в дослідженні PARADIGM-HF). Вплив валсартану був однаковим у пацієнтів із середньою і тяжкою формами порушення функції нирок у порівнянні з пацієнтами з легкою формою. Дослідження за участю пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі, не проводилися. Однак LBQ657 і валсартан значною мірою зв’язуються з білками плазми, отже їх виведення під час гемодіалізу є малоймовірним.

Порушення функції печінки. У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості експозиція сакубітрилу збільшувалася в 1,5 і 3,4 раза, LBQ657 – в 1,5 і 1,9 раза і валсартану – в 1,2 і 2,1 раза відповідно в порівнянні з такою у здорових добровольців. Однак у пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості вплив вільних концентрацій LBQ657 збільшився в 1,47 і 3,08 раза відповідно, а вплив вільних концентрацій валсартану збільшився в 1,09 і 2,20 раза відповідно в порівнянні зі здоровими добровольцями. Юперіо не досліджувався у пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня, біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Вплив статі. Фармакокінетика Юперіо (сакубітрил, LBQ657 і валсартан) була однаковою у чоловіків і жінок.

Діти

Фармакокінетику сакубітрилу/валсартану оцінювали у педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю віком від 1 місяця до < 1 року та від 1 року до < 18 років; фармакокінетичний профіль сакубітрилу/валсартану у дітей та дорослих є подібним.

Клінічні характеристики.

Показання.

Серцева недостатність у дорослих

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Серцева недостатність у дітей

Лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у дітей віком від одного року (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

· Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

· Одночасне застосування з інгібіторами АПФ (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Юперіо можна приймати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ минуло не менше 36 годин.

· Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ або БРА (див. розділ «Особливості застосування»).

· Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Особливості застосування»).

· Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

· Порушення функції печінки тяжкого ступеня, біліарний цироз і холестаз (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

· Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування протипоказано

Інгібітори АПФ. Одночасне застосування Юперіо з інгібіторами АПФ протипоказане, оскільки одночасне інгібування неприлізину (NEP) і АПФ підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію Юперіо необхідно починати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози інгібітора АПФ. Терапія інгібітором АПФ повинна починатися не раніше ніж через 36 годин після застосування останньої дози Юперіо (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Протипоказання»).

Аліскірен. Одночасне застосування Юперіо з препаратами, що містять аліскірен,

протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом і пацієнтам з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Протипоказання»). Комбінація Юперіо і прямих інгібіторів реніну, таких як аліскірен, не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»). Комбінація Юперіо і аліскірену потенційно пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Сумісне застосування небажане

Юперіо містить валсартан, отже, не повинен застосовуватися з іншими препаратами, що містять БРА (див. розділ «Особливості застосування»).

Сумісне застосування вимагає запобіжних заходів

Субстрати OATP1B1 і OATP1B3 (інгібітори ГМГ-КоА редуктази), наприклад статини. Дані *in vitro* вказують на те, що сакубітрил інгібує транспортери OATP1B1 і OATP1B3. Як наслідок, Юперіо може збільшити системну експозицію субстратів OATP1B1 і OATP1B3, зокрема статинів. Одночасне застосування Юперіо збільшувало C_{max} аторвастатину і його метаболітів в 2 рази, а AUC – в 1,3 раза. Таким чином, слід проявляти обережність при одночасному застосуванні Юперіо зі статинами. При одночасному застосуванні симвастатину та Юперіо клінічно значущої взаємодії не спостерігалося.

Інгібітори фосфодіестерази 5, включаючи силденафіл. У пацієнтів з вираженим підвищенням артеріального тиску (АТ), які отримують препарат Юперіо (до досягнення рівноважної концентрації), одноразове застосування силденафілу посилювало антигіпертензивну дію в порівнянні з застосуванням препарату Юперіо як монотерапії. З цієї причини пацієнтам, які отримують Юперіо, застосовувати силденафіл або інший інгібітор фосфодіестерази 5-го типу слід з обережністю.

Калій. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (триамтерен, амілорид), антагоністів мінералокортикоїдів (наприклад, спіронолактон, еплеренон), калієвих добавок або калієвмісних замінників кухонної солі, інших препаратів (наприклад, гепарин) може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові і рівня сироваткового креатиніну. У пацієнтів, які отримують Юперіо одночасно з цими препаратами, рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У літніх пацієнтів, пацієнтів з гіповолемією (включаючи тих, хто отримує діуретики) або пацієнтів з порушенням ниркової функції одночасне застосування Юперіо і нестероїдних протизапальних засобів підвищує ризик погіршення функції нирок.

У пацієнтів, які отримують препарат Юперіо одночасно з нестероїдними протизапальними препаратами, рекомендується контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати літію. Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці і токсичність при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи Юперіо. Отже, комбінація цих препаратів не рекомендується. При необхідності застосування такої комбінації потрібен ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові. У разі застосуванні діуретиків ризик токсичної дії літію може зростати.

Фуросемід. Одночасне застосування Юперіо і фуросеміду не впливає на фармакокінетику Юперіо, але скорочує C_{max} і AUC фуросеміду на 50 % і 28 % відповідно. Тоді як об'єм сечі істотно не змінюється, виділення натрію з сечею скорочувалось протягом 4 і 24 годин після одночасного застосування. Середня добова доза фуросеміду не змінювалась порівняно з вихідною дозою до кінця дослідження PARADIGM-HF у пацієнтів, які отримували Юперіо.

Нітрати, наприклад нітрогліцерин. Лікарської взаємодії між Юперіо і нітрогліцерином, що вводиться внутрішньовенно для зниження кров'яного тиску, не відзначено. У разі одночасного застосування нітрогліцерину та Юперіо частота серцевих скорочень супроводжувалась різницею в 5 ударів на хвилину у порівнянні із застосуванням тільки нітрогліцерину як монотерапії. Аналогічний вплив на частоту серцевих скорочень спостерігався, коли Юперіо приймали з сублінгвальними, пероральними або трансдермальними нітратами. Загалом коригування дози не потрібне.

Транспортери OATP і MRP2. Активний метаболіт сакубітрилу (LBQ657) і валсартан є субстратами OATP1B1, OATP1B3, OAT1 і OAT3; валсартан – це також субстрат MRP2. Таким чином, одночасне застосування Юперіо з інгібіторами OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (наприклад, рифампіцин, циклоспорин), OAT1 (наприклад, тенофовір, цидофовір) або MRP2 (наприклад, ритонавір) може призвести до підвищення системної експозиції LBQ657 або валсартану. Слід дотримуватись обережності на початку і в момент завершення сумісного застосування Юперіо і вказаних препаратів.

Метформін. Одночасне застосування Юперіо і метформіну призвело до зниження C_{max} і AUC метформіну на 23 %. Клінічна значущість цих даних невідома. Тому до призначення лікарського засобу Юперіо пацієнтам, що приймають метформін, необхідно оцінити їхній клінічний стан.

Незначні взаємодії

Клінічно значущі лікарські взаємодії не були відзначені під час застосування Юперіо і дигоксину, варфарину, гідрохлортіазиду, амлодипіну, омепразолу, карведилолу або комбінації левоноргестрелу/етинілестрадіолу.

Особливості застосування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Комбінація Юперіо з інгібіторами АПФ протипоказана через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Юперіо не можна приймати, поки з моменту останнього прийому дози інгібітору АПФ не пройде 36 годин. Після припинення терапії Юперіо прийом інгібіторів АПФ не повинен починатися раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози Юперіо (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не рекомендується одночасно застосовувати Юперіо з прямими інгібіторами реніну, зокрема з аліскіреном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбінація Юперіо з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказана пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$) (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Юперіо містить валсартан, отже, не повинен застосовуватися з іншими препаратами, що містять БРА (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпотензія

Лікування не слід починати, якщо САТ не становить ≥ 100 мм рт. ст. для дорослих пацієнтів або ≥ 5-го процентиля САТ для віку педіатричного пацієнта. Пацієнти із САТ нижче цих значень не досліджувались (див. розділ «Фармакодинаміка»). Повідомлялось про випадки симптоматичної гіпотензії у дорослих пацієнтів, які отримували Юперіо під час клінічних досліджень (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів віком ≥ 65 років, пацієнтів з хворобою нирок і пацієнтів з низьким САТ (< 112 мм рт. ст.). На початковій стадії терапії або під час титрування дози Юперіо артеріальний тиск потрібно контролювати в плановому порядку. У разі гіпотензії рекомендується тимчасово зменшити дозу або припинити терапію Юперіо (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід враховувати необхідність коригування дози діуретиків, супутніх антигіпертензивних засобів, а також взяти до уваги інші причини гіпотензії (наприклад, гіповолемія). Імовірність виникнення вираженого зниження артеріального тиску, як правило, вища у пацієнтів з наявністю гіповолемії, яка може бути викликана одночасним застосуванням діуретичних засобів, дотриманням низькосольової дієти, наявністю діареї або блювання. Знижений рівень натрію в крові та/або зменшений об’єм циркулюючої крові (ОЦК) слід відкоригувати до початку терапії Юперіо за умови, що це не призведе до ризику надлишку ОЦК.

Порушення функції нирок

Обстеження пацієнтів із серцевою недостатністю завжди повинно включати оцінку функції нирок. Пацієнти з порушенням функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості значною мірою схильні до розвитку гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Існує вкрай обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (рШКФ < 30 мл/хв/1,73м^2), які мають високий ризик розвитку гіпотензії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Досвід застосування Юперіо пацієнтам з порушенням функції нирок у термінальній стадії хвороби нирок відсутній, застосування препарату в цьому випадку не рекомендується.

Погіршення функції нирок

Застосування Юперіо, як і будь-якого іншого препарату, що діє на РААС, може призвести до погіршення функції нирок. Ризик підвищується при дегідратації або одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі клінічно значимого погіршення функції нирок слід розглянути питання про зменшення дози препарату Юперіо.

Гіперкаліємія

Лікування не слід починати, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л у дорослих пацієнтів і > 5,3 ммоль/л у дітей. Терапія Юперіо збільшує ризик розвитку гіперкаліємії, при цьому гіпокаліємія також може виникнути (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується регулярно контролювати рівень сироваткового калію, особливо у пацієнтів з такими факторами ризику, як порушення функції нирок, цукровий діабет або гіпоальдостеронізм, або дієта з високим вмістом калію, а також прийом антагоністів мінералокортикоїдів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку клінічно значущої гіперкаліємії рекомендується корекція дози супутніх препаратів або тимчасове зниження дози, або припинення терапії.

Рекомендується припинення терапії, якщо рівень сироваткового калію > 5,4 ммоль/л.

Ангіоневротичний набряк

На фоні застосування препарату Юперіо відзначалися випадки розвитку ангіоневротичного набряку. При виникненні ангіоневротичного набряку препарат Юперіо слід негайно відмінити і призначити належне лікування та спостереження за станом пацієнта до повного і стійкого зникнення всіх симптомів. Препарат не слід застосовувати повторно. У випадках підтвердженого ангіоневротичного набряку, який поширювався тільки на обличчя і губи, цей стан, як правило, минав сам по собі, хоча призначення антигістамінних засобів сприяло полегшенню симптомів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летального наслідку. У тих випадках, коли набряк поширюється на язик, голосові складки або гортань, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, необхідно негайно почати належне лікування, наприклад введення розчину адреналіну 1 мг/ 1 мл (0,3–0,5 мл), та/або забезпечити прохідність дихальних шляхів.

Пацієнти, які мали в анамнезі ангіоневротичний набряк, не досліджувалися. З огляду на те, що вони мають високий ризик розвитку ангіоневротичного набряку, рекомендується призначати Юперіо цій категорії пацієнтів з великою обережністю. Юперіо протипоказаний пацієнтам, в анамнезі яких є ангіоневротичний набряк на фоні застосування інгібітора АПФ чи БРА або спадковий чи ідіопатичний ангіоневротичний набряк (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнти негроїдної раси більшою мірою схильні до розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Побічні реакції»).

Повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечнику у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан (див. розділ «Побічні реакції»). Ці пацієнти мали біль у животі, нудоту, блювання та діарею. Симптоми зникли після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, слід припинити застосування сакубітрилу/валсартану та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Пацієнти зі стенозом ниркової артерії

Юперіо може викликати підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркових артерій. Пацієнтам зі стенозом ниркової артерії препарат слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи функцію нирок.

Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA

Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні Юперіо пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю функціонального класу IV за NYHA, оскільки дані про клінічне застосування цій категорії пацієнтів обмежені.

Натрійуретичний пептид В-типу (BNP)

BNP не є належним біомаркером серцевої недостатності у пацієнтів, які отримували Юперіо, оскільки він являє собою субстрат неприлізину (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Досвід клінічного застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки помірного ступеня тяжкості (клас В за Чайлдом – П'ю) або зі значеннями аспартатамінотрансферази/аланінамінотрансферази (АСТ/АЛТ), що перевищують верхню межу норми в два рази, обмежений. Пацієнти цієї категорії більш чутливі до дії препарату, і ступінь безпеки для них не встановлений. Як наслідок, необхідно з обережністю призначати препарат таким пацієнтам (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»). Юперіо протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайлдом – П'ю), біліарним цирозом печінки або холестазом (див. розділ «Протипоказання»).

Психічні розлади

Під час прийому сакубітрилу/валсартану спостерігались такі психічні розлади, як галюцинації, параноя та розлади сну, що були асоційовані з прийомом препарату. Якщо у пацієнта виникають такі явища, слід розглянути питання про припинення лікування сакубітрилом/валсартаном.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Валсартан. Епідеміологічні свідчення щодо ризику тератогенності внаслідок впливу інгібіторів АПФ під час першого триместру вагітності не є остаточними; однак не можна виключати деякого підвищення такого ризику. Незважаючи на відсутність контрольованих епідеміологічних даних щодо тератогенності, пов'язаної з БРА, схожі ризики можуть існувати у разі застосування цього класу лікарських засобів. Крім випадків, коли необхідно продовжувати терапію БРА, пацієнток, які планують вагітність, необхідно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають перевірений профіль безпеки для застосування під час вагітності. Лікування препаратами БРА слід припинити відразу після настання вагітності і, якщо необхідно, призначити альтернативну терапію. Відомо, що терапія БРА під час другого і третього триместру провокує фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо препарати БРА застосовували з другого триместру вагітності, рекомендується здійснювати ультразвукове обстеження нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, матері яких приймали БРА, необхідно ретельно контролювати щодо розвитку гіпотензії (див. розділ «Протипоказання»).

Сакубітрил. Дані про застосування сакубітрилу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Юперіо. Дані про застосування Юперіо вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах із застосуванням Юперіо виявили репродуктивну токсичність.

Грудне вигодовування

Обмежені дані показують, що сакубітрил та його активний метаболіт LBQ657 виділяються в жіноче молоко в дуже низьких кількостях з орієнтовною відносною дозою для немовлят 0,01% для сакубітрилу та 0,46% для активного метаболіту LBQ657, при застосуванні жінками які годують груддю у дозі 50мг сакубітрилу/валсартану двічі на день. У тих же даних, валсартан був під межею виявлення. Недостатньо інформації про вплив сакубітрилу/валсартану на новонароджених/немовлят. Через потенційний ризик виникнення побічних реакцій у новонароджених/немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, Юперіо не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю.

Репродуктивна функція

Дані про вплив Юперіо на репродуктивну функцію людини відсутні. Під час досліджень препарату на самцях і самках щурів були виявлені порушення репродуктивної функції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У зв'язку з можливим виникненням запаморочення або підвищеної стомлюваності слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Загальна інформація

Юперіо не слід застосовувати одночасно з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА). Через потенційний ризик виникнення ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з інгібітором АПФ не можна починати лікування протягом принаймні 36 годин після припинення терапії інгібітором АПФ (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Валсартан у вигляді комплексної солі, що міститься в Юперіо, має більш високу біодоступність у порівнянні з валсартаном, що міститься в інших таблетованих препаратах (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Час прийому препарату Юперіо не залежить від часу прийому їжі (див. розділ «Фармакокінетика»). Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи стаканом води.

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату, йому слід прийняти наступну дозу у призначений час. Не рекомендується ділити або подрібнювати таблетки.

Дозування

Серцева недостатність у дорослих

Рекомендована початкова доза Юперіо – по 1 таблетці 100 мг 2 рази на добу, за винятком ситуацій, описаних нижче. Дозу потрібно збільшити вдвічі через 2–4 тижні прийому таким чином, щоб доза становила одну таблетку 200 мг два рази на добу за умови доброї

переносимості пацієнтом (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (систолічний артеріальний тиск (САТ) ≤ 95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скорегувати комбіновану терапію, тимчасово знизити дозу або припинити терапію препаратом Юперіо (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час дослідження PARADIGM-HF Юперіо застосовували з іншими препаратами для лікування серцевої недостатності замість інгібітора АПФ або інших БРА (див. розділ «Фармакодинаміка»). Інформація про лікування пацієнтів, які не приймають інгібітори АПФ або БРА, або приймають їх в низьких дозах, обмежена

Тому для такої категорії пацієнтів рекомендована початкова доза становить 50 мг 2 рази на добу з повільним підвищенням дози (подвоєння добової дози 1 раз на 3–4 тижні).

Не рекомендується починати лікування пацієнтам з рівнем сироваткового калію >5,4 ммоль/л або із САТ <100 мм рт. ст. (див. розділ «Особливості застосування»). Початкова доза 50 мг два рази на добу рекомендується для пацієнтів із САТ ≥100 – 110 мм рт. ст. Юперіо не слід застосовувати з інгібітором АПФ або БРА. З огляду на потенційний ризик розвитку ангіоневротичного набряку при одночасному застосуванні з інгібітором АПФ препарат не слід застосовувати, якщо з моменту відміни інгібітора АПФ не минуло як мінімум 36 годин.

Серцева недостатність у дітей

У таблиці 3 наведено рекомендоване дозування для дітей. Рекомендовану дозу слід приймати перорально двічі на добу. Залежно від переносимості пацієнтом дозу слід збільшувати кожні 2–4 тижні до цільової дози.

Препарат Юперіо у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, не призначений для застосування дітям з масою тіла менше 40 кг. Для цих пацієнтів застосовують препарат Юперіо у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі.

Таблиця 3. Рекомендоване титрування дози

Маса тіла пацієнта	Приймати двічі на добу			
	Половина початкової дози*	Початкова доза	Проміжна доза	Цільова доза
Педіатричні пацієнти з масою тіла менше 40 кг	0,8 мг/кг#	1,6 мг/кг#	2,3 мг/кг#	3,1 мг/кг#
Педіатричні пацієнти з масою тіла від 40 кг до 50 кг	0,8 мг/кг#	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг
Педіатричні пацієнти з масою тіла не менше 50 кг	24 мг/26 мг	49 мг/51 мг	72 мг/78 мг	97 мг/103 мг

* Пацієнтам, які не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, пацієнтам із порушенням функції нирок (розрахована швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] < 60 мл/хв/1,73 м^2) та пацієнтам з помірною печінковою недостатністю рекомендується застосовувати половину початкової дози) (див. «Особливі групи пацієнтів»).

[#] Дози 0,8 мг/кг, 1,6 мг/кг, 2,3 мг/кг та 3,1 мг/кг означають комбіновану кількість сакубітрилу та валсартану та застосовуються в іншій лікарській формі.

Пацієнтам, які наразі не приймають інгібітор АПФ чи БРА або приймають низькі дози цих лікарських засобів, рекомендується застосовувати половину початкової дози. Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (для цих пацієнтів застосовують препарат Юперіо у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку прийому дозу слід збільшити до стандартної початкової дози, дотримуючись рекомендованого в таблиці 3 титрування, і коригувати кожні 3–4 тижні.

Наприклад, дитині з масою тіла 25 кг, яка раніше не отримувала інгібітор АПФ, лікування слід починати з половини стандартної початкової дози, що відповідає 20 мг (25 кг × 0,8 мг/кг) двічі на добу, застосовуючи препарат в іншій лікарській формі.

Лікування не слід розпочинати у пацієнтів з рівнем калію в сироватці крові > 5,3 ммоль/л або з САТ < 5-го процентиля для віку пацієнта. Якщо у пацієнтів розвивається непереносимість (САТ < 5-го процентиля для віку пацієнта, симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), рекомендується скоригувати супутню терапію, тимчасово знизити дозування або припинити прийом Юперіо (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування для окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Дозування визначають з урахуванням функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) 60–90 мл/хв/1,73 м^2) коригувати дози не потрібно. Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2) слід розглянути застосування половини початкової дози. Зважаючи на обмежений клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Фармакодинаміка»), Юперіо рекомендується призначати з обережністю з половини початкової дози.

Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (для цих пацієнтів застосовують препарат Юперіо у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшити шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.

Досвід застосування Юперіо пацієнтам з термінальною стадією хвороби нирок відсутній, і прийом препарату в цьому випадку не рекомендується.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості (клас А за класифікацією Чайлда – П’ю) коригування дози Юперіо не потрібне.

Клінічний досвід застосування пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда – П’ю) або з показниками АСТ/АЛТ, в два рази вищими верхньої межі норми, обмежений. Юперіо слід застосовувати з обережністю цій категорії пацієнтів; рекомендується застосування половини початкової дози (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). Для дітей з масою тіла від 40 кг до менш ніж 50 кг рекомендована початкова доза становить 0,8 мг/кг двічі на добу (для цих пацієнтів застосовують препарат Юперіо у відповідному дозуванні та в іншій лікарській формі). Після початку лікування дозу слід збільшувати шляхом рекомендованого титрування кожні 2–4 тижні.

Юперіо протипоказаний при тяжкій печінковій недостатності, біліарному цирозі печінки або холестазі (клас С за класифікацією Чайлда – П’ю) (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Безпека та ефективність застосування Юперіо дітям віком до 1 року не встановлені. Наявні на сьогодні дані описано в розділі «Фармакодинаміка», але рекомендацій щодо дозування надати не можна.

Передозування.

Даних про передозування лікарського засобу Юперіо у людини недостатньо.

Одноразове застосування препарату в дозі 1200 мг і багаторазове в дозі 900 мг (14 днів) здоровими дорослими добровольцями добре переносилось.

Найбільш імовірним симптомом передозування є виражене зниження артеріального тиску, обумовлене антигіпертензивною дією діючих речовин. В цьому випадку рекомендоване симптоматичне лікування. Імовірність виведення лікарського засобу в ході гемодіалізу вкрай мала з огляду на високе зв’язування з білками плазми крові (див. розділ «Фармакокінетика»).

Побічні реакції.

Під час терапії Юперіо найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції у дорослих, як гіпотензія (17,6 %), гіперкаліємія (11,6 %) і порушення функції нирок (10,1 %) (див. розділ «Особливості застосування»). Були повідомлення, що у пацієнтів, які приймали Юперіо, виникав ангіоневротичний набряк (0,5 %) (див. «Опис окремих небажаних явищ»).

Небажані явища класифікуються за системами органів і за частотою виникнення (в порядку зменшення частоти): дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 – < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100); рідко (≥ 1/10 000 – < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (частоту неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі побічні ефекти розподілено за частотою виникнення у порядку зменшення їхньої серйозності.

Таблиця 4. Перелік побічних реакцій.

Система органів	Побічні реакції	Категорія частоти
З боку крові та лімфатичної системи	Анемія	Часто
З боку імунної системи	Гіперчутливість	Нечасто
З боку обміну речовин та харчування	Гіперкаліємія*	Дуже часто
	Гіпокаліємія	Часто
	Гіпоглікемія	Часто
	Гіпонатріємія	Нечасто
Психічні розлади	Галюцинації**	Рідко
	Порушення сну	Рідко
	Параноя	Дуже рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Непритомність (синкопе)	Часто
	Постуральне запаморочення	Нечасто
	Vs Міоклонія	Невідомо
З боку органів слуху та рівноваги	Вертиго	Часто
З боку судин	Гіпотензія*	Дуже часто
	Ортостатична гіпотензія	Часто
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	Часто
	Нудота	Часто
	Гастрит	Часто
	Ангіоневротичний набряк кишечнику	Дуже рідко
З боку шкіри і підшкірних тканин	Свербіж	Нечасто
	Висип	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк*	Нечасто
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Порушення функції нирок*	Дуже часто
	Ниркова недостатність (в тому числі гостра ниркова недостатність)	Часто
Загальні розлади	Стомлюваність	Часто
	Астенія	Часто

* Див. нижче «Опис окремих небажаних явищ».

** Включаючи слухові та зорові галюцинації

Опис окремих небажаних явищ

Ангіоневротичний набряк

Повідомлялося, що у пацієнтів, які приймали Юперіо, розвивався ангіоневротичний набряк. У дослідженні PARADIGM-HF ангіоневротичний набряк розвинувся у 0,5 % пацієнтів, які отримували Юперіо, в порівнянні з 0,2 % пацієнтів, які отримували еналаприл. Більш висока частота розвитку ангіоневротичного набряку спостерігалась у пацієнтів негроїдної раси, які отримували Юперіо (2,4 %) та еналаприл (0,5 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіперкаліємія і сироватковий калій

Під час дослідження PARADIGM-HF гіперкаліємія і концентрації сироваткового калію > 5,4 ммоль/л спостерігались у 11,6 % та 19,7 % пацієнтів, які отримували Юперіо, і 14,0 % і

21,1 % пацієнтів, які отримували еналаприл, відповідно.

Артеріальний тиск

Під час дослідження PARADIGM-HF гіпотензія і клінічно значимий низький систолічний тиск крові (< 90 мм рт. ст. і зниження від вихідних показників на > 20 мм рт. ст.) були відзначені у 17,6 % та 4,76 % пацієнтів, які отримували Юперіо, і у 11,9 % та 2,67 % пацієнтів, які отримували еналаприл, відповідно.

Порушення функції нирок

Під час PARADIGM-HF порушення функції нирок розвивалось у 10,1 % пацієнтів, які отримували Юперіо, і у 11,5 % пацієнтів, які отримували еналаприл.

Діти

Безпеку сакубітрилу/валсартану у порівнянні з еналаприлом оцінювали під час рандомізованого активно контрольованого 52-тижневого дослідження PANORAMA-HF за участю 375 педіатричних пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) віком від 1 місяця до < 18 років. 215 пацієнтів, які були включені в довготривале відкрите розширене дослідження (PANORAMA-HF OLE), отримували лікування в середньому 2,5 року, максимум 4,5 року. Профіль безпеки, який спостерігався в обох дослідженнях, був подібним до профілю у дорослих пацієнтів. Дані щодо безпеки застосування пацієнтам віком від 1 місяця до < 1 року обмежені. Доступні обмежені дані щодо безпеки застосування педіатричним пацієнтам із помірним порушенням функції печінки або помірним чи тяжким порушенням функції нирок.

Повідомлення про передбачувані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 36 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

1) Новартіс Фарма С.п.А./Novartis Farma S.p.A.

2) Лек Фармасьютикалс д.д./Lek Pharmaceuticals d.d.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

1) вул. Провінчіалє Скіто 131, 80058 м. Торре Аннунциата (провінції Неаполь), Італія/

Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy.

2) Трімліні 2Д, Лендава/лендва, 9220, Словенія/ Trimlini 2d, Lendava/lendva, 9220, Slovenia.