|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
| **Код продукта:** | DT-VASA (C09979) |
| **МНН:** | Валсартан+сакубитрил |
| **Торговое название** | ВАЛСАРТАН+САКУБИТРИЛ |
| **Лекарственная форма:** | Таблетки, покрытые пленочной оболочкой |
| **Показание:** | Хроническая сердечная недостаточность с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности;  Эссенциальная артериальная гипертензия |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CC09979131 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 22 ноября 2022 г. |
| **Дата окончания сбора информации:** | 10 ноября 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо. |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо. |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Никольская Мария Викторовна**  Руководитель отдела медицинской документации ДДКР Медицинской дирекции АО «Р-Фарм»  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, 111, к1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.nikolskaya@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc119449602)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc119449603)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc119449604)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc119449605)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc119449606)

[1. ВВЕДЕНИЕ 13](#_Toc119449607)

[1.1. Химическое название 13](#_Toc119449608)

[1.2. Международное непатентованное название 13](#_Toc119449609)

[1.3. Торговое название 13](#_Toc119449610)

[1.4. Активные ингредиенты 13](#_Toc119449611)

[1.5. Фармакологическая группа 13](#_Toc119449612)

[1.6. Код по АТХ 13](#_Toc119449613)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 13](#_Toc119449614)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 13](#_Toc119449615)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 15](#_Toc119449616)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc119449617)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 19](#_Toc119449618)

[Список литературы 19](#_Toc119449619)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 22](#_Toc119449620)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 22](#_Toc119449621)

[2.1.1. Химическая формула 22](#_Toc119449622)

[2.1.2. Структурная формула 22](#_Toc119449623)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 23](#_Toc119449624)

[2.2. Лекарственная форма 24](#_Toc119449625)

[2.2.1. Название лекарственной формы 24](#_Toc119449626)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 24](#_Toc119449627)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 24](#_Toc119449628)

[2.2.4 Форма выпуска 29](#_Toc119449629)

[2.3 Правила хранения и обращения 30](#_Toc119449630)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 30](#_Toc119449631)

[2.3.2. Срок годности 30](#_Toc119449632)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 30](#_Toc119449633)

[Список литературы 30](#_Toc119449634)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 30](#_Toc119449635)

[Введение и резюме 30](#_Toc119449636)

[3.1 Доклиническая фармакология 32](#_Toc119449637)

[3.1.1. Механизм действия 32](#_Toc119449638)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 32](#_Toc119449639)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 32](#_Toc119449640)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 33](#_Toc119449641)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 34](#_Toc119449642)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 35](#_Toc119449643)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 36](#_Toc119449644)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 36](#_Toc119449645)

[3.2.1. Всасывание 36](#_Toc119449646)

[3.2.2. Распределение 37](#_Toc119449647)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 37](#_Toc119449648)

[3.2.4. Метаболизм 38](#_Toc119449649)

[3.2.5. Выведение 38](#_Toc119449650)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 39](#_Toc119449651)

[3.3. Токсикологические исследования 39](#_Toc119449652)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 39](#_Toc119449653)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 39](#_Toc119449654)

[3.3.3. Генотоксичность 42](#_Toc119449655)

[3.3.4. Канцерогенность 42](#_Toc119449656)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 42](#_Toc119449657)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 42](#_Toc119449658)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 42](#_Toc119449659)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 43](#_Toc119449660)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 43](#_Toc119449661)

[3.3.6. Местная переносимость 43](#_Toc119449662)

[3.3.7. Токсикокинетика 44](#_Toc119449663)

[3.3.8. Прочие исследования 47](#_Toc119449664)

[3.3.8.1. Фототоксичность 47](#_Toc119449665)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 47](#_Toc119449666)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 47](#_Toc119449667)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 47](#_Toc119449668)

[Список литературы 47](#_Toc119449669)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 48](#_Toc119449670)

[Введение и резюме 48](#_Toc119449671)

[4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека 57](#_Toc119449672)

[4.1.1. Фармакокинетика 57](#_Toc119449673)

[4.1.2. Фармакодинамика у человека 63](#_Toc119449674)

[4.2. Безопасность и эффективность 68](#_Toc119449675)

[4.2.1. Клиническая эффективность 68](#_Toc119449676)

[4.2.1.1. Хроническая сердечная недостаточность 69](#_Toc119449677)

[4.2.1.2. Эссенциальная артериальная гипертензия 73](#_Toc119449678)

[4.2.2. Клиническая безопасность 73](#_Toc119449679)

[4.2.2.1. Хроническая сердечная недостаточность 74](#_Toc119449680)

[4.2.2.2. Эссенциальная артериальная гипертензия 75](#_Toc119449681)

[Список литературы 75](#_Toc119449682)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 76](#_Toc119449683)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 76](#_Toc119449684)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 77](#_Toc119449685)

[5.3. Инструкции для исследователя 83](#_Toc119449686)

[5.3.1. Показания к применению 83](#_Toc119449687)

[5.3.2. Противопоказания 83](#_Toc119449688)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 84](#_Toc119449689)

[5.3.4. Способ применения и дозы 84](#_Toc119449690)

[5.3.5. Побочное действие 86](#_Toc119449691)

[5.3.6. Передозировка 87](#_Toc119449692)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 87](#_Toc119449693)

[5.3.8. Особые указания 89](#_Toc119449694)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 91](#_Toc119449695)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 91](#_Toc119449697)

[ПРИЛОЖЕНИЯ 93](#_Toc119449698)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 22 ноября 2022 г. Брошюры исследователя по препарату **DT-VASA (МНН: валсартан+сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой**, 50 мг (25,7 мг/24,3 мг), 100 мг (51,4мг/48,6 мг), 200 мг (102,8 мг/97,2 мг) (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: АО «Р-Фарм», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Юперио® (МНН: валсартан+сакубитрил), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг/24,3 мг), 100 мг (51,4мг/48,6 мг), 200 мг (102,8 мг/97,2 мг) (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария; производитель: ООО «Новартис Нева», Россия / Новартис Сингапур Фармасьютикал Мэньюфекчуринг Пте. Лтд, Сингапур / Новартис Фарма С.п.А., Итали).

**Заявляемые показания:**

* Хроническая сердечная недостаточность с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Максимальное снижение риска наблюдается у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ниже нормы.
* Эссенциальная артериальная гипертензия.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  Филон Ольга Владимировна  Директор Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| ACE | Angiotensin-converting enzyme, ангиотензинпревращающий фермент |
| ANP | Atrial natriuretic peptide, предсердный натрийуретический пептид |
| APN | Aminopeptidase N, аминопептидаза N |
| APP | Amyloid beta precursor protein, прекусор бета-амилоиды |
| ARNI | Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, ингибитор рецепторов ангиотензина и неприлизина |
| AT1 | Angiotensin 1, ангиотензин II типа 1 |
| AUC | Area Under the Curve, площадь под кривой, суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC0-t | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| BNP | B-type natriuretic peptide, B-тип натрийуретический пептид |
| CD (SD) BR | лабораторные крысы Спрег-Доули |
| CES | Carboxylesterase, карбоксилэстераза |
| Cmax | Максимальная концентрация препарата в плазме крови |
| CNP | C-type natriuretic peptide, С-тип натрийуретический пептид |
| CV | Сoefficient of variation, коэффициент вариации |
| DSS | Dahl salt-sensitive rat, перегруженные солью крысы |
| ECE | Endothelin converting enzyme, эндотелин-превращающий фермент |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| GCP | Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика |
| GLP | Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика |
| Hb | Гемоглобин |
| HBV | Hepatitis B virus, вирус гепатита В |
| HСV | Hepatitis С virus, вирус гепатита С (ВГС) |
| ICH | The International Council for Harmonization, Международный совет по гармонизации |
| IDE | Insulin degrading enzyme, инсулино-деградирующий фермент |
| LBQ657 | Sacubitriliat, активный метаболит сакубрила |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography with tandem mass spectrometry, жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией |
| LLOQ | Lower limit of quantitation, нижний предел количественного определения |
| MSDS | Material Safety Data Sheet, паспорт безопасности |
| NEP | Неприлизин |
| NOAEL | No observed adverse effect level, максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов |
| NPR | Natriuretic peptide receptor, натрийуретический рецептор |
| T1/2 | Период полувыведения |
| Tmax | Время достижения максимальной концентрации/активности |
| Vdβ | кажущийся объем распределения |
| α | Граничная величина ошибки первого рода (уровень значимости) |
| β | Граничная величина ошибки второго рода |
| АГ | Артериальная Гипертения |
| АД | Артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| АМР | Антагонист минералокортикоидного рецептора |
| БАК | Биохимический анализ крови |
| БРА | Блокатор рецептора ангиотензина |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия |
| ГГТ | Гамма-глутамилтранспептидаза |
| ДБЛС | Департамент безопасности лекарственных средств |
| ДПП-4 | Дипептидилпептидаза-4 |
| ЖКТ | Желудочно-кишечный тракт |
| иАПФ | Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента |
| ИМП | Инструкция по медицинскому применению |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| иНГЛТ-2 | Ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа |
| КАК | Клинический анализ крови |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ЛC | Лекарственное средство |
| Минздрав России | Министерство здравоохранения Российской Федерации |
| МНН | Международное непатентованное название |
| НЛР | Нежелательные лекарственные реакции |
| НПКО | Нижний предел количественного определения |
| НУП | Натрийуретический пептид |
| НЭК | Независимый этический комитет |
| НЯ/СНЯ | Нежелательное/серьезное нежелательное явление |
| ОАК | Общий анализ крови |
| ОАМ | Общий анализ мочи |
| ООО | Общество с ограниченной ответственностью |
| ОР | Отношение рисков |
| РААС | Ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| РКИ | Рандомизированные клинические исследования |
| РФ | Российская Федерация |
| срсСАД | Снижение среднего систолического артериального давления |
| САС | Симпатоадреналовая система |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| СН | Сердечная недостаточность |
| СНсСФВ | Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса |
| СО | Стандартное отклонение |
| СОП | Стандартные операционные процедуры |
| СОЭ | Скорость оседания эритроцитов |
| США | Соединенные Штаты Америки |
| ТСКР | Тест сравнительной кинетики растворения |
| ФВЛЖ | Фракция выброса левого желудочка |
| ФД | Фармакодинамика |
| ФК | Фармакокинетика |
| ХСН | Хроническая сердечная недостаточность |
| ХСНнФВ | Хроническая сердечная недостаточность со снижением фракции выброса левого желудочка |
| цГМФ | Циклический гуанозинмонофосфат |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| ЭКГ | Электрокардиография |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 22 ноября 2022 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой сложный клинический синдром, который возникает в результате структурного или функционального нарушения наполнения желудочков или желудочкового выброса. Это серьезная проблема общественного здравоохранения, связанная с высоким уровнем смертности, частыми госпитализациями и низким качеством жизни. СН – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастанием симптомов, которые приводят к повторным госпитализациям и значительно повышенному риску преждевременной смерти. В общей сложности в США у 1,0 миллиона пациентов ежегодно проводят госпитализации по поводу СН, а в Европе примерно 5 % всех острых госпитализаций связаны с СН. Примерно 40 % госпитализированных пациентов с СН либо умирают, либо повторно поступают в стационар в течение 1 года, и почти 50 % пациентов с СН умирают в течение 4 лет после постановки диагноза. Общая 5-летняя выживаемость при СН такая же низкая или хуже, чем при прогрессирующем злокачественном новообразовании или инсульте.

Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) – хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является повышение артериального давления (АД), не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (симптоматической артериальной гипертензии). Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%. Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний.

Валсартан + сакубитрил– пероральный комбинированный препарат, относящийся к группе ингибиторов рецепторов ангиотензина, неприлизина (ARNI). Препарат представляет собой солевой комплекс, содержащий сакубитрил и валсартан. После перорального применения он распадается на валсартан, блокирующий рецептор ангиотензина II 1-го типа (АТ1), и пролекарство – сакубитрил, которое затем метаболизируется до ингибитора неприлизина (NEP). Результирующее повышение активности натрийуретического пептида (НП) за счет ингибирования NEP и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством блокады рецептора АТ1 оказывает взаимодополняющее действие на сердечно-сосудистую систему и почки, благоприятное для пациентов с СН. В России валсартан + сакубитрил зарегистрирован и применяется в клинической практике с 2016 года.

Для изучения валсартана/сакубитрила было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства валсартана+сакубитрила.

Клиническая разработка валсартана+сакубитрила включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, исследования безопасности и фармакокинетики у пациентов с сердечной недостаточностью, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), исследования II фазы для подбора дозы препарата, а так же ключевые исследования III фазы: PARADIGM-HF у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и два исследования (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у пациентов с эссенциальной гипертензией, на основании которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения валсартана+сакубитрила.

Комплекс валсартан+сакубитрил после перорального применения распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил, который затем метаболизируется до активного метаболита (LBQ657, сакубитрилат). Cmax достигается через 1 час, 0,5 часа и 2 часа, соответственно. Прием комплекса сакубитрила и валсартана одновременно с приемом пищи не оказывал клинически значимого влияния на показатели системного воздействия сакубитрила, сакубитрилата и валсартана. Абсолютная биодоступность сакубитрила и валсартана после приема внутрь составляет ≥60% и 23%, соответственно. 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. 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. 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 (T1/2), составляющими приблизительно 1,43 ч, 11,48 ч и 9,90 ч соответственно.

В регистрационных исследованиях комплекса валсартан+сакубитрил приняло участие в общей сложности 15843 пациента. Из них хотя бы одну дозу валсартана+сакубитрила приняли 8352 пациента, из них 4209 пациентов получали терапию по поводу хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, 2419 пациентов - по поводу хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и 1724 по поводу эссенциальной артериальной гипертензии. В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составляло 4,7% (3,1% для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8% для первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20% (отношение рисков (ОР) 0,80, p=0,0000002). В исследовании PARAGON-HF валсартан + сакубитрилснижал частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу валсартана/сакубитрила, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Антигипертензивный эффект комплекса валсартан+сакубитрил был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306, в сравнении с олмесартаном. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок - 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД].

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности. Наиболее частыми НЯ были: артериальная гипертензия, гиперкалиемия, кашель, головокружение, нарушение функции почек.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): гиперкалиемия, гипотония, нарушение функции почек. Частыми реакциями (частота ≥1/100, но < 1/10): анемия, гипокалиемия, гипогликемия, головокружение, головная боль, обморок, вестибулярное головокружение, ортостатическая гипотензия, кашель, диаррея, тошнота, гастрит, острая почечная недостаточность, усталость, астения.

DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) - воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату валсартана+сакубитрила Юперио® (владелец РУ - Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-VASA были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Юперио® (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг (в трех модельных средах с рН 1,2; 4,5, 6,8 (среда по НД)). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-VASA, таблетки, эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Юперио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата валсартана+сакубитрила позволит снизить цену современной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией, а также снизить цену терапии эссенциальной гипертензии, и повысить их доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

(S)-N-(1-карбокси-2-метилпроп-1-ил)-N-пентаноил-N-[2-(1Н-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил-метил]амин

+

4-{[(2S,4R)-1-(4-Бифенилил)-5-этокси-4-метил-5-оксо-2-пентанил]амино}-4-оксобутановая кислота

## 1.2. Международное непатентованное название

Валсартан+сакубитрил

## 1.3. Торговое название

Торговое название – ВАЛСАРТАН+САКУБИТРИЛ.

Внутреннее название – DT-VASA.

Код продукта – C09979.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – валсартан+сакубитрил.

## 1.5. Фармакологическая группа

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими препаратами. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с прочими препаратами

## 1.6. Код по АТХ

C09DX04

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### Общие сведения о заболевании

**Хроническая сердечная недостаточность**

Сердечная недостаточность – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся такими жалобами как одышка, слабость, ощущение сердцебиения, повышенная утомляемость и, при прогрессировании, задержкой жидкости в организме [4].

СН – это прогрессирующее заболевание, характеризующееся нарастанием симптомов, которые приводят к повторным госпитализациям и значительно повышенному риску преждевременной смерти. В общей сложности в США у 1,0 миллиона пациентов ежегодно проводят госпитализации по поводу СН [1], а в Европе примерно 5 % всех острых госпитализаций связаны с СН [2]*.* Примерно 40 % госпитализированных пациентов с СН либо умирают, либо повторно поступают в стационар в течение 1 года, и почти 50 % пациентов с СН умирают в течение 4 лет после постановки диагноза [3]*.* По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составило 7%, в том числе клинически выраженная – 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [5].

У пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) изменения, происходящие в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе после миокардиального повреждения приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменению геометрии и нарушению контрактильности. С течением времени эти изменения прогрессируют, к чему приводят, как предполагается, два патофизиологических процесса: новые кардиоваскулярные события и системный ответ на снижение систолической функции левого желудочка. Ключевое значение в системном ответе имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Эти нейрогуморальные факторы не только вызывают периферическую вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости (и как следствие гемодинамическую нагрузку на ЛЖ), но и оказывают прямое токсическое действие на миокард, стимулируя фиброз и апоптоз, что приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его функционирования. Кроме того, активация нейрогуморальных систем оказывает неблагоприятное влияние на другие органы и системы, формируя патофизиологический «порочный» круг [6].

До 1990-х годов 60-70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСТ I-IV ФК составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН – 12% [7].

**Эссенциальная артериальная гипертензия**

Эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) – хронически протекающее ззаболевание, основным проявлением которого является повышение АД, не связанное с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм артериальной гипертензии (симптоматическая АГ) [27]. Этиология артериальной гипертензии остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД. К таким факторам относят возраст, избыточную массу тела, наследственную предрасположенность, избыточное потребление натрия, злоупотребление алкоголем, гиподинамию [32].

Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии являются: активация симпатоадреналовой системы (САС); активация РААС; нарушение мембранного транспорта катионов Na+, Ca2+, K+); увеличение реабсорбции натрия в почках; дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций и снижением выработки депрессорных соединений; нарушение микроциркуляции; нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД; повышение жесткости крупных сосудов [33].

Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения составляет 30 - 45%. В российской популяции среди мужчин в возрасте 25 - 65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность артериальной гипертензии около 40%. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [27]. Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается постарением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность артериальной гипертензии будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов с артериальной гипертензией увеличится на 15— 20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [34].

### Существующие варианты терапии

**Хроническая сердечная недостаточность**

Основой лечения ХСН со снижением фракции выброса ЛЖ (ХСНнФВ) является лекарственная терапия, в задачи которой входят:

* Снижение смертности
* Снижение количества госпитализаций
* Устранение симптомов ХСН
* Улучшение качества жизни

Главным критерием эффективности терапии является снижение числа госпитализаций, что, как правило, сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентрации натрийурических пептидов [4].

В терапии ХСНнФВ всем пациентам рекомендованы следующие группы препаратов:

* Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)
* Бета-адреноблокаторы
* Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (альдостерона) (АМР)
* Ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина
* Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [8]

Основным принципом лекарственной терапии ХСНнФВ является модуляция активности РААС и симпатической нервной системы с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, или антагонистов рецепторов ангиотензина и неприлизина, бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Триада (иАПФ/ARNI, бета-блокаторы и АМР) рекомендованы всем пациентам с ХСНнФВ, если нет противопоказаний к их применению или индивидуальной непереносимости [9].

иАПФ – первый класс препаратов, доказавший свою эффективность в снижении смертности пациентов с ХСНнФВ. иАПФ снижали смертность на 10-20 % по сравнению с плацебо в нескольких знаковых клинических испытаниях (The CONSENSUS Trial Study Group 1987, The SOLVD Investigators 1991) [10]. Доказательства снижения смертности при лечении блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) при СН противоречивы и считаются менее надежными [11]. Как следствие, все основные международные рекомендации по лечению СН рекомендуют иАПФ в качестве фармакотерапии первой линии для всех пациентов с СНсСФВ, если у них нет непереносимости иАПФ, а БРА рекомендованы в качестве альтернативы для пациентов с непереносимостью иАПФ.

В ряде исследований показано, что добавление бета-блокаторов к терапии иАПФ снижают смертность у больных ХСНнФВ [12,13]. Добавление к схеме терапии антагонистов минералокортикоидных рецепторов так же приводит к снижению смертности и риска госпитализации в данной группе больных [14].

Ингибиторы рецепторов ангиотензина и неприлизина (ARNI) в настоящее время рекомендованы к применению у пациентов в качестве замены иАПФ, если у них сохраняются симптомы заболевания на фоне терапии основной триадой препаратов (иАПФ, бета-блокаторы, АМР), так как они показали преимущество в сравнении с эналаприлом в снижении риска госпитализации и смерти по любой причине [14]. Однако, по данным двух исследований, где ARNI применяли в качестве терапии у госпитализированных пациентов, некоторые из которых ранее не получали иАПФ, начало терапии с данной группы препаратов снижало количество смертей от сердечно-сосудистых заболеваний и количество последующих госпитализаций, связанных с СН на 42% в сравнении с эналаприлом [15,16]. Таким образом ARNI могут быть рассмотрены в качестве терапии первой линии вместо иАПФ.

В исследованиях DAPA-HF (дапаглифлозин) и EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин) показано, что добавление ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) к стандартной терапии ХСНнФВ снижает риск смерти от любой причины на 13%, смерть от сердечно-сосудистого заболевания на 14%. Кроме того, диуретический/натрийуретический эффект иНГЛТ-2 может снизить застой крови и, соответственно, потребность в петлевых диуретиках [17].

К препаратам, которые могут применятся в дополнение к основной терапии у некоторых пациентов относятся петлевые диуретики, ингибиторы If-каналов, сердечные гликозиды, омега-3 триглицериды, периферические вазодилататоры [4,8].

**Эссенциальная артериальная гипертензия**

Основной задачей терапии АГ является снижение АД до значений <140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимость – до целевого уровня 130/80 мм рт. ст., или ниже, в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [35]. Терапия артериальной гипертензии включает себя немедикаментозное медикаментозное лечение.

**Немедикаментозные методы лечения артериальной гипертензии.**

К немедикаментозным методам лечения относят: ограничение употребления соли до <5 гр. сутки, ограничение употребления алкоголя, увеличение употребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), молочных продуктов низкой жирности, уменьшение употребления мяса. Всем пациентам с артериальной гипертензией рекомендуется контролировать массу тела (индекс массы тела (ИМТ) ≤30 кг/м2)], заниматься регулярными аэробными физическими упражнениями. Кроме того, в связи с доказанным негативным эффектом курения на уровень смертности, рекомендуется прекращение курения. Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД, уменьшают потребность в антигипертензивных препаратах и повышают их эффективность, позволяют осуществлять коррекцию факторов риска, проводить первичную профилактику АГ у пациентов с высоким нормальным АД и имеющих факторы риска [26].

**Медикаментозные методы лечения артериальной гипертензии.**

Основой *медикаментозной* антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий являются 5 классов антигипертензивных препаратов:

* Ингибиторы АПФ
* Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
* Бета-адреноблокаторы
* Блокаторы кальциевых каналов
* Диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид, и тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид)

Всем пациентам с АГ (Кроме пациентов низкого риска с АД <150/90мм рт. ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении), в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокаторы РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов или диуретик. Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов И тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации. Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона [26].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Валсартан+сакубитрил – пероральный препарат, первый в своем классе ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (нейтральная эндопептидаза 24.11; NEP) (ARNI), предназначенный для лечения СН у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). После перорального применения валсартан+сакубитрил распадается на валсартан, блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и пролекарство – сакубитрил, которое затем метаболизируется до активного метаболита – сакубитрилата, ингибитора неприлизина.

В крупных исследованиях было показано, что применение эналаприла у пациентов с ХСН способствует снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%, а дополнительное использование бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к иАПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30-35% и на 22-30%, соответственно [10, 12-14]. В то же время, несмотря на достижения терапии ХСН, смертность от данного заболевания остается высокой, в связи с чем продолжались поиски новых путей лечения ХСН, и в качестве одного из вариантов, проводили исследования дальнейшего развития нейрогуморальной регуляции и воздействие на другие регуляторные системы организма, в частности – систему натрийуретических пептидов (НУП).

НУП, в частности предсердный натрийуретический пептид (ANP), B-тип натрийуретического пептида (BNP) и С-тип натрийуретического пептида (CNP), играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, способствуя ряду физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию, препятствуя действию РААС и СНС [18]. НУП являются полезными биомаркерами в диагностике СН, и их использование в диагностике и оценке прогноза хорошо установлено, особенно у пациентов с ХНСнФВ [8]. Попытки воздействия на систему НУП с помощью выведения экзогенного натрийуретического пептида (рекомбинантный человеческий BNP) не привели к значимому улучшению прогноза, кроме того, необходимость парентерального введения препарата усложняет его применение в амбулаторных условиях. Альтернативная стратегия модуляции системы НУП – воздействие на неприлизин – мембран-связанную эндопептидазу, участвующую в разрушении ANP, BNP и CNP [19]. Помимо НУП, неприлизин участвует в метаболизме ангиотензина II, поэтому применение ингибиторов неприлизина, наряду с благотворным воздействием на систему НУП, может одновременно приводить к увеличению концентрации ангиотензина II, что будет нивелировать потенциальный положительный эффект [20]. Понимание механизмов, следующих за подавлением активности неприлизина продиктовало необходимость создания комбинированных препаратов, действующих как на НУП, так и на РААС.

Первым таким препаратом был омапатрилат, сочетающий в себе ингибиторы неприлизина и АПФ [24]. В исследовании OVERTURE было показано, что омапатрилат снижает риск смерти и госпитализаций при ХСН II-IV ФК (NYHA) по сравнению с эналаприлом, но менее активен в достижении первичной комбинированной конечной точки [21]. Кроме того, за счет одновременного ингибирования неприлизина, АПФ и аминопептидазы P, участвующих в распаде брадикинина, применение омапатрилата сопровождалось большей частотой развития ангионевротического отека [22]. Для снижения риска ангионевротического отека был разработан комбинированный препарат, состоящий из ингибитора неприлизина – сакубитрила и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина [18].

Возможности применения препарата сакубитрила/валсартана у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были изучены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortailty and morbidity in Heart Failure trial) [18]. Исходно в него были включены 8 442 амбулаторных пациентов в возрасте 18 лет и старше с сердечной недостаточностью II–IV ФК по классификации NYHA, с ФВ ЛЖ ≤ 40% (согласно поправкам к протоколу в ходе исследования критерий включения по ФВ ЛЖ был изменен на 35% и менее), с уровнем BNP не менее 150 пг/мл (или NT-proBNP не менее 600 пг/мл), но при госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение предшествовавшего года BNP должен был быть не менее 100 пг/мл (или NT-proBNP не менее 400 пг/мл). Критериями исключения были гипотония (систолическое артериальное давление на момент скрининга <100 мм рт. ст.), гиперкалиемия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м2, а также анамнестические данные о непереносимости ингибиторов АПФ или БРА [14, 23].

Исследование было досрочно завершено в связи с достоверным преимуществом сакубитрила+валсартана над эналаприлом. Медиана наблюдения составила 27 мес. Исследуемый препарат превосходил эналаприл по комбинированному показателю – снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 20% и на 16% эффективнее снижал общую смертность [14, 23]. К дополнительным доказательствам клинической пользы сакубитрила+валсартана следует отнести уменьшение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов [23].

В группе пациентов, принимавших сакубитрил+валсартан, по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл, реже отмечалась отмена исследуемого препарата вследствие неблагоприятного события (10,7% против 12,3%, p = 0,03). В то же время в группе исследуемого препарата отмечена недостоверная тенденция к более частому возникновению ангионевротического отека (0,5% против 0,2%, p = 0,13) [23].

Кроме того, у пациентов, получавших сакубитрил+валсартан, наблюдались более высокие показатели симптомной гипотензии по сравнению с эналаприлом (14,0% против 9,2%; р <0,001) [24]. Однако не было выявлено различий между группами сакубитрил/валсартан и эналаприл при постоянном прекращении приема исследуемых препаратов из-за гипотензии (0,9% против 0,7%; р = 0,38). Частота развития почечной недостаточности (определяемой как сывороточный креатинин ≥2,5 мг/дл) и гиперкалиемии во время наблюдения была ниже у пациентов, получавших сакубитрил+валсартан, по сравнению с эналаприлом [25].

В исследовании PARAGON-HF валсартан+сакубитрил снижал частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном у пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу исследуемого препарата на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]) [29]. Антигипертензивный эффект комплекса валсартан+сакубитрил был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306, в сравнении с олмесартаном. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления в положении «сидя» (срсСАД) при применении обоих дозировок - 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД [30, 31].

DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) – воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату валсартана+сакубитрила Юперио (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные различия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-VASA в сравнении с референтным препаратом Юперио®, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг валсартана + 24,3 мг сакубитрила) (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Юперио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг валсартана + 24,3 мг сакубитрила) (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата валсартана+сакубитрила позволит снизить цену современной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, а также снизить цену терапии эссенциальной гипертензии, и повысить их доступность.

## Ожидаемые показания к применению

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

## Список литературы

1. Askoxylakis, V., Thieke, C., Pleger, S.T. et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review. BMC Cancer 10, 105 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-105>
2. Braunschweig F., Cowie M.R., Auricchio A. What are the costs of herta failure? EP Europace, Volume 13, Issue suppl. 2, May 2011, Pages II13 II17, https://doi.org/10.1093/europace/eur081
3. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008) ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal, 29, 2388-2442. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn309>
4. Хроническая сердечная недостаточнсть. Рекомендации Российского Кардиологического общества. 2020
5. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В., и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2006;7 (1): 112-115
6. McMurray J. Clinical practice. Systolic heart failure. N. Engl. J Med. 2010; 362 (3):228-238
7. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-ти летнего наблюдения). Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Москва 2001.
8. T.A. McDonagh et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599-3726
9. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, Spinar J, Muller C, Harjola VP, Lassus J, Miro O, Maggioni AP, AlHabib KF, Choi DJ, Park JJ, Zhang Y, Zhang J, Januzzi JL, Jr., Kajimoto K, Cohen-Solal A, Mebazaa A, Network G. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail 2018;20:345354.
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:14501456.
11. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:16671675
12. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:20012007.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, PooleWilson PA, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215225.
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:9931004
15. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, Rocha R, Braunwald E, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2019;380: 539548.
16. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, Fonseca C, Goncalvesova E, Cavusoglu Y, Fernandez A, Chaaban S, Bohmer E, Pouleur AC, Mueller C, Tribouilloy C, Lonn E, Buraiki ALJ, Gniot J, Mozheiko M, Lelonek M, Noe` A, Schwende H, Bao W, Butylin D, Pascual-Figal D, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail 2019;21:9981007
17. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPERORReduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819829.
18. McMurray J.J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. Eur J Heart Fail. 2015;17(3):242–247. doi: 10.1002/ejhf.250.
19. Bayes-Genis A., Barallat J., Richards A.M. A test in context: neprilysin: func- tion, inhibition, and biomarker. J Am Coll Cardiol. 2016;68(6):639–653. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060.
20. Rubattu S., Triposkiadis F. Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. Heart Fail Rev. 2017;22:279–288. doi: 10.1007/s10741-017-9605-8.
21. Yandrapalli S., Aronow W.S., Mondal P., Chabbott D.R. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan. Arch Med Sci. 2017;13(5):1207–1216. doi: 10.5114/aoms.2017.68813.
22. von Lueder T.G., Atar D., Krum H. Current role of neprilysin inhibitors in hypertension and heart failure. Pharmacol Ther. 2014;144(1):41–49. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.002.
23. Packer M., McMurray J.J., Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rizkala A.R. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation. 2015;131(1):54–61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
24. Böhm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P. et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2017;38(15):1132–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
25. Ambrosy A.P., Mentz R.J., Fiuzat M., Cleland J.G.F., Greene S.J., O’Connor C.M. et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions. Eur Heart J Fail. 2018;20(6):963–972. doi: 10.1002/ejhf.1159.
26. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Российского Кардиологического Общества. 2020.
27. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014.
28. Williams B., Mancia G., Spiering W. Et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. JHypertens 2018;36(10):1953-2041
29. John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
    for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med.2014 Sep 11;371(11):993-1004.
30. Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension  (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01785472>)
31. Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01599104>)
32. Rapsomaniki E et al. Blood pressure and incidence of twelwe cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. The Lancet 383.9932 (2014): 189-1911
33. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954
34. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-223
35. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957-967.
36. S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. n engl j med 381;17 October 24, 2019.

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

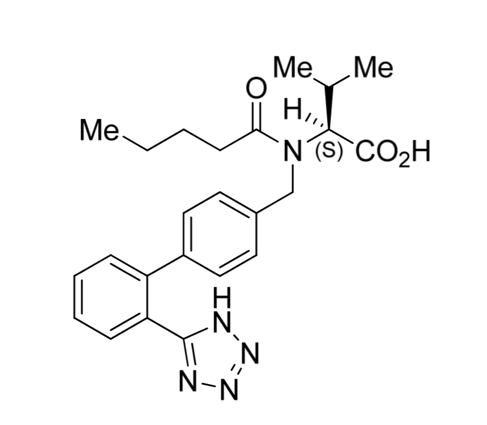
Валсартан – C24H29N5O3

Сакубитрил – C24H29NO6

Комплекс валсартан+сакубитрил – C288H330N36O48N18 · 15H2O

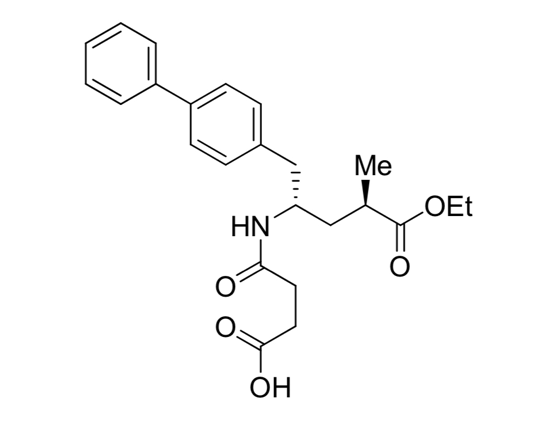
### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула Валсартана.

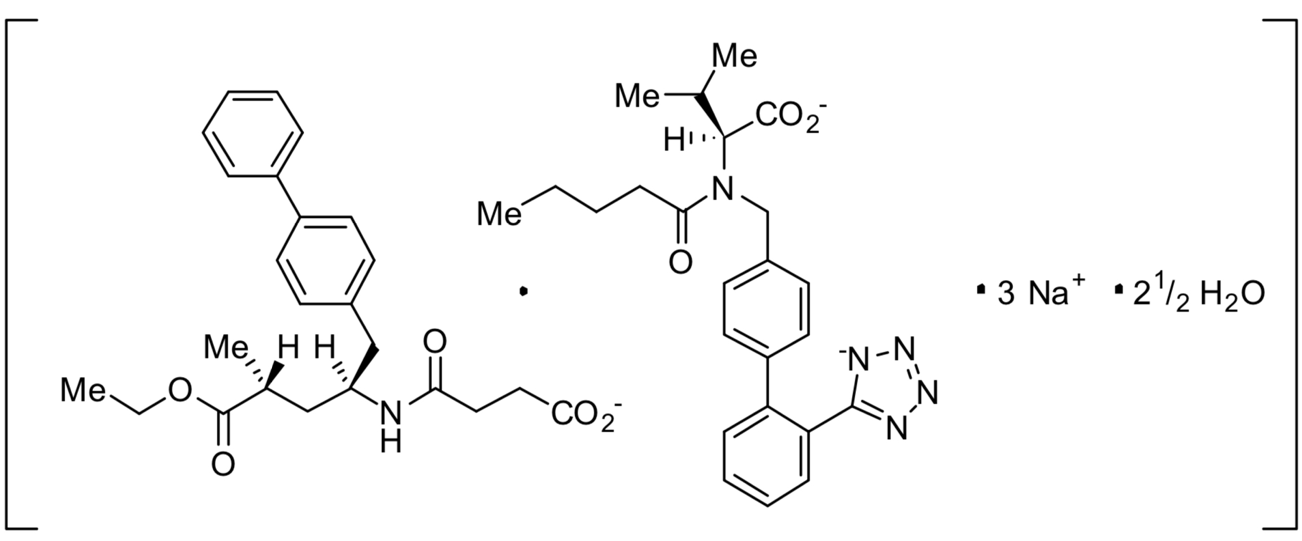


**Молекулярная масса:** 435,52 г/моль

**Рисунок 2-2.** Структурная формула Сакубитрила



**Молекулярная масса:** 411,49 г/моль

**Рисунок 2-3.** Структурная формула комплекса валсартан+сакубитрил гидрокарбонат

**Молекулярная масса:** 5748,0 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Валсартан представляет собой порошок от белого до практически белого цвета, практически без запаха. Растворим в этаноле, метаноле и мало растворим в воде.

Свойства сакубитрила как отдельного препарата– не изучены.

Комплекс натриевой соли валсартан + сакубитрил представляет собой порошок от белого до почти белого цвета с температурой плавления около 136°C. Комплекс валсартан + сакубитрил хорошо растворим в воде, рН 8,2. pKas для сакубитрила составляет 4,6, для валсартана 3,9 для карбоксильной группы и 4,7 для группы тетразол-NH), коэффициент распределения составляют для сакубитрила log D = 1,29 (н-октанол/фосфатный буфер, pH 6,8) и для валсартана log D = -1,49 (н-октанол/фосфатный буфер, рН 7,4).

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат DT-VASA планируется выпускать в дозировке 50 мг (содержащей 25,7 мг валсартана + 24,3 мг сакубитрила).

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе – ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав готовой лекарственной формы препарата DT-VASA во дозировке 50 мг.

| **Компонент** | **Для дозировки** |
| --- | --- |
| **50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)** |
| *Действующее вещество:* | |
| Валсартан динатрия  В пересчете на валсартан | 28,30 мг  25,70 мг |
| Сакубитрил натрия  В пересчете на сакубитрил | 25,60 мг  24,30 мг |
| *Вспомогательные вещества, входящие в состав таблетки:* | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 102 | 185,35 мг |
| Кремния диоксид | 2,75 мг |
| Кросповидон | 27,50 мг |
| Магния стеарат | 5,50 мг |
| **Масса ядра таблетки** | **275,00 мг** |
| *Пленочная оболочка:* | |
| Готовое пленочное покрытие [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, краситель железа оксид красный – 16,15 %, тальк – 14,8 %, титана диоксид – 8,85 %] | 11,00 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой:** | **286,00 мг** |
| **Примечание:**  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | |

Препарат DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату валсартана+сакубитрила Юперио® (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные различия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ.

В планируемом клиническом исследовании биоэквивалентности будет использоваться дозировка 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг). Сопоставление составов DT-VASA (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Юперио® (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) представлено в табл. 2-2. ниже.

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-VASA (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Юперио® (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг.

| **Компонент** | **Дозировка 50 мг** | |
| --- | --- | --- |
| **DT-VASA** | **Юперио®** |
| *Действующее вещество:* | | |
| Сакубитрила и валсартана гидратный комплекс натриевых солей | - | 56,551 мг |
| В пересчете на кислотную безводную форму, что эквивалентно содержанию | - | 50 мг |
| Валсартан динатрия  В пересчете на валсартан | 28,300 мг  25,700 мг | 25,7 мг |
| Сакубитрил натрия  В пересчете на сакубитрил | 25,600 мг  24,300 мг | 24,3 мг |
| *Вспомогательные вещества:* | | |
| Целлюлоза микрокристаллическая 1 | 185,350 мг | 91,449 мг |
| Кремния диоксид2 | 2,750 мг | 1,000 мг |
| Кросповидон | 27,500 мг | 18,000 мг |
| Магния стеарат | 5,500 мг | 6,000 мг |
| Гипролоза | - | 25,000 мг |
| Тальк | - | 2,000 мг |
| **Масса ядра таблетки:** | **275,000 мг** | **200,000 мг** |
| *Готовое пленочное покрытие* | | |
| Готовое пленочное покрытие [поливиниловый спирт – 40,0 %, макрогол 3350\* – 20,2 %, краситель железа оксид красный – 16,15 %, тальк – 14,8 %, титана диоксид – 8,85 %] | 11,000 мг | **-** |
| премикс оболочки белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк); премикс оболочки красный (гипромеллоза, краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк); премикс оболочки черный (гипромеллоза, краситель железа оксид черный (E172), макрогол 4000, тальк) | **-** | 8,000 мг |
| **Масса таблетки, покрытой пленочной оболочкой** | **286,000 мг** | **208,000 мг** |
| **Примечание:**  1 В состав исследуемого препарата DT-VASA входит целлюлоза микрокристаллическая тип 102.  2 В состав исследуемого препарата Юперио® входит кремния диоксид коллоидный.  \*макрогол с молекулярной массой 3350. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-VASA были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Юперио® (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 50 мг. Исследование проводили на аппарате «Вращающаяся корзинка» при скорости вращения 75 об/мин при температуре 37 ± 0,5 оС. Объем среды растворения – 900 мл. Испытания проводили с использованием трех сред растворения:

1. Буферный раствор с pH 1,2;
2. Ацетатный буферный раствор с pH 4,5
3. Фосфатный буферный раствор с pH 6,8 (среда по проекту НД).

Временные точки отбора проб: 10 мин, 15 мин, 20 мин, 30 мин и 45 мин. Количественное определение высвободившихся валсартана и сакубитрила проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на жидкостном хроматографе высокого давления, снабженном спектрофотометрическим детектором.

В результате исследований как исследуемого, так и референтного препарата, в среде по НД (Фосфатный буферный раствор pH 1,2) и в среде ацетатный буферный раствор pH4,5 наблюдалось высвобождение более 85 % действующего вещества в течение 15 минут, что позволило считать кинетику растворения эквивалентной без математической оценки (в соответствии с требованиями Методических указаний Минздравсоцразвития «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и с «Руководством по экспертизе лекарственных средств»). Также, после математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде буферный раствор с pH 1,2.

Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-4 – 2-6 (для валсартана) и на рисунках 2-7 – 2-9 (для сакубитрила).

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг в сравнении с препаратом Юперио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

| **Среда**  **растворения** | **Время. мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **DT-VASA**  **ТППО, 50 мг**  **(серия 011022)** | | **Юперио®**  **ТППО, 50 мг**  **(серия LH57730421)** | |
| **Валсартан** | **Сакубитрил** | **Валсартан** | **Сакубитрил** |
|  | 10 | 89 | 89 | 79 | 77 |
| 15 | 98 | 99 | 100 | 99 |
| 20 | 100 | 101 | 101 | 100 |
| 30 | 101 | 102 | 101 | 100 |
| 45 | 101 | 102 | 101 | 100 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Эквивалентно без математической обработки** | | | |
| Буферный раствор с pH1,2 | 10 | 25 | 34 | 18 | 21 |
| 15 | 38 | 51 | 32 | 40 |
| 20 | 46 | 61 | 41 | 51 |
| 30 | 52 | 69 | 49 | 62 |
| 45 | 58 | 74 | 59 | 71 |
| ***фактор подобия f2*** | | **65** | **51** | не требуется | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10 | 82 | 80 | 80 | 75 |
| 15 | 98 | 89 | 101 | 98 |
| 20 | 100 | 100 | 102 | 100 |
| 30 | 101 | 101 | 102 | 101 |
| 45 | 101 | 102 | 102 | 101 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Эквивалентно без математической обработки** | | | |
| **Примчечание:**  ТППО – таблетки, покрытые пленочной оболочкой | | | | | |

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения валсартана из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание валсартана 25,7 мг) в среде по НД (фосфатный буферный раствор pH 6,8).

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили высвобождения валсартана из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание валсартана 25,7 мг) в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-6.** Усредненные профили высвобождения валсартана из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание валсартана 25,7 мг) в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-7.** Усредненные профили высвобождения сакубитрила из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание сакубитрила 24,3 мг) в среде по НД (фосфатный буферный раствор pH 6,8).

**Рисунок 2-8.** Усредненные профили высвобождения сакубитрила из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание сакубитрила 24,3 мг) в буферном растворе с pH 1,2.

**Рисунок 2-9.** Усредненные профили высвобождения сакубитрила из препаратов DT-VASA и Юперио® в дозировке 50 мг (содержание сакубитрила 24,3 мг) в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

По результатам исследования кинетика растворения лекарственного препарата «DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) признана эквивалентной препарату Юперио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) во всех исследованных средах растворения.

### 2.2.4 Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки, комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 4 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3 Правила хранения и обращения

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Хранить при температуре не выше 25ºС.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о тесте сравнительной кинетики растворения «ВАЛСАРТАН+САКУБТРИЛ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)» производства АО «Р-Фарм», Российская Федерация и «Юперио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)» производства ООО «Новартис Нева», Российская Федерация, от 25 октября 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-VASA, таблетки 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VASA (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих и веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату валсартана+сакубитрила Юперио® (владелец РУ – Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея минимальные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата DT-VASA, были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата валсартан+сакубитрила. Поскольку лекарственный препарат DT-VASA является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Валсартан+сакубитрил – это препарат для приема внутрь, первый в своем классе ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI), предназначенный для лечения СН у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Валсартан+сакубитрил представляет собой солевой комплекс, содержащий сакубитрил и валсартан. После перорального применения препарат распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил, которое далее метаболизируется до ингибитора NEP. Валсартан+сакубитрил имеет новый механизм действия – ARNI, одновременно ингибирующий NEP посредством сакубитрила и блокирующий рецептор ангиотензина II типа1 (AT1) посредством валсартана. Результирующее повышение активности натрийуретического пептида (НП) за счет ингибирования NEP и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством блокады рецептора AT1 оказывает взаимодополняющее воздействие на сердечно-сосудистую систему и почки, благоприятное для пациентов с СН.

Для изучения валсартана+сакубитрила было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства валсартана+сакубитрила.

Всасывание LCZ696 или сакубитрила после перорального введения (суспензия и капсула) было относительно быстрым как по началу, так и по скорости у всех видов. Биодоступность LBQ657 после перорального применения была высокой у мышей, крыс и собак (70-100 %) и ниже у обезьян (41 %). Связывание LBQ657 с белками плазмы крови составляло 90 %, 80 %, 93 % и 97 % у крыс, собак, обезьян и человека, соответственно, и не зависело концентрации в изучаемом диапазоне (0,02-100 мкг/мл). Основная реакция биотрансформации у видов животных, используемых в исследованиях токсичности, и у человека заключается в гидролизе сакубитрила до сакубитрилата. Сакубитрилат был основным компонентом, обнаруживаемым в моче или кале. Кроме того, в кале и/или моче были обнаружены небольшие количества неизмененного сакубитрила и несколько второстепенных метаболитов. Сакубитрил в основном выводился с калом у мышей, крыс и собак (≈74-98 %), выведение с мочой было незначительным.

Токсикологическая программа исследования комплекса валсартан+сакубитрил включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования токсичности при однократном применении сакубитрила проводили на мышах и крысах. Сакубитрил хорошо переносился мышами и крысами, летальная доза после перорального применения составляла >2000 мг/кг и после внутрибрюшинного введения – > 500 мг/кг.

Исследования токсичности повторных доз комплекса валсартан+сакубитрил проводились у крыс в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у обезьян до 39 недель. Исследования токсичности повторных доз сакубитрила проводили у крыс в течение 13 и 16 недель, у мартышек в течение 52 недель.

При исследовании токсичности повторных доз длительностью до 39 недель был установлена доза препарата, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL) 50 мг/кг/сут у мышей и 30 мг/кг/сут у крыс и человекообразных обезьян.

Органами-мишенями для комплекса валсартан+сакубитрил и/или сакубитрила была почки, эритроциты, сердце и ЖКТ. Наблюдаемые изменения являются адаптивным ответом или реакцией на избыточный фармакологический ответ на высокие дозы препарата и не являются сдерживающим фактором для безопасного применения препарата.

При изучении как комплекса валсартан+сакубитрил, так и отдельных соединений, генотоксичности не выявлено в стандартном наборе тестов, также не отмечено канцерогенности в 2-х летних исследованиях на крысах и мышах. Однозначный вывод о тератогенном потенциале комплекса валсартан+сакубитрил сделать не удалось. Имеются данные о значительном влиянии комплекса валсартан+сакубитрил и валсартана на эмбриофетальное развитие при установленной материнской токсичности. Валсартан+сакубитрил оказывал эмбриотоксическое воздействие у крыс при дозе >100 мг/кг и у кроликов при дозе >10 мг/кг.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Валсартан+ сакубитрил содержит сакубитрил – пролекарство, активный метаболит которого приводит к ингибированию неприлизина (нейтральной эндопептидазы), и валсартан – блокатор рецепторов ангиотензина II типа-1.

Неприлизин (NEP) является эктоэнзимом семейства цинковых металлопротеиназ M13, преимущественно гидролизующим внеклеточные олигопептиды (<5 кДа) на аминовой стороне гидрофобных аминокислотных остатков. NEP расщепляет множество физиологически значимых субстратов, в том числе энкефалины, тахикинины, хемотаксический пептид, адреномедуллин и натрийуретические пептиды (NP), например, предсердный натрийуретический пептид (ANP), NP C-типа (CNP) и в меньшей степени NP B-типа (BNP). У млекопитающих NEP широко экспрессируется в почках, легких, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц сосудов, кардиомиоцитах, фибробластах, нейтрофилах, адипоцитах, семенниках и в головном мозге, с наибольшей экспрессией в проксимальных почечных канальцах. NEP играет важную роль в прекращении пептидных сигнальных явлений на поверхности клетки, и было показано, что активность NEP способствует короткому периоду полувыведения ANP (2-3 минуты). Ингибирование NEP увеличивает уровни NP в крови, потенциально усиливая их эффекты на сердечно-сосудистую систему и почки, включая снижение артериального давления, расширение сосудов, натрийурез и диурез, увеличение клубочковой фильтрации и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигипертрофические и антифиброзные эффекты.

Рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1) в основном обнаруживаются в головном мозге, надпочечниках, сердце, сосудах и почках, и в ответ на связывание ангиотензина II они регулируют артериальное давление и электролитный баланс. Конкурентная блокада рецептора AT1 валсартаном подавляет сосудосуживающее действие ангиотензина II, ингибирует высвобождение альдостерона, уменьшает задержку натрия и воды и ингибирует гипертрофию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

Одновременная модуляция обеих систем обеспечивает большее подавление высвобождения ренина и альдостерона с дальнейшим улучшением функции почек за счет увеличения натрийуреза и диуреза, снижения артериального давления и ингибирования гипертрофии сердечно-сосудистой системы и ремоделирования сосудов в большей степени, чем при монотерапии [1].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

В исследовании *in vitro* проведена оценка связывающей и ингибирующей активности пролекарства сакубитрила, его активного метаболита и валсартана в отношении фермента NEP и рецептора AT1. Комплекс валсартан+сакубитрил не анализировали *in vitro*, поскольку он легко распадается на сакубитрил и валсартан в водной среде.

Активный метаболит сакубитрила является мощным ингибитором активности фермента NEP человека с IC50 2,3 нМ. Аналогичные значения IC50 были обнаружены для NEP в микросомах коркового вещества почек крыс и человека (IC50 1,4 и 7,3 нм, соответственно). Однако в плазме крови человека IC50 увеличивалась до 2,5 мкМ из-за высокой степени связывания с белками. Связывание с NEP-2, родственным ферментом семейства цинковых металлопротеиназ M13, с высокой степенью идентичности последовательности, но другими физиологическими функциями, является незначительным.

Ни пролекарство сакубитрил, ни его активный метаболит не ингибировали рецептор AT1 человека, а валсартан не ингибировал NEP в значимых концентрациях, поэтому они, по-видимому, являются специфическими для своих механизмов действия.

Сопутствующее ингибирование NEP активным метаболитов сакубитрила в присутствии блокады AT1-рецепторов валсартаном обеспечивало большее снижение синтеза коллагена в фибробластах сердца крыс, стимулированных ангиотензином II, нежели снижение при введении каждого соединения по отдельности. При самой низкой изученной концентрации валсартана снижение при комбинированной терапии оказывается большим, чем можно было бы ожидать в результате аддитивных эффектов ингибирования NEP и блокады только AT1-рецепторов. Сопутствующее ингибирование NEP в присутствии блокады AT1-рецептора приводило к уменьшению гипертрофии кардиомиоцитов крыс, стимулированной ангиотензином II; при самой высокой изученной концентрации валсартана такое уменьшение гипертрофии было больше, чем при применении любого из препаратов по отдельности. Эффект 10 мкМ LBQ657 по отдельности был аналогичен эффекту 1 мкМ валсартана по отдельности (уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов на 50-60 %) [1].

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

Пероральное применение сакубитрила у крыс ингибировало активность NEP в микросомах коры почек до 84 %. Ингибирование NEP с помощью активного метаболита сакубитрила было показано при однократном введении крысам, которым вводили предсердный натрийуретический пептид (ANP), субстрат для NEP. Было показано дозозависимое увеличение ANP в плазме крови до 132 % при дозе 60 мг/кг. У крыс и собак введение сакубитрила в дозе до 30 мг/кг увеличивало ANP на 80 % и 101 %, соответственно. У яванских макак при введении сакубитрила в дозах 10 и 30 мг/кг перорально было достигнуто ингибирование активности NEP в плазме крови на 79-85 %, которое сохранялось при самой высокой дозе до 5 часов. Значение IC50 для активного метаболита сакубитрила в плазме крови составляло 0,5 мкМ.

Влияние валсартана+сакубитрила на диурез и натрийурез измеряли у крыс линии Dahl, чувствительных к соли (DSS), и сравнивали с лозартаном (антагонист рецепторов ангиотензина II) и гидрохлоротиазидом. При лечении валсартаном+сакубитрилом в течение 4 недель среднее артериальное давление снизилось значительно и в той же степени, что и при приеме комбинации лозартан/гидрохлортиазид. Сакубитрил (30 мг/кг) вызывал 14-кратное увеличение выведения натрия с мочой у самцов крыс, которым вводили физиологический раствор. Сакубитрил (10 мг/кг) значительно увеличивал выведение натрия с мочой и объем мочи у самцов собак, получавших физиологический раствор. Валсартан+сакубитрил предотвращал вызываемое солью снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного почечного плазмооттока (ЭПП) у крыс DSS, аналогично комбинации лозартана и гидрохлортиазида. Применение валсартана+сакубитрила с диетой с пониженным содержанием соли увеличивало содержание азота мочевины в крови (АМК) до нормального уровня. Валсартан+сакубитрил значимо снижал маркеры поражения почек KIM-1, NGAL и остеопонтин, но не так сильно, как комбинация лозартан/гидрохлортиазид.

4-недельная терапия валсартаном+сакубитрилом 68 мг/кг/сут значимо снижала массу левого желудочка у крыс с DSS, которые в течение 7 недель получали корм с высоким содержанием соли. Такое кардиопротективное действие было аналогично таковому при применении комбинации лозартан/гидрохлортиазид. Валсартан+сакубитрил 68 мг/кг/сут (перорально) в течение 4 недель уменьшал гипертрофию сердца у крыс с индуцированным инфарктом миокарда. Валсартан также оказывал кардиопротективное действие, предотвращая гипертрофию левого желудочка у крыс с DSS на диете с высоким содержанием соли.

При применении валсартана+сакубитрила в дозе 60 мг/кг антигипертензивный эффект сохранялся в течение более 24 часов у двойных трансгенных крыс (dTGR) в модели с высокой активностью ренина, молниеносным развитием гипертензии, ранней заболеваемостью и смертностью. Валсартан+сакубитрил был более эффективен, чем валсартан в качестве антигипертензивного препарата у самцов крыс DSS. Валсартан+сакубитрил и валсартан были одинаково эффективными антигипертензивными препаратами в модели артериальной гипертензии у крыс с нормальным уровнем ренина и нечувствительностью к соли.

Валсартан+сакубитрил не изменял повышенного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) у перегруженных солью крыс DSS, демонстрирующих повышенные уровни ANP. Напротив, введение лозартана, гидрохлортиазида или комбинации лозартан/гидрохлортиазид значительно снижало выведение цГМФ с мочой. У собак валсартан и валсартан+сакубитрил (45 мг/кг) значительно повышали активность ренина и уровни ангиотензина I в плазме крови, демонстрируя, что валсартан+сакубитрил блокирует передачу сигналов ангиотензина II через рецепторы AT1. Хотя сакубитрил не оказывал влияния на активность ренина или уровни ангиотензина I в плазме крови, наблюдалось значительное повышение уровня ангиотензина II, что согласуется с тем, что сакубитрил является ингибитором NEP, который также разрушает ангиотензин II. Сакубитрил немного снижал уровень альдостерона в плазме крови. Напротив, валсартан+сакубитрил 15 мг/кг, валсартан+сакубитрил 45 мг/кг и валсартан значимо снижали уровень альдостерона в плазме крови. Валсартан+сакубитрил в дозе 45 мг/кг повышал уровень цГМФ в плазме крови примерно на 180 %.

У крыс со спонтанной артериальной гипертензией, склонных к инсульту (SHRSP), которые в течение 10 недель получали лечение, валсартан (10 мг/кг/сут) в комбинации с сакубитрилом (100 мг/кг/сут) значимо снижал диастолическое артериальное давление, отношение толщины средней оболочки сердечной артериолы к просвету сосуда и плотность коллагена, а также снижал активность тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 (TIMP-2), повышал активность матричной металлопротеиназы-2 (MMP-2) в сосудах и уменьшал инфильтрацию макрофагами, тогда как изученные дозы валсартана или сакубитрила по отдельности оказывали не меньший и/или статистически не значимый эффект. [1]

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Сакубитрил лишь незначительно ингибировал АПФ в высоких дозах, в связи с чем маловероятно, чтобы он вызывал ангионевротический отек при терапевтических концентрациях. Сакубитрил и его активный метаболит не ингибировали ферментативной активности металлопротеаз ACE-1, ECE-1, IDE, APN, APP, APP-2, меприн-α, меприн-β или сериновой протеазы ДПП-4. Активный метаболит сакубитрила слабо ингибировал активность ферментов NEP-2 и ECE-2, в то время как пролекарство сакубитрил не оказывал такого действия. Валсартан не ингибировал ни один из изученных ферментов.

Нецелевую активность сакубитрила, его активного метаболита и валсартана оценивали на 57 (сакубитрил), 129 (активный метаболит сакубитрила) и 81 (валсартан) рецепторах, связанных с G-белком (GPCR), транспортерах, ионных каналах, ядерных рецепторах и ферментах, 62 киназах (сакубитрил и его активный метаболит) и 13 нейротрансмиттерах (валсартан). Из-за отсутствия ингибирования или ингибирования в концентрациях, превышающих фармакологически ожидаемые *in vivo*, побочные эффекты, вызванные сакубитрилом, его активным метаболитом или валсартаном и связанные с изученными мишенями маловероятны.

Повышение уровня брадикинина, также являющегося субстратом для NEP, сопровождается ангионевротическим отеком и может быть важным фактором, приводящим к развитию клинического ангионевротического отека, вызываемого ингибиторами АПФ и наблюдавшегося при применении омапатрилата. На двух моделях ангионевротического отека у крыс (отек лапы крыс, вызванный брадикинином, или снижение артериального давления) сакубитрил в присутствии валсартана не усиливал действия брадикинина, в то время как иАПФ или омапатрилат усиливали такое действие, что позволяет предположить, что сакубитрил обладает низкой способностью вызывать ангионевротический отек у человека. Однако в регистрационном исследовании PARADIGM-HF в когорте исследуемого препарата наблюдалась численно более высокая частота ангионевротического отека по сравнению с когортой, принимавшей эналаприл (статистически не значимое различие). В совокупности эти клинические результаты свидетельствуют о том, что ингибирование NEP приводит к такому же риску ангионевротического отека, как и ингибирование АПФ, что делает неясной прогностическую способность этих моделей на животных для ангионевротического отека при клиническом применении.

В исследованиях на животных не было обнаружено признаков, подтверждающих теоретический риск, связанный с повышением уровня NP, связанный со стимуляцией липолиза в адипоцитах человека и мобилизацией липидов у человека [1].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Валсартан+сакубитрил и сакубитрил не ингибировали канал hERG в клетках HEK293 почек человека, модифицированных для экспрессии канала hERG, при концентрациях 3000 мкМ и 1000 мкМ, соответственно. Эти концентрации в исследованиях каналов hERG при применении комбинации сакубитрил+валсартан и сакубитрила были, соответственно, примерно в 2700 раз и в 150 раз выше, чем Cmax у человека при однократной дозе 200 мг.

Валсартан+сакубитрил не оказывал влияния на электрокардиографические параметры, измеренные с помощью телеметрии, у яванских макак после перорального применения в дозах до 100 мг/кг. Среднее артериальное, систолическое и диастолическое артериальное давление были незначительно снижены через 6 часов после применения препарата, что указывает на его фармакологическое действие.

Сакубитрил в дозе 250 мг/кг (предполагаемая экспозиция примерно в 3 раза выше экспозиции у человека при дозе 200 мг 2 раза/сут) при пероральном введении собакам породы бигль не оказывал неблагоприятного влияния на частоту сердечных сокращений, артериальное давление, температуру тела или электрокардиографические параметры.

Респираторные эффекты комплекса валсартан+сакубитрил 200 и 600 мг/кг и сакубитрила 250, 1000 и 2000 мг/кг оценивали у самцов крыс линии Вистар Ганновер. Ни для одного соединения не наблюдалось неблагоприятного воздействия на дыхательный объем, частоту дыхания и рассчитанный минутный объем. Значения Cmax при 600 мг/кг по сравнению с экспозицией у человека при дозе 200 мг комплекса валсартан+сакубитрил были в 1,2 раза выше для валсартана, в 0,24 раза выше для пролекарства сакубитрила и в 2,4 раза выше для активного метаболита сакубитрила. При дозе 2000 мг/кг Cmax несвязанного сакубитрила была в 8 раз выше, чем таковая, при применении комплекса сакубитрил+валсартан 200 мг 2 раза/сут у человека.

Воздействие сакубитрила+валсартана на центральную нервную систему (ЦНС) было изучено на самцах крыс линии Вистар Ганновер при дозах 200 и 600 мг/кг. Единственным наблюдаемым эффектом было уменьшение выведения кала при дозе 600 мг/кг. Значения Cmax при 600 мг/кг по сравнению с экспозицией у человека при дозе 200 мг комплекса валсартан+сакубитрил были в 1,2 раза выше для валсартана, в 0,24 раза выше для пролекарства сакубитрила и в 2,4 раза выше для активного метаболита сакубитрила.

Влияние сакубитрила на ЦНС оценивали у самцов мышей CD-1. При применении сакубитрила в дозе 2000 мг/кг влияния на параметры ЦНС, клинические признаки или температуру тела не наблюдалось. Согласно оценкам, Cmax активного метаболита сакубитрила при дозе сакубитрила 2000 мг/кг была примерно в 36 раз выше, чем у человека при дозе комплекса валсартан+сакубитрил 200 мг 2 раза/сут [1].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Не проводили исследований фармакодинамического лекарственного взаимодействия комплекса валсартан+сакубитрил. При разработке препарата валсартан в виде монотерапии такие исследования проводились. В связи с этим регулятором ЕМА отсутствие исследование комплекса валсартан+сакубитрил признано приемлемым [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Программа доклинических фармакокинетических (ФК) исследований комплекса валсартан+сакубитрил включала исследования ADME (всасывание, распределение, метаболизм и экскреция) с введением меченного препарата видам, используемым для исследований хронической токсичности или канцерогенности (мыши, крысы и яванские макаки). Как пероральные, так и внутривенные способы дозирования оценивали у всех видов, чтобы можно было оценить всасывание и биодоступность при пероральном применении. Дополнительная информация, полученная в результате исследований ADME, включала ФК-параметры соединений, доставляемых и следуемым препаратом, и общую радиоактивность, пути и скорость выведения, пути метаболизма, баланс масс, распределение в тканях, плацентарный перенос и выделение с молоком. Исследования*in vitro* с комплекса валсартан+сакубитрил или сакубитрила, сакубитрилата и валсартана, обнаруженными *in vivo*, были проведены для оценки распределения в плазме крови, связывания с белками плазмы крови, ингибирования и индукции ферментов, а также переносчиков лекарственных средств.

**3.2.1. Всасывание**

Всасывание комплекса валсартан+сакубитрил или сакубитрила после перорального введения (суспензия и капсула) было относительно быстрым как по началу, так и по скорости у всех видов. В целом, Tmax радиоактивности, связанной с сакубитрилом, LBQ657 и валсартаном, после перорального приема комбинированного препарата или сакубитрила составляло от 0,25 до 2 ч. Всасывание сакубитрила было высоким у мышей, крыс и собак (70-90%) и ниже у обезьян (40%) [1].

**3.2.2. Распределение**

Связывание сакубитрила с белками плазмы крови составляло 90%, 80%, 93% и 97% у крыс, собак, обезьян и человека, соответственно, и не зависело концентрации в изучаемом диапазоне (0,02-100 мкг/мл). Следовательно, межвидовая экстраполяция с моделей на животных на человека без поправки на связывание с белками плазмы крови приводит к наихудшим оценкам коэффициентов экспозиции. Поправка на связывание с белками плазмы крови привела бы примерно к 3,3-кратному (крысы), 6,7-кратному (собаки) или 2,3-кратному (обезьяны) увеличению соотношения экспозиции у указанных видов животных по сравнению с человеком. Для мышей оценки связывания отсутствуют.

Соотношение сакубитрила или его активного метаболита в плазме крови варьировало от 0,5 до 0,6 и не зависело от концентрации в изучаемом диапазоне (0,02-100 мкг/мл). Эти результаты указывают на отсутствие значимого распределения в эритроциты.

В исследованиях распределения однократной пероральной дозы в тканях у пигментированных и непигментированных крыс самые высокие концентрации были обнаружены в желчи, желудке, тонкой и толстой кишке, почках и печени. Высокие концентрации в желудочно-кишечном тракте, вероятно, были обусловлены путями введения и выведения (у крыс основная часть лекарственного средства выводится с калом). Желудочно-кишечный тракт также является мишенью для токсичности (гастрит) у крыс и обезьян. Почки являются основным органом выделения у обезьян и человека и второстепенным органом выведения у крыс. Высокие уровни в почках крыс могут быть связаны с высокой экспрессией неприлизина в почках. Самые низкие концентрации были обнаружены в головном мозге, глазах, семенных пузырьках, семенниках и спинном мозге. Радиоактивность в коже и увеальном тракте была низкой. У пигментированных крыс радиоактивность, обусловленная препаратом, имела низкое сродство к пигментированной коже и увеальному тракту. Через 24 - 168 ч радиоактивность все еще сохранялась в толстой кишке, почках и желудке, что указывает на потенциальную возможность кумуляции в этих органах.

После перорального применения меченого-[14C] валсартана+сакубитрила у беременных крыс радиоактивность умеренно распространялась в организм плода. У кроликов воздействие [14C]-валсартана+сакубитрила на плод было низким. Активный метаболит сакубитрила выделялся с грудным молоком [1].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Биодоступность сакубитрила после перорального применения была высокой у мышей, крыс и собак (70-100 %) и ниже у обезьян (41 %). У собак, получавших равные молярные количества комбинированного препарата валсартан+сакубитрил либо комбинации валсартан + сакубитрил, системная экспозиция валсартана была более чем в два раза выше после применения комбинированного препарата.

Vss был относительно низким у обезьян (0,280 л/кг) и превышал общее количество воды в организме у мышей, крыс и собак (1,32, 2,0 и 2,5 л/кг, соответственно).

Фармакокинетических исследований плазмы крови при многократном введении не проводили. Токсикокинетические исследования показали, что экспозиция LBQ657 и валсартана увеличивалась примерно пропорционально дозе у крыс и собак. Превращение сакубитрила было быстрым и почти полным у крыс, но не быстрым и/или неполным у обезьян. У яванских макак и игрунков не было признаков кумуляции или индукции активного метаболита сакубитрила или эффекта пола. В некоторых исследованиях на крысах экспозиция активного метаболита сакубитрила, по-видимому, была выше у самцов, чем у самок. Превращение сакубитрила в его активный метаболит может происходить быстрее у самцов крыс, нежели у самок. Экспозиция валсартана увеличивалась примерно пропорционально дозе у крыс и у обезьян. Явных признаков кумуляции или индукции валсартана не наблюдалось. При применении валсартана влияния пола не отмечалось [1].

**3.2.4. Метаболизм**

Основная реакция биотрансформации у видов животных, используемых в исследованиях токсичности, и у человека заключается в гидролизе сакубитрила до его активного метаболита.

Исследования *in vitro*: сакубитрил метаболизировался до активного метаболита путем гидролиза этилового эфира в срезах печени крыс, собак и человека, а также в микросомах печени человека и S9. Скорость метаболизма в срезах печени крыс была выше, чем в срезах печени собак и человека. Превращение сакубитрила в его активный метаболит под влиянием микросом печени человека подавлялось ингибитором эстеразы KF. Сакубитрил и его активный метаболит в дальнейшем не подвергались значимому метаболизму.

Исследования *in vivo*: Скорость превращения сакубитрила в активный метаболит у мышей и крыс была высокой. Активный метаболит сакубитрила был основным циркулирующим компонентом в плазме крови мышей (≈73 % AUC) и в крови крыс (≈80 % AUC). У собак и обезьян скорость биотрансформации была умеренной. И сакубитрил, и его активный метаболит были важными компонентами в крови собак (соотношение сакубитрил: LBQ657 ≈34 %:46 % по AUC) и в плазме крови обезьян (соотношение сакубитрил: LBQ657 ≈37 %:62 % по AUC). У человека (n=4) скорость конверсии была высокой, а основным циркулирующим компонентом был активный метаболит сакубитрила (соотношение сакубитрил: LBQ657 ≈2-6 %: 93-98 % по AUC). Кроме того, несколько второстепенных метаболитов (гидроксилированных и конъюгированных) были идентифицированы в плазме крови/цельной крови различных видов. У кроликов сакубитрил также быстро гидролизировался до активного метаболита.

Активный метаболит сакубитрила был основным компонентом, обнаруживаемым в моче или кале. Кроме того, в кале и/или моче были обнаружены небольшие количества неизмененного сакубитрила и несколько второстепенных метаболитов [1].

**3.2.5. Выведение**

После внутривенного введения активного метаболита сакубитрила (мыши, собаки, обезьяны) или сакубитрила (крысы) T1/2el его активного метаболита было коротким у мышей (0,17 ч), крыс (2,0 ч) и собак (2,5 ч) и более длительным у обезьян (14,1 ч). По сравнению с печеночным кровотоком клиренс у мышей (7,8 л/ч/кг), крыс (4,3 л/ч/кг) и собак (2,9 л/ч/кг) был относительно высоким, тогда как у обезьян он был умеренным или низким (0,2 л/ч/кг). После перорального применения комбинированного препарата T1/2el активного метаболита валсартана у обезьян (5,9 ч) был короче, чем у человека. У крыс, получавших препарат внутривенно, клиренс сакубитрила (T1/2el = 0,1 ч и Cl = 108 л/ч/кг) был очень высоким, что указывает на быструю конверсию сакубитрила.

Радиоактивность, связанная с сакубитрилом, в основном выводилась с калом у мышей, крыс и собак (≈74-98 % радиоактивной дозы), тогда как выведение с мочой было незначительным. У обезьян и человека радиоактивность, связанная с сакубитрилом или комплексом валсартан+сакубитрил, в большей степени выводилась с мочой (≈42-65 % от дозы). Выведение с желчью в исследованиях баланса масс не изучали. В исследованиях распределения в желчи крыс была обнаружена высокая радиоактивность. Однако, основываясь на фармакокинетике в плазме крови, не было получено данных об энтерогепатической рециркуляции. Выведение было полным спустя 7 суток [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Фармакокинетические лекарственные взаимодействия комплекса валсартан+сакубитрил не изучались. Данные исследований токсикокинетики и их научное обсуждение представлено в разделе 3.3.

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности при однократном применении сакубитрила проводили на мышах и крысах. Сакубитрил хорошо переносился мышами и крысами, летальная доза после перорального применения составляла >2000 мг/кг и после внутрибрюшинного введения – >500 мг/кг [1, 2].

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования токсичности при многократном применении были проведены с использованием комплекса валсартан+сакубитрил у крыс в возрасте до 8 недель, у обезьян в возрасте 2 – 3,5 лет, у обезьян в возрасте 2,4 – 3,8 лет. Исследования токсичности при многократном применении сакубитрила был проведении у крыс в возрасте до 8 недель, у мартышек в возрасте от 13 месяцев до 6 лет.

Токсикологические исследования при пероральном введении комплекса валсартан+сакубитрил выявляли следующие органы мишени: почки (умеренная гипертрофия юкстагломерулярных клеток, по видимому, связанная с фармакологическим эффектом на рецепторы ангиотензина II), ЖКТ (от минимальных до легких эрозий и от минимальной до умеренной воспалительной инфильтрацией слизистого эпителия желудка), сердце (снижение массы сердца, частично сохранявшееся после 4-х недельного восстановительного периода), система кроветворения (снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, которое восстанавливалось после 4-х недельного восстановительного периода).

Токсикологические исследования при пероральном и интраназальном введении сакубитрила выявили следующие органы мишени: щитовидная железа (минимальное снижение массы щитовидной железы, без гистологических корреляций), ЖКТ (рвота).

Исследования токсичности повторных доз комплекса валсартан+сакубитрил проводились у крыс в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у обезьян до 39 недель. Исследования токсичности повторных доз сакубитрила проводили у крыс в течение 13 и 16 недель, у мартышек в течение 52 недель. Дизайн исследований повторной дозы и основные выводы относительно токсичности представлены в таблице 3-1 [1].

**Таблица 3-1**. Токсичность многократных доз.

| **Вид животного** | **Длительность терапии** | **Путь введения** | **Количество животных** | **Дозировка (мг/кг)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Валсартан+сакубитрил*** | | | | | |
| Крысы | 13 недель | Пероральный | 36m  36f | 10; 30; 100 | Пероральный прием валсартана+сакубитрила в течение 13 недель сопровождался хорошей переносимостью при дозировке до 100 мг/кг/сут. Однако, связанные с препаратом эффекты на потребление пищи, средний вес тела, набор массы тела, вес внутренних органов (сердца), а также микроскопические изменения в желудке выявляли при дозировке 100 мг/кг/сут у обоих полов.  NOAEL = 30 мг/кг/сут |
| Обезьяны | 13 недель | Перорально | 50m  50f | 30; 100; 300 | Не отмечено связанных с исследуемым препаратом микроскопических изменений или изменений массы органов. Изменения в почках, связанные с исследуемым препаратом, возникавшие у самцов и самок при дозировке 300 мг/кг/сут представляли собой минимальную или незначительную гипертрофию юкстагломерулярных клеток. Данная гипертрофия, по видимому, связана с фармакологическим эффектом на рецепторы ангиотензина II и, так как не была отмечена после 4-недельного восстановительного периода, считалась обратимой. |
| Крысы | 26 недель | Пероральный | 70m  70f | 10; 30; 100 | Снижение массы сердца, связанное с исследуемым препаратом отмечено у крыс обоих полов при дозировке 100 мг/кг/сут. После 4-х недельного восстановительного периода у самцов крыс вес сердца все еще оставался незначительно снижен. Микроскопические изменения, связанные с применением с исследуемым препаратом, включали в себя наличие от минимальных до легких эрозий и от минимальной до умеренной инфильтрацией воспалительными клетками слизистого эпителия желудка у обоих полов при дозировке в 100 мг/кг/сут. Самцы были более подвержены данным изменениям, чем самки и эти изменения были обратимыми. |
| Обезьяны | 39 недель | Интраназальный | 20m  20f | 30; 100; 300 | Связанные с исследуемым препаратом гистологические изменения на 274 день исследования включали гипертрофию/гиперплазию юкстагломерулярных клеток в почках человекообразных обезьян при дозировке в 100 или 300 мг/кг. Частота, выраженность и распространенность данных изменений в почках повышалась пропорционально дозе, что говорит о дозо-зависимом эффекте. На 303 день, после 4-х недельного восстановительного периода, гипертрофия юкстагломерулярных клеток не разрешалась у самок, получавших дозировку 300 мг/кг, однако ее распространенность снижалась у самцов, получавших аналогичную дозу препарата.  Изменения в гематологических показателях включали в себя умеренное снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита при дозировке в 300 мг/кг (главным образом у самок) на 91 и 267 дни. Количество ретикулоцитов было сниженным на 22, 91 и/или 267 дни при сравнении со снижением массы циркулирующих эритроцитов. По окончании восстановительной фазы, все показатели восстанавливались при дозировке в 300 мг/кг.  Изменения в биохимических параметрах плазмы крови, связанные с исследуемым препаратом, включали повышение уровня азота мочевины у большинства обезьян, получавших препарат в дозе 300 мг/кг на 91 и 267 дни. Эти изменения коррелировали с гипертрофией юкстагломерулярных клеток. |
| ***Сакубитрил*** | | | | | |
| Крысы | 13 недель | Пероральный | 40m  40f | 50; 100; 200; 400 | Во время исследования не отмечено связанной с исследуемым препаратом заболеваемости или смертности. Не отмечено значительных клинических признаков, изменений в массе тела, потреблении пищи или офтальмоскопическом исследовании во всех исследуемых группах. Минимальное снижение массы щитовидной железы, связанное с исследуемым препаратом, возникало у самок при дозах ≥100 мг/кг/сут и у самцов при дозах 400 мг/кг/сут, без гистологической корреляции. Не отмечено связанных с препаратом микроскопических или макроскопических изменений. |
| Крысы | 26 недель | Пероральный | 60m  60f | 50; 150: 600 | Эффекты исследуемого препарата были ограничены обратимыми клиническими проявлениями и снижением массы тела у обоих полов при дозировке в 600 мг/кг/сут. Не отмечено связанных с исследуемым препаратом клинических или анатомических патологий.  NOAEL = 600 мг/кг/сут |
| Мартышки | 52 недели | Пероральный | 20m  22f | 25; 100; 200 | Не отмечено смертности во всех группах и агональных состояний при максимальной исследованной дозировке (200 мг/кг/сут). Клинические проявления включали в себя рвоту (с кормлением и без) при высоких дозах (100; 200 мг/кг/сут). Стойкое снижение массы тела отмечалось у некоторых самок при дозировке в 200 мг/кг/сут и у одного самца при дозировке в 100 мг/кг/сут. К концу 52 недели терапии было отмечено 11-13% снижение массы тела, связанное с терапией. Не отмечено изменения со стороны глазного дна, электрокардиографических изменений, связанных с препаратом. Не отмечено гематологических изменений или изменений в коагулограмме. Не отмечено связанных с исследуемым препаратом изменений в биохимических исследованиях, анализах мочи. |
| **Примечание:**  m – самцы; f – самки. | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Признаков генотоксичности в обширном наборе испытаний, в которых были протестированы как комплекс сакубитрил+валсартан, так и сакубитрил (тест Эймса, тест на хромосомные аберрации *in vitro* и микроядерный тест на клетках крысы *in vivo*) обнаружено не было [1].

### 3.3.4. Канцерогенность

Двухлетние исследования канцерогенности сакубитрила были проведены на крысах и мышах. Признаков канцерогенного потенциала обнаружено не было [1].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Исследования фертильности были проведены с использованием комплекса валсартан+сакубитрил и сакубитрила на крысах. Влияния на мужскую и женскую фертильность зарегистрировано не было. Расчетная экспозиция (на основе AUC в исследованиях с многократным применением) была ниже экспозиции у человека в исследовании валсартана+сакубитрила и примерно в 1,5 раза превышала экспозицию у человека в исследовании сакубитрила. [1].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

Проведены исследования влияния комплекса валсартан+сакубитрил и сакубитрила на эмбриофетального развитие (EFD). Валсартан+сакубитрил оказывал эмбриотоксическое воздействие у крыс при дозе >100 мг/кг и у кроликов при дозе > 10 мг/кг. В исследовании влияния комплекса валсартан+сакубитрил на EFD у кроликов наблюдалось снижение массы тела плода, поздние резорбции плодов, снижение жизнеспособности плодов, выкидыши, преждевременные роды, неполное окостенение, гидроцефалия (скорее всего, эффект валсартана) и отсутствие желчного пузыря (частота: в 3 из 3 пометов; контрольная группа: 0 случаев) на фоне материнской токсичности. Кроме того, у 3 плодов в дозе 3 мг комплекса валсартан+сакубитрил/кг (из 3 разных пометов) были выявлены множественные пороки развития внутренних органов, в основном со стороны сердца. Исторические контрольные данные не могут убедительно подтвердить позицию о том, что эти выводы носили случайный характер. Однозначный вывод о тератогенном потенциале комплекса валсартан+сакубитрил сделать не удалось. Невозможно сделать вывод об отсутствии убедительных данных о том, что наблюдения со стороны сердечно-сосудистой системы в исследовании комплекса валсартан+сакубитрил на кроликах не связаны с фармакологическими свойствами препарата, в частности его компонента валсартана. С учетом ограниченных опубликованных данных, роль сакубитрила представляется менее вероятной.

Исследования EFD при применении только сакубитрила выявили эмбриофетальную токсичность и пороки развития скелета у кроликов при дозах, токсичных для матери (500 мг/кг). У крыс, получавших сакубитрил, не наблюдалось признаков эмбриофетотоксичности или тератогенности [3].

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

Исследование влияния сакубитрила на пре- и постнатальное развитие было проведено на крысах. Не считая незначительного снижения массы тела детенышей F1 в группе с высокими дозами, сакубитрил не оказывал влияния на пре- и постнатальное развитие. Максимальная экспозиция вдвое превышала таковую у человека на основании AUC [1].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Исследования ювенильной токсичности сакубитрила и валсартана были проведены на крысах. Применение сакубитрила у молодых крыс индуцировало уменьшение размера костей, плотности и прочности костной ткани. Воздействие на костную ткань начиналось при экспозиции ниже таковой у человека по сравнению с AUC у взрослого человека. Возможный механизм, лежащий в основе данного эффекта, не был прояснен. В 13-недельном исследовании костной ткани у взрослых крыс наблюдалось снижение прироста минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника. Абсолютные значения размера костей, содержания минеральных веществ в костной ткани и минеральной плотности костной ткани у взрослых крыс не изменялись. Фармакологические эффекты валсартана на почки, приводящие в первую очередь к гипертрофии/гиперплазии юкстагломерулярных клеток у взрослых животных, по-видимому, усилены у молодых животных, что приводит к нефропатии канальцев, иногда сопровождающейся некрозом канальцевого эпителия, который был необратимым. Это происходило при экспозиции ниже таковой у человека, исходя из AUC валсартана у взрослых [1].

### 3.3.6. Местная переносимость

Сакубитрил не вызывал раздражения кожи у кроликов. Сакубитрил вызывал раздражение глаз у кроликов. Сакубитрил оказывал слабое сенсибилизирующее воздействие в анализе реакции регионарных лимфоузлов [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Токсикокинетика изучалась у крыс при применении комплекса валсартан+сакубитрил в течение 76 дней. Результаты представлены в таблице ниже [2].

**Таблица 3-2.** Токсикокинетика сакубитрила у крыс на 76 день приема.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель/доза** | **10 мг/кг** | | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 10,0 | 15,9 | 19,0 | 11,9 | 219 | 126 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | н/д | н/д | н/д | н/д | 345 | 291 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки; н/д – нет данных. | | | | | | |

**Таблица 3-3.** Токсикокинетика сакубитрилата у крыс на 76 день приема.

| **Показатель/доза** | **10 мг/кг** | | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 1650 | 1480 | 1900 | 1520 | 12800 | 5740 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 2110 | 1470 | 5160 | 4800 | 36300 | 19300 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | |

**Таблица 3-4**. Токсикокинетика валсартана у крыс на 76 день приема.

| **Показатель/доза** | **10 мг/кг** | | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 1990 | 1290 | 3440 | 1900 | 8660 | 5640 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 4840 | 3170 | 11500 | 10300 | 53500 | 32600 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | |

**Таблица 3-5.** Токсикокинетика сакубитрила у обезьян на 73 день приема.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель/доза** | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | | **300 мг/кг** | |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 4920 | 4020 | 11900 | 15500 | 96000 | 71200 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 5990 | 5760 | 24600 | 34500 | 147000 | 154000 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 | 1,2 | 0,5 | 0,5 | 1,0 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | |

**Таблица 3-6.** Токсикокинетика сакубитрилата у обезьян на 73 день приема.

| **Показатель/доза** | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | | **300 мг/кг** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 17600 | 17700 | 47400 | 48300 | 183000 | 186000 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 37800 | 34000 | 176000 | 146000 | 748000 | 894000 |
| Tmax (ч) | 0,8 | 0,5 | 1,7 | 0,5 | 1,3 | 1,7 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | |

**Таблица 3-7.** Токсикокинетика валсартана у обезьян на 73 день приема.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель/доза** | **30 мг/кг** | | **100 мг/кг** | | **300 мг/кг** | |
| **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| Сmax(нг/мл) | 1170 | 1110 | 2990 | 3140 | 33400 | 16200 |
| АUС0-24ч (нг\*ч/мл) | 5650 | 4920 | 20500 | 12500 | 74900 | 70300 |
| Tmax (ч) | 0,5 | 0,5 | 1,5 | 0,5 | 0,5 | 0,7 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | |

Сводная таблица по изучению токсикокинетики производных валсартана+сакубитрила у разных видов животных представлена ниже [2].

**Таблица 3-8.** Токсикокинетика сакубитрила.

| **Вид животного** | **Путь введения/**  **длительность** | **Доза**  **мг/кг** | **Cmax,**  **нг/мл**  **M** | **Cmax,**  **нг/мл**  **F** | **AUC,**  **нг\*ч/мл M** | **AUC,**  **нг\*ч/мл**  **F** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | 13 недель/  перорально | 10 | 10,0 | 15,9 | н/д | н/д | |
| 30 | 19,0 | 11,9 | н/д | н/д | |
| 100 | 219 | 126 | 345 | 291 | |
| Обезьяны | 13 недель/  перорально | 30 | 4920 | 4020 | 5990 | | 5760 |
| 100 | 11900 | 15500 | 24600 | | 34500 |
| 300 | 96000 | 71200 | 147000 | | 154000 |
| Крысы | 26 недель/  перорально | 10 | 7,70 | 7,25 | н/д | | н/д |
| 30 | 12,6 | 61,7 | 15,3 | | 74,4 |
| 100 | 87,2 | 206 | 253 | | 239 |
| Обезьяны | 39 недель/  интраназально | 30 | 1270 | 1020 | 2640 | | 2000 |
| 100 | 13100 | 11700 | 20800 | | 20100 |
| 300 | 36900 | 38300 | 93400 | | 111000 |
| Крысы | 13 недель/  перорально | 50 | 107 | 123 | 212 | | 111 |
| 100 | 159 | 256 | 861 | | 1140 |
| 200 | 300 | 875 | 2030 | | 3530 |
| 400 | 2860 | 1800 | 5590 | | 6060 |
| Крысы | 26 недель/  перорально | 50 | 151 | 189 | 294 | | 301 |
| 150 | 803 | 627 | 2310 | | 3830 |
| 600 | 7070 | 2940 | 11800 | | 7480 |
| Мартышки | 52 недели/  перорально | 25 | 40700 | 9990 | 75200 | | 36000 |
| 100 | 53500 | 198000 | 266000 | | 332000 |
| 200 | 236000 | 269000 | 556000 | | 694000 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки; н/д – нет данных. | | | | | | | |

**Таблица 3-9.** Токсикокинетика сакубитрилата.

| **Вид животного** | **Путь введения/**  **длительность** | **Доза**  **мг/кг** | **Cmax,**  **нг/мл**  **M** | **Cmax,**  **нг/мл**  **F** | **AUC,**  **нг\*ч/мл M** | **AUC,**  **нг\*ч/мл**  **F** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | 13 недель/  перорально | 10 | 1650 | 1480 | 2110 | 1470 | |
| 30 | 1900 | 1520 | 5160 | 4800 | |
| 100 | 12800 | 5740 | 36300 | 19300 | |
| Обезьяны | 13 недель/  перорально | 30 | 17600 | 17700 | 37800 | | 34000 |
| 100 | 47400 | 48300 | 176000 | | 146000 |
| 300 | 183000 | 186000 | 748000 | | 894000 |
| Крысы | 26 недель/  перорально | 10 | 1110 | 1440 | 584 | | 345 |
| 30 | 1240 | 3080 | 1980 | | 2450 |
| 100 | 4660 | 5060 | 5680 | | 4850 |
| Обезьяны | 39 недель/  интраназально | 30 | 8680 | 6680 | 30300 | | 24100 |
| 100 | 44600 | 48500 | 148000 | | 156000 |
| 300 | 141000 | 146000 | 659000 | | 569000 |
| Крысы | 13 недель/  перорально | 500 | 8300 | 5660 | 22300 | | 16800 |
| 100 | 16300 | 10200 | 73800 | | 48400 |
| 200 | 23200 | 29700 | 164000 | | 171000 |
| 400 | 86300 | 71300 | 255000 | | 344000 |
| Крысы | 26 недель/  перорально | 50 | 6320 | 12300 | 27100 | | 35900 |
| 150 | 42600 | 35500 | 108000 | | 205000 |
| 600 | 48000 | 131000 | 341000 | | 347000 |
| Мартышки | 52 недели/  перорально | 25 | 17100 | 8440 | 34200 | | 26600 |
| 100 | 66400 | 59600 | 247000 | | 193000 |
| 200 | 122000 | 137000 | 401000 | | 482000 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | | |

**Таблица 3-10.** Токсикокинетика валсартана.

| **Вид животного** | **Путь введения/**  **длительность** | **Доза**  **мг/кг** | **Cmax,**  **нг/мл**  **M** | **Cmax,**  **нг/мл**  **F** | **AUC,**  **нг\*ч/мл M** | **AUC,**  **нг\*ч/мл**  **F** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Крысы | 13 недель/  перорально | 10 | 1990 | 1290 | 4840 | 3170 | |
| 30 | 3440 | 1900 | 11500 | 10300 | |
| 100 | 8660 | 5640 | 53500 | 32600 | |
| Обезьяны | 13 недель/  Перорально | 30 | 1170 | 1110 | 5650 | | 4920 |
| 100 | 2990 | 3140 | 20500 | | 12500 |
| 300 | 33400 | 16200 | 74900 | | 70300 |
| Крысы | 26 недель/  перорально | 10 | 1360 | 1830 | 1620 | | 1730 |
| 30 | 1600 | 4140 | 3620 | | 6720 |
| 100 | 4930 | 10600 | 14700 | | 15700 |
| Обезьяны | 39 недель/  интраназально | 30 | 813 | 825 | 9990 | | 7010 |
| 100 | 2900 | 4270 | 29100 | | 46200 |
| 300 | 9330 | 10600 | 69800 | | 65200 |
| **Примечание:**  M – самцы; F – самки. | | | | | | | |

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Ни комплекс валсартан+сакубитрил, ни сакубитрил, ни сакубитрилат, ни валсартан не поглощают свет в диапазоне УФА и видимого излучения, а в диапазоне УФВ небольшое увеличение поглощения можно было обнаружить только при длине волны ниже 300 нм. Поэтому исследований фототоксичности не проводилось [1].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Исследований иммунотоксичности не проводилось. За исключением истощения тимуса в некоторых исследованиях, которое, возможно, было вторичным по отношению к токсичности, существенных признаков иммунотоксичности выявлено не было. Также, по-видимому, отсутствовали фармакологические указания на иммунотоксичность. [1].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Исследований токсичности метаболитов комплекса валсартан+сакубитрил не проводили.

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Исследований токсичности примесей комплекса валсартан+сакубитрил не проводили.

## Список литературы

1. EMA. Entresto. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_en.pdf>
2. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 20760Orig1s000 PHARMACOLOGY REVIEW(S)
3. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/nda/2015/207620orig1s000medr.pdf
4. Entresto Product Monograph. Date of Revision: July 13, 2021. https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm?res=entresto\_scrip\_e.pdf&resTitleId=1137

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-VASA, таблетки, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VASA, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Юперио®, таблетки, 24 мг/26 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), которому DT-VASA полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея незначительные отличия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах валсартана+сакубитрила у человека, полученные в исследованиях препарата Юперио®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-VASA пока не проводилось.

Клиническая разработка валсартана+сакубитрила включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, исследования безопасности и фармакокинетики у пациентов с сердечной недостаточностью, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), исследования II фазы для подбора дозы препарата, а так же ключевое исследование III фазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и сниженной фракцией выброса левого желудочка, на основании которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения валсартана+сакубитрила.

Данных о передозировке у человека недостаточно. Однократное применение комплекса валсартан + сакубитрил в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, валсартан+сакубитрил после перорального применения распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил который затем метаболизируется до активного метаболита (LBQ657). Они достигают пиковых концентраций в плазме крови через 2 часа, 1 час и 2 часа, соответственно. Прием комплекса валсартан+сакубитрил с пищей не оказывал клинически значимого влияния на системную экспозицию сакубитрила, его активного метаболита и валсартана. Связывание сакубитрила, LBQ657 и валсартана с белками плазмы крови составляло 97%, 97% и 94%, соответственно. Как сакубитрил, так и LBQ657 в высокой степени связывались с альбумином сыворотки крови человека (99 %) и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином (AGP). Системно сакубитрил легко превращается в LBQ657 путем гидролиза сложного эфира с предполагаемым конечным периодом полувыведения около 1,5 часов после перорального применения LCZ696 и, возможно, также под действием эстераз в желудочно-кишечном тракте. Валсартан метаболизируется незначительно, метаболизм до валерил-4гидроксивалсартана, на долю которого приходится менее 10 % от общей введенной дозы, опосредован CYP2C9. Около 52-68% дозы сакубитрила из комплекса валсартан+сакубитрил выводилось с мочой и около 37-48% дозы – с калом. Валсартан выводится главным образом с калом (около 86% дозы) и мочой (около 13% дозы), в основном в неизмененном виде.

В регистрационных исследованиях комплекса валсартан+сакубитрил приняло участие в общей сложности 15843 пациента. Из них хотя бы одну дозу валсартана+сакубитрила приняли 8352 пациента, из них 4209 пациентов получали терапию по поводу хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, 2419 пациентов - по поводу хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и 1724 по поводу эссенциальной артериальной гипертензии. В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составляло 4,7% (3,1% для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8% для первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20% (отношение рисков (ОР) 0,80, p=0,0000002). В исследовании PARAGON-HF Юперио снизил частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу валсартана+сакубитрила, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Антигипертензивный эффект комплекса валсартан+сакубитрил был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306, в сравнении с олмесартаном. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок - 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности. Наиболее частыми НЯ были: артериальная гипертензия, гипергликемия, кашель, головокружение, нарушение функции почек.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): гиперкалиемия, гипотония, нарушение функции почек. Частыми реакциями (частота ≥1/100, но < 1/10): анемия, гипокалиемия, гипогликемия, головокружение, головная боль, обморок, вестибулярное головокружение, ортостатическая гипотензия, кашель, диарея, тошнота, гастрит, острая почечная недостаточность, усталость, астения [1].

В таблице ниже представлены основные исследования, проведенные при клинической разработке комплекса валсартаа+сакубитрил, а также каждого вещества по отдельности.

**Таблица 4-1.** Обзор клинических исследований комплекса сакубитрил+валсартан, валсартана и сакубитрила.

| **Исследование** | **Цель исследования** | **Режим дозирования** | **Лекарственная форма** | **Популяция (n)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Список клинико-фармакологических исследований LCZ696 (сакубитрил/валсартан)** | | | | |
| ***Фармакокинетика у здоровых субъектов*** | | | | |
| A2101 | Исследование однократной возрастающей дозы для оценки эффективности, безопасности и переносимости LCZ696 по сравнению с валсартаном | Однократные дозы LCZ696 5, 20, 80 мг; однократная доза валсартана 40 мг | LCZ696 в таблетках CSF 5 и 50 мг и соответствующее плацебо  Валсартан в таблетках 40 мг и соответствующее плацебо | Здоровые субъекты (25) |
| A2103 | Относительная биодоступность валсартана в составе LCZ696 по сравнению с валсартаном в таблетках | Однократные дозы LCZ696 400 мг, однократные дозы валсартана 320 мг | LCZ696 в таблетках CSF 50 и 300 мг Валсартан в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 160 мг | Здоровые субъекты (53) |
| B2107 | Влияние приема пищи на ФК LCZ696 | Однократная доза LCZ696 400 мг | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг | Здоровые субъекты (36) |
| B2114 | Биоэквивалентность LCZ696, FMI, 50 мг, по сравнению с таблеткой CSF | Однократные дозы LCZ696 50 мг | Таблетки LCZ696, FMI, 50 мг, и CSF2 | Здоровые субъекты (85) |
| B2126 | Относительная биодоступность мини-таблеток LCZ696 и влияние приема пищи на ФК мини-таблеток LCZ696 | Однократные дозы LCZ696, FMI, 200 мг, и мини-таблетки | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг, и LCZ696 в мини-таблетках (200 мг в соответствующем количестве мини-таблеток) | Здоровые субъекты (40) |
| ***Безопасность и фармакокинетика у пациентов с сердечной недостаточностью*** | | | | |
| A2117 | Исследование с многократным применением для оценки безопасности, переносимости, ФК и ФД LCZ696 | 7‑дневное титрование дозы LCZ696 при применении 100 мг 2 раза/сут, затем 200 мг 2 раза/сут в течение 14 дней (необязательное начало титрования дозы LCZ696 с дозы 50 мг не использовалось) | LCZ696, таблетки FMI, 100, 200 мг | Пациенты со стабильной хронической сердечной недостаточностью (NYHA II-IV) (30) |
| ***Всасывание, распределение, метаболизм и выведение у здоровых субъектов*** | | | | |
| B2105 | Всасывание, распределение, метаболизм и выведение LCZ696 | Разовая доза [14C]-LCZ696 200 мг | 100 мг меченного радиоактивным изотопом [14C]-LCZ696 в твердых желатиновых капсулах | Здоровые субъекты (4) |
| ***Лекарственные взаимодействия у здоровых субъектов*** | | | | |
| B2125 | ФК взаимодействие с карведилолом | Многократные дозы LCZ696 400 мг один раз в сутки и карведилола 12,5 и 25 мг (титрование) два раза в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг  Карведилол немедленного высвобождения в таблетках 12,5 и 25 мг | Здоровые субъекты (28) |
| B2116 | ФК- и ФД-взаимодействие с фуросемидом | Многократные дозы LCZ696 по 200 мг два раза в сутки и однократная доза фуросемида 40 мг | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг  Фуросемид в таблетках 40 мг | Здоровые субъекты (28) |
| B2128 | ФД-взаимодействие с нитроглицерином внутривенно | Многократные дозы LCZ696 по 200 мг два раза в сутки и инфузия нитроглицерина до 40 мкг/мин и соответствующее плацебо | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг  Соответствующее плацебо LCZ696 в таблетках  Инфузия нитроглицерина и соответствующее плацебо | Здоровые субъекты (39) |
| B2111 | ФК-взаимодействие с дигоксином | Многократные дозы LCZ696 по 200 мг два раза в сутки и дигоксина по 0,25 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг  Дигоксин в таблетках 0,25 мг | Здоровые субъекты (24) |
| B2112 | ФК- и ФД-взаимодействие с варфарином | Многократные дозы LCZ696 по 200 мг два раза в сутки и однократная доза варфарина натрия 25 мг | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг, и соответствующее плацебо  Варфарин натрия 5 мг | Здоровые субъекты (25) |
| B2115 | Исследование LCZ696 при однократной возрастающей дозе и исследование ФК‑взаимодействия с аторвастатином | Однократные дозы LCZ696 50, 100, 200, 400 мг;  Многократные дозы LCZ696 по 200 мг два раза в сутки и аторвастатина 80 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки CSF, 50 мг; таблетки FMI, 100 и 200 мг  Аторвастатин в таблетках 20 мг | Здоровые субъекты китайского происхождения (68) |
| B2122 | ФК‑взаимодействие с метформином | Многократные дозы LCZ696 400 мг и метформина 1000 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг  Метформин в таблетках 500 мг | Здоровые субъекты японского происхождения (26) |
| B2113 | ФК‑взаимодействие с омепразолом | Многократные дозы LCZ696 400 мг и омепразола 40 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг  Омепразол в капсулах с замедленным высвобождением 40 мг | Здоровые субъекты (28) |
| A2120 | ФК‑взаимодействие с гидрохлоротиазидом (HCTZ) | Многократные дозы LCZ696 400 мг и HCTZ 25 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг  HCTZ в таблетках 25 мг | Здоровые субъекты (28) |
| A2119 | ФК‑взаимодействие с амлодипином | Многократные дозы LCZ696 400 мг и амлодипина 10 мг один раз в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг  Амлодипин, таблетки, 10 мг | Здоровые субъекты (28) |
| A2124 | ФК‑взаимодействие с комбинированным пероральным контрацептивом (КПК) | Многократные дозы LCZ696 400 мг один раз в сутки и однократная доза КОК | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг  Таблетки КОК (левоноргестрел 150 мкг; этинилэстрадиол 30 мкг) | Здоровые субъекты (24) |
| ***Лекарственные взаимодействия у пациентов*** | | | | |
| B2225 | ФК‑взаимодействие с силденафилом | Многократные дозы LCZ696 400 мг один раз в сутки и однократная доза силденафила 50 мг | LCZ696, таблетки FMI, 400 мг Силденафил, таблетки, 50 мг | Пациенты с легкой/умеренной артериальной гипертензией (28) |
| ***Особые группы пациентов*** | | | | |
| A2204 | Влияние легкой и умеренной почечной недостаточности на ФК LCZ696 | Многократные дозы LCZ696 400 мг внутрь один раз в сутки | LCZ696, таблетка FMI, 400 мг | Субъекты с легкой и умеренной почечной недостаточностью и здоровые субъекты (32) |
| A2205 | Влияние тяжелой почечной недостаточности на ФК LCZ696 | Многократные дозы LCZ696 400 мг внутрь один раз в сутки | LCZ696, таблетка FMI, 400 мг | Субъекты с тяжелой почечной недостаточностью и сопоставимые здоровые субъекты (12) |
| B2109 | Влияние возраста и пола на ФК LCZ696 | Однократные дозы LCZ696 400 мг | LCZ696, таблетка FMI, 400 мг | Здоровые субъекты (36) |
| B2203 | Влияние печеночной недостаточности на ФК LCZ696 | Однократная доза LCZ696 200 мг | LCZ696, таблетка FMI, 200 мг | Субъекты с легкой или умеренной печеночной недостаточностью и подобранные здоровые субъекты (32) |
| ***Фармакодинамика у здоровых субъектов и пациентов*** | | | | |
| A2126 | Влияние LCZ696 на концентрацию β-амилоида в спинномозговой жидкости | Многократные дозы LCZ696 400 мг один раз в сутки в течение 14 дней | LCZ696, таблетка FMI, 200 мг, и соответствующее плацебо | Здоровые субъекты (26) |
| A2222 | Влияние LCZ696 по сравнению с валсартаном на натрийурез у пациентов монголоидной расы с артериальной гипертензией, чувствительной к соли | LCZ696 400 мг и валсартан 320 мг один раз в сутки в течение 4 недель с перекрестным дизайном | LCZ696, таблетка FMI, 400 мг, и соответствующее плацебо  Валсартан в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 320 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты монголоидной расы с артериальной гипертензией, чувствительной к соли (SSH) (72) |
| B2207 | Метаболические эффекты LCZ696 по сравнению с амлодипином у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией | Многократные дозы LCZ696 400 мг или  амлодипин 10 мг один раз в сутки в течение 8 недель | LCZ696, таблетка FMI, 400 мг, и соответствующее плацебо  Амлодипин, таблетки 5 мг и соответствующее плацебо | Пациенты с ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести (50) |
| B2223 | Влияние LCZ696 по сравнению с валсартаном на натрийурез у пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией | LCZ696 400 мг и валсартан 320 мг один раз в сутки в течение 1 недели с перекрестным дизайном | LCZ696, FMI, 200 и 400 мг, и соответствующее плацебо  Валсартан в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 160 и 320 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты со стабильной хронической сердечной недостаточностью (16)  Пациенты с артериальной гипертензией (16) |
| ***Исследования, проведенные в рамках программы разработки LCZ696, которые предоставили результаты, значимые для резюме по клинической фармакологии*** | | | | |
| B2214 | Эффективность, безопасность и переносимость LCZ696 по сравнению с валсартаном у пациентов с СН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНСФВ); исследование PARAMOUNT | LCZ696 50 мг, 100 мг и 200 мг два раза в сутки в течение 36 недель  Валсартан 40 мг, 80 мг и 160 мг два раза в сутки в течение 36 недель | LCZ696, таблетки FMI, 100, 200 мг. Таблетки CSF, 50 мг, и соответствующее плацебо  Валсартан, таблетки, 40 мг, 80 мг и 160 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты с СНСФВ (149) |
| B2314 | Эффективность и безопасность LCZ696 по сравнению с эналаприлом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (СНсСФВ);  Исследование PARADIGM-HF | LCZ696 50 мг, 100 мг и 200 мг два раза в сутки  Эналаприл 2,5 мг, 5 мг и 10 мг два раза в сутки | LCZ696, таблетки FMI, 100, 200 мг. Таблетки CSF, 50 мг, и соответствующее плацебо в таблетках  Эналаприл, таблетки, 2,5, 5, 10 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты с СНсСФВ (4209) |
| A1304 | Безопасность, переносимость и эффективность LCZ696 у пациентов японского происхождения с артериальной гипертензией и нарушением функции почек | LCZ696 100 мг, 200 мг и 400 мг один раз в день; плацебо | LCZ696, таблетки FMI, 100, 200 мг, и соответствующее плацебо (таблеток LCZ696 100 мг) | Пациенты японского происхождения с артериальной гипертензией и нарушением функции почек (32) |
| A1306 | Эффективность и безопасность LCZ696 по сравнению с олмесартаном у пациентов японского происхождения с эссенциальной артериальной гипертензией | LCZ696 200 мг один раз в сутки в течение 1 недели, увеличение до LCZ696 400 мг один раз в сутки в течение 7 недель; плацебо  Олмесартан 20 мг один раз в сутки в течение 8 недель; плацебо | LCZ696, таблетки FMI, 200 мг, и соответствующее плацебо  Олмесартан 20 мг в твердой желатиновой капсуле и соответствующее плацебо | Пациенты японского происхождения с эссенциальной артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести (387) |
| A2201 | Исследование диапазона доз LCZ696 по сравнению с валсартаном и сравнение сакубитрила с плацебо | LCZ69: 100 мг, 200 мг и 400 мг\* один раз в сутки в течение 8 недель (\* одна неделя терапии LCZ696 200 мг с последующей 7‑недельной терапией LCZ696 400 мг); плацебо  Валсартан 80 мг, 160 мг и 320 мг\*\* один раз в сутки в течение 8 недель (\*\* одна неделя терапии валсартаном 160 мг с последующей 7‑недельной терапией валсартаном 320 мг); плацебо  Сакубитрил 200 мг; плацебо | LCZ696, таблетки, 100 мг, 200 мг; CSF, таблетки, 400 мг; и соответствующее плацебо  Валсартан, таблетки, 80 мг и 160 мг, и соответствующее плацебо  Сакубитрил, таблетки CSF, 100 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести (497) |
| A2219 | Исследование подбора доз LCZ696 у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести | LCZ696: 100 мг, 200 мг и 400 мг\* два раза в сутки в течение 8 недель (\* одна неделя терапии LCZ696 200 мг с последующей 7‑недельной терапией LCZ696 400 мг)  плацебо | LCZ696, таблетки FMI, 100, 200 мг, и соответствующее плацебо | Пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести (297) |
| **Перечень клинико-фармакологических исследований сакубитрила** | | | | |
| CVNP489A2102  CVN P489 A2102 | Исследование сакубитрила в однократной возрастающей дозе для оценки фармакокинетики, безопасности, переносимости и влияния приема пищи | Однократные дозы сакубитрила 10, 30, 100, 200 мг; соответствующие плацебо;  Несиритид 1,5 мг в/в | Сакубитрил, капсулы, 5 мг (размер 1)  Сакубитрил, капсулы, 25 мг (размер 1)  Сакубитрил, капсулы, 100 мг (размер 0)  Капсулы плацебо, размер 1, соответствует сакубитрилу 5 мг и 25 мг  Капсулы плацебо, размер 0, соответствует сакубитрилу 100 мг  Несиритид, флаконы, 1,5 мг | Пациенты с легкой артериальной гипертензией (60) |
| CVNP489A2103  CVN P489  A2103 | Многократное исследование возрастающих доз для оценки безопасности, переносимости и механизма действия сакубитрила, применяемого по отдельности и в комбинации с валсартаном; оценка фармакокинетического взаимодействия с валсартаном | Однократные дозы сакубитрила 400 мг, 600 мг;  Многократные возрастающие дозы сакубитрила 10 мг, 30 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг и 600 мг и валсартана 320 мг, соответствующие плацебо, один раз в сутки в течение 14 дней | Сакубитрил, капсулы, 5 мг (размер 1)  Сакубитрил, капсулы, 25 мг (размер 1)  Сакубитрил, капсулы, 100 мг (размер 0)  Капсулы плацебо, размер 1, соответствует сакубитрилу 5 мг и 25 мг и валсартану 160 мг  Капсулы плацебо, размер 0, соответствует сакубитрилу 100 мг Валсартан, капсула, 160 мг (размер 1) | Здоровые  добровольцы (ЗД) (56) |
| **Краткий обзор биофармацевтических исследований LCZ696** | | | | |
| CLCZ696A2103  CLCZ696 A2103 | Относительная биодоступность | 400 мг (1 x  300 мг + 2x50 мг)  валсартан 320 мг  (2 х 160 мг) | Таблетки LCZ696 CSF  Валсартан в зарегистрированных таблетках | ЗД (54) |
| CLCZ696A1101  CLCZ696 A1101 | Влияние приема пищи | Однократная доза 200 мг | Таблетки CSF | ЗД (8) |
| CLCZ696B2114  CLCZ696 B2114 | Биоэквивалентность | 50 мг | CSF2, FMI | ЗД (124) |
| CLCZ696B2126  CLCZ696 B2126 | Относительная биодоступность | 200 мг (в виде мини-таблеток) 200 мг | Мини-таблетки FMI, 200 мг | ЗД (40) |
| **Примечание:**  CSF – лекарственная форма для клинических исследований (Clinical Service Formulation); FMI – окончательный вариант, предназначенный к реализации (Final Market Image);  ЗД – здоровые добровольцы. | | | | |

## 4.1. Фармакокинетика и фармакодинамика у человека

**4.1.1. Фармакокинетика**

Большинство фармакокинетических исследований было проведено с участием здоровых субъектов. Предложенная целевая доза комплекса валсартан+сакубитрил составляет 97 мг/103 мг два раза в сутки в зависимости от переносимости пациентом.

Комплекс валсартан+сакубитрил выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит сакубитрил и валсартан в виде комплекса натриевых солей в следующем количестве: сакубитрил 24 мг /валсартан 26 мг (50 мг), сакубитрил 49 мг / валсартан 51 мг (100 мг), сакубитрил 97 мг / валсартан 103 мг (200 мг).

Комбинированный препарат валсартан+сакубитрил представляет собой комплекс солей, включающий анионные молекулярные фрагменты сакубитрила и валсартана, катионы натрия и молекулы воды в молярном соотношении 1:1:3:2,5, соответственно. После перорального применения при растворении распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил (также известный как AHU377). Сакубитрил впоследствии метаболизируется до ингибитора неприлизина LBQ657.

***Всасывание***

После перорального применения валсартан+сакубитрил распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил. Затем сакубитрил метаболизируется до активного метаболита (LBQ657). Они достигают пиковых концентраций в плазме крови через 2 часа, 1 час и 2 часа, соответственно. После приема комплексного препарата два раза в сутки стабильные уровни сакубитрила, LBQ657 и валсартана достигаются через три дня. В стабильном состоянии кумуляция сакубитрила и валсартана незначительная, в то время как кумуляция активного метаболита сакубитрила увеличивается в 1,6 раза.

Исследование абсолютной биодоступности комплекса валсартан+сакубитрил не проводилось из-за отсутствия лекарственной формы для в/в введения. С учетом уровня [14C]-комплекса валсартан+сакубитрил в исследовании B2105 в моче после перорального применения, предполагаемое всасывание сакубитрила после приема внутрь составляет более 60%. В исследованиях *in vitro* сакубитрил был описан как фармацевтическая субстанция с умеренно высокой проницаемостью.

Абсолютная биодоступность валсартана после приема комплекса валсартан+сакубитрил не оценивалась. Установлено, что биодоступность валсартана в составе комплексного препарата была выше таковой валсартана, представленного на рынке в виде монотерапии. В исследовании A2101 было установлено, что валсартан поступал из комплекса валсартан+сакубитрил со средней относительной биодоступностью 161 % по сравнению с валсартаном в диапазоне доз от 5 до 80 мг. В исследовании A2103 был сделан вывод о сопоставимой биодоступности валсартана после приема комплекса валсартан+сакубитрил в дозе 400 мг (что соответствует 206 мг валсартана) и валсартана 320 мг [2].

***Биоэквивалентность***

Большинство (фармакологических) исследований на протяжении разработки комплекса валсартан+сакубитрил проводили с использованием окончательного варианта таблеток, предназначенного для реализации (FMI). Важно отметить, что базовое исследование 3 фазы, B2314 (PARADIGM HF), проводилось с использованием препаратов FMI в дозах 100 и 200 мг. Для этого и других исследований использовалась лекарственная форма для клинических исследований 2 (CSF2) в дозе 50 мг. В исследовании B2114 сравнивали биодоступность препаратов CSF2 и FMI в дозе 50 мг. Cmax и AUC аналитов валсартана+сакубитрила после приема таблеток FMI в дозе 50 мг, предложенных для реализации, биоэквивалентны таблеткам 50 мг, применявшимся в ходе исследования III фазы. Результаты исследования B2126 указывают на то, что скорость и степень всасывания аналитов комплекса валсартан+сакубитрил одинаковы между формой мини-таблеток для детей (не используемой в дальнейшем) и формой FMI [2].

***Влияние приема пищи***

Cmax сакубитрила снижалась на 48% и 56% после приема комплекса валсартан+сакубитрил с пищей (блюда с низким и высоким содержанием жиров, соответственно) по сравнению с приемом натощак. После приема пищи с высоким содержанием жиров Tmax наступало с задержкой в 1-3 часа. Степень экспозиции AUC была незначительно снижена при приеме с пищей с низким содержанием жиров и, по-видимому, оставалась неизменной после приема пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с применением натощак.

Cmax LBQ657 снижалась на 19 % и 28 % в группах приема с пищей с низким и высоким содержанием жиров, соответственно. Tmax достигалось с задержкой в 2-6 часов при приеме пищи с высоким содержанием жиров. Степень экспозиции LBQ657 при приеме с пищей не изменялась по сравнению с приемом натощак. Cmax валсартана снижалась на 40 % при приеме пищи с низким и высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак. Tmax наступало с задержкой на 1,75-4 часа при приеме с пищей с высоким содержанием жиров.

AUC валсартана снижалась на 30 % при приеме с пищей с низким содержанием жиров по сравнению с группой приема натощак и лишь в незначительной степени после приема пищи с высоким содержанием жиров.

Во время базового исследования III фазы валсартан+сакубитрил применялся независимо от приема пищи. Это считается приемлемым. Наиболее выраженное влияние приема пищи было обнаружено для валсартана, и оно было признано клинически не значимым. Активный метаболит LBQ657 продемонстрировал лишь небольшое снижение Cmax, но не AUC.

В заключение следует отметить, что прием комплекса валсартан+сакубитрил с пищей не оказывал клинически значимого влияния на системную экспозицию сакубитрила, LBQ657 и валсартана. Валсартан+сакубитрил можно принимать как с пищей, так и без нее.

Кроме того, взаимодействия из-за изменения pH желудка не ожидается, поскольку в исследовании взаимодействия с омепразолом влияния на аналиты валсартана+сакубитрила не наблюдалось [2].

***Распределение***

Кажущийся объем распределения (Vz/F) сакубитрила и валсартана составил, соответственно, 157,4 л и 107,8 л после применения комплекса валсартан+сакубитрил, что свидетельствует о распределении в тканях. Анализируемые вещества валсартана+сакубитрила были в значительной степени связаны с белками плазмы крови. Связывание сакубитрила, LBQ657 и валсартана с белками плазмы крови составляло 97%, 97% и 94%, соответственно. Как сакубитрил, так и LBQ657 в высокой степени связывались с альбумином сыворотки крови человека (99 %) и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином (AGP). Связывание LBQ657 и валсартана с белками было сопоставимым у субъектов с легкой печеночной недостаточностью и у здоровых субъектов. Свободные фракции LBQ657 у субъектов с умеренной печеночной недостаточностью были несколько выше, чем у здоровых субъектов соответствующего возраста. Данные исследования баланса масс показали, что радиоактивность, связанная с лекарственным препаратом, распределялась в эритроциты в незначительной степени. Основываясь на сравнении экспозиции таблеток в спиномозговой жидкости (СМЖ) и плазме крови, LBQ657 проникает через гематоэнцефалический барьер в незначительной степени (0,28 %) [1].

***Метаболизм***

После перорального применения комплекс валсартан+сакубитрил распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил. Системно сакубитрил легко превращается в активный метаболит путем гидролиза сложного эфира с предполагаемым конечным периодом полувыведения около 1,5 часов после перорального применения валсартана+сакубитрила и, возможно, также под действием эстераз в желудочно-кишечном тракте. Данные *in vitro* показали, что карбоксилэстераза (CES)1b и CES1c аналогичным образом способствуют превращению сакубитрила в LBQ657, тогда как CES2 не оказывает такого действия. Экспозиция других метаболитов считается клинически не значимой из-за очень низких концентраций. Профиль метаболизма аналогичен профилю, наблюдаемому у других видов. LBQ657 является основным циркулирующим метаболитом сакубитрила в плазме крови. Значения проницаемости *in vitro* позволяют отнести LBQ657 к веществам с низкой проницаемостью. Можно сделать вывод, что сакубитрил и LBQ657 не подвергаются значительному метаболизму с участием изоферментов цитохрома Р450 (CYP450).

Поскольку LBQ657 является преобладающим метаболитом как в плазме крови, так и в экскретах, можно сделать вывод, что он не подвергается существенному метаболизму. Период полувыведения активного метаболита сакубитрила был определен как ≈11,5 часов, и концентрации по сравнению с сакубитрилом были высокими (в 4 раза выше). Средняя пиковая концентрация после введения 200 мг составляла около 8000 нг/мл. Максимальные концентрации достигались через 1,5-2 часа.

Валсартан метаболизируется незначительно, метаболизм до валерил-4-гидроксивалсартана, на долю которого приходится менее 10% от общей введенной дозы, опосредован CYP2C9 [1].

***Выведение***

Около 52-6 % дозы сакубитрила из комплекса валсартан+сакубитрил выводилось с мочой и около 37-48% дозы – с калом. Превращение в LBQ657 было практически полным, метаболит LBQ657 был основным компонентом, обнаруживаемым в выделениях. Почечный клиренс активного метаболита сакубитрила был выше расчетной клубочковой фильтрации (fu\*СКФ), и, таким образом, выведение почками, вероятно, включало активную секрецию. Данные *in vitro* показали, что это может быть опосредовано OAT3. Второстепенный путь, выведение печенью/с желчью, может включать захват OATP1B1 и 1B3 в печени.

Валсартан выводится главным образом с калом (около 86% дозы) и мочой (около 13% дозы), в основном в неизмененном виде [2].

**4.1.1.1. Линейность фармакокинетики**

Экспозиция сакубитрила, его активного метаболита и валсартана увеличивалась практически линейно пропорционально дозе в исследовании объединенного анализа CLCZ696B; при 2-кратном увеличении дозы комплекса валсартан+сакубитрил экспозиция сакубитрила увеличивалась пропорционально дозе, а экспозиция LBQ657 и валсартана увеличивалась в 1,87 и 1,69 раза, соответственно.

После применения комплекса валсартан+сакубитрил 200 мг 2 раза/сут в течение 5 дней отмечалась незначительная кумуляция сакубитрила, LBQ657 и валсартана с Racc, равным, соответственно, 1,10, 1,61 и 1,30. Tmax трех анализируемых веществ не изменялась. В объединенном анализе значения периода полувыведения были равны 1,4 ч (сакубитрил), 11,5 ч (LBQ657) и 9,9 ч (валсартан). С учетом этих значений периода полувыведения считается, что кумуляция является ожидаемой. Эти коэффициенты накопления были подтверждены в объединенном анализе и, как ожидается, будут выше в популяциях пациентов [2].

**4.1.1.2. Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пациенты с нарушением функции почек***

Экспозиция комплекса валсартан+сакубитрил увеличивалась в 1,27 раза, 2,29 раза и 2,90 раза у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой почечной недостаточностью, соответственно, по сравнению со здоровыми субъектами. Не отмечали существенного влияния легкой или умеренной почечной недостаточности на экспозицию как сакубитрила, так и валсартана. Если тяжелая почечная недостаточность не оказывала влияния на экспозицию сакубитрила, применение валсартана при ней увеличивалось в 1,58 раза. У пациентов на диализе исследований не проводили.

В популяционном ФК-анализе наблюдалось ≈ 2-кратное увеличение экспозиции LBQ657 у пациентов с умеренной почечной недостаточностью по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек [2].

***Пациенты с нарушением функции печени***

Общая концентрация сакубитрила увеличивалась в 1,5 и 3,4 раза, LBQ657 – в 1,5 и 1,9 раза, валсартана – в 1,2 и 2,1 раза у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, соответственно, по сравнению с подобранными здоровыми субъектами. Исследований с участием пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводили.

В популяционном ФК-анализе общий билирубин, маркер печеночной недостаточности, был идентифицирован как возможная значимая ковариата. При сравнении пациентов с высоким (> 9 мкмоль/л) и низким (≤ 9 мкмоль/л) уровнями общего билирубина предполагается увеличение AUCssна ≈30 % у валсартана, но минимальное увеличение этого параметра у LBQ657 [2].

***Пол и расовая принадлежность***

Пол не влияет на фармакокинетику комплекса валсартан+сакубитрил, фармакокинетика LBQ657 и валсартана у мужчин и женщин одинакова. Кроме того, не наблюдается существенного влияния расовой или этнической принадлежности пациентов на фармакокинетику аналитов комплекса валсартан+сакубитрил [2].

***Масса тела***

Фармакокинетический анализ выявил отсутствие клинически значимой разницы в экспозиции сакубитрила, валсартана и LBQ657 у субъектов с массой тела более 99 кг по сравнению с субъектами с массой тела менее 75 кг. В популяционном ФК-анализе масса тела увеличивала экспозицию LBQ657 (p<0,05), на ≈15 % при меньшей массе тела (≤ 65 кг по сравнению с > 65 кг) [2].

***Пациенты пожилого возраста***

Ожидается, что у пациентов старше 65 лет концентрация сакубитрила, LBQ657 и валсартана будет выше на 22%, 39% и 24%, соответственно. Это может быть связано со снижением функции почек у субъектов пожилого возраста. Число пожилых субъектов, включенных в ФК/ФД-исследования, было низким (16 субъектов в возрасте 75-84 лет), или такие субъекты вообще отсутствовали (пациенты в возрасте >85 лет). Однако пациенты пожилого возраста были включены в контролируемые и неконтролируемые исследования, и безопасность и эффективность были установлены в группах пациентов старшего возраста. Процентная доля пожилых пациентов, включенных в исследование III фазы, соответствовала другим исследованиям СН и считалась достаточной для оценки комплекса валсартан+сакубитрил в целевой популяции с большим количеством пожилых пациентов. Во всех возрастных группах эффективность в отношении первичной конечной точки и ее компонентов была выше при применении валсартана+сакубитрила по сравнению с эналаприлом, хотя, как абсолютная, так и относительная польза была ниже, чем в группах более молодых пациентов. Частота НЯ и СНЯ с возрастом увеличивается, но, как и у более молодых субъектов, при применении комплекса валсартан+сакубитрил наблюдалось меньшее количество НЯ по сравнению с терапией эналаприлом. ФК/ФД: воздействие валсартана и LBQ657 оценивали в субпопуляции пациентов с СН, которые участвовали в исследовании PARADIGM-HF. Значения AUC в равновесном состоянии как для LBQ657, так и для валсартана, как правило, были выше у пожилых пациентов, но лишь в небольшой степени. Таким образом, коррекция дозы не требуется, и достаточно подчеркнуть важность подбора дозы для пожилых пациентов в зависимости от функции почек [2].

***Дети***

Фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность и эффективность еще не были оценены в клинических исследованиях с участием детей с СН ни для LCZ696 (сакубитрил/валсартан), ни для сакубитрила или валсартана по отдельности. LCZ696 показан взрослым, и в настоящее время показания к применению у детей (в возрасте <18 лет отсутствуют) [2].

**4.1.1.3. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

**Другие лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику сакубитрила, LBQ657 или валсартана**

Проведена оценка вероятности взаимодействия сакубитрила, его активного метаболита (LBQ657) и валсартана *in vitro* и *in vivo*. Сакубитрил интенсивно метаболизируется за счет системной активности эстераз и, возможно, также за счет активности эстераз в желудочно-кишечном тракте. Следовательно, лекарственные взаимодействия (ЛВ) могут возникать при применении других препаратов, ингибирующих эстеразу.

Сакубитрил и его активный метаболит LBQ657 не подвергаются метаболизму, опосредованному CYP. Валсартан метаболизируется в ограниченной степени (около 10 %) при участии CYP2C9, который является ферментом, ответственным за образование 4-гидроксивалерилового метаболита валсартана в микросомах человека. Поэтому взаимодействий с ингибиторами индукторов ферментов цитохрома Р450 не ожидается.

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что сакубитрил является субстратом для Pgp, однако его значение Km, связанное с взаимодействием сакубитрила с Pgp, составляло >100 мкМ, что превышает ожидаемую максимальную концентрацию сакубитрила в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, едва ли Pgp будет клинически значимым переносчиком данного лекарственного средства.

Было установлено, что LBQ657 является субстратом для OAT3, OATP1B1 и OATP1B3. Сообщается, что валсартан является субстратом для транспортеров печеночного захвата OATP1B1/OATP1B3 и печеночного эффлюксного транспортера MRP2. Риск взаимодействия *in vivo* не изучали [2].

**Влияние сакубитрила, LBQ657 или валсартана на другие лекарственные препараты**

Сакубитрил является слабым ингибитором CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19, но не в клинически значимых концентрациях. LBQ657 является слабым ингибитором CYP2C9, что может быть клинически значимым. При использовании объединенных микросом печени человека (HLM) не наблюдалось зависимого от времени ингибирования CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5. Валсартан не является клинически значимым ингибитором CYP. Сакубитрил и валсартан не являются индукторами CYP. Хотя данные in vitro показали, что LBQ657 и валсартан являются слабыми ингибиторами CYP2C9, в исследовании B2112 не наблюдалось соответствующего взаимодействия с субстратом CYP2C9 варфарином.

Сакубитрил является ингибитором транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и транспортера OAT3. Кроме того, валсартан является ингибитором OAT3 и OAT1. Комплекса валсартан+сакубитрил может увеличивать системную экспозицию субстратов OATP1B1 и OATP1B3, например, статинов. В клиническом исследовании B2115 одновременное применение валсартана+сакубитрила с аторвастатином подтвердило, что одновременное применение обоих препаратов увеличивало Cmax аторвастатина и его метаболитов до 2 раз и AUC 1,3-кратно.

Исследование B2116 было проведено для оценки взаимодействия с субстратами OAT3. Одновременное применение фуросемида в дозе 40 мг (однократная доза) и комплекса валсартан+сакубитрил в дозе 200 мг 2 раза/сут (равновесное состояние) по сравнению с фуросемидом в дозе 40 мг (однократная доза) приводило к снижению экспозиции фуросемида, Cmax и AUC были снижены на 50 % и 28 %, соответственно. Выведение фуросемида с мочой также было снижено на 26 %. В этом исследовании также оценивали потенциальное фармакодинамическое взаимодействие фуросемида и комплекса валсартан+сакубитрил путем сравнения объема мочи и выведения натрия, калия и креатинина после однократного применения фуросемида с одновременным применением фуросемида и валсартана+сакубитрила (в равновесном состоянии). По сравнению с фуросемидом по отдельности одновременное применение валсартана+сакубитрила снижало среднее выведение натрия с мочой в течение первых 4 часов после применения препарата на 36,7 ммоль и приводило к небольшому снижению на 1,5 ммоль в течение следующих 4 часов. На выведение калия и креатинина это не влияло, а также наблюдалось небольшое уменьшение диуреза.

Функция другого протестированного транспортера Pgp под влиянием сакубитрила или комплекса валсартан+сакубитрил не изменялась. Несколько исследований с субстратами дигоксином (исследование B2111) и карведилолом (исследование B2125) подтвердили, что валсартан+сакубитрил не влияет на функцию транспортера Pgp.

В исследовании B2113 оценивали влияние омепразола на фармакокинетику аналитов валсартана+сакубитрила, чтобы определить влияние pH желудка на всасывание исследуемого препарата. В этом исследовании взаимодействия не наблюдалось.

В исследовании B2122 оценивали вероятность лекарственного взаимодействия между комплексом валсартан+сакубитрил и субстратом OCT1 метформином. Фармакокинетика комплексного препарата в равновесном состоянии не изменялась при применении в комбинации с метформином, однако Cmax и AUC метформина были снижены на 23 % при одновременном применении с валсартаном+сакубитрилом.

При одновременном применении валсартана+сакубитрила с амлодипином и гидрохлоротиазидом клинически значимых взаимодействий не наблюдалось.

Поскольку активный метаболит сакубитрила обладал тератогенным потенциалом в доклинических исследованиях, было проведено исследование фармакокинетического взаимодействия *in vivo* с комплексом валсартан+сакубитрил и комбинированным оральным контрацептивом, как того требует руководство по изучению взаимодействию EMA для тератогенных веществ, независимо от результатов исследований индукции *in vitro*. Исследование включало 7 дней применения валсартана+сакубитрила. Наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение AUC и Cmax левоноргестрела (на 7% и 15%, соответственно), в то время как статистически значимого влияния на показатели этинилэстрадиола не наблюдалось.

В исследовании B2225 добавление однократной дозы силденафила к комплексу валсартан+сакубитрил в равновесном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией сопровождалось значительно большим снижением артериального давления по сравнению с применением только исследуемого препарата. Наблюдаемое дополнительное снижение артериального давления наблюдалось в основном в первые несколько часов после применения силденафила.

В исследовании B2128 оценивали потенциал фармакодинамического взаимодействия между валсартаном+сакубитрилом и нитроглицерином, вводимым внутривенно. Фармакодинамического взаимодействия между нитроглицерином и комплексом валсартан+сакубитрил в отношении снижения артериального давления не отмечалось. Однако при применении нитроглицерина с исследуемым препаратом наблюдалось увеличение частоты пульса [2].

**4.1.2. Фармакодинамика у человека**

В таблице ниже представлен обзор исследований, в ходе которых получены фармакодинамические данные.

**Таблица 4-2.** Обзор основных исследований, содержащих данные о фармакодинамике.

| **Номер исследования** | **Описание исследования** |
| --- | --- |
| A2102 | LCZ696A2102 было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием в параллельных группах с временной задержкой с применением однократных и многократных возрастающих доз для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики LCZ696 у здоровых субъектов. Дозы в режиме многократного применения варьировали от 0 (плацебо) до 900 мг один раз в сутки. В каждый из двух дней исследования для анализа были доступны данные от 7-9 субъектов. Конечными точками анализа были изменения площади «концентрация цГМФ в плазме крови–эффект» (AUEC) по сравнению с исходным уровнем. |
| A2103 | Открытое рандомизированное исследование с перекрестным введением двух доз в течение двух периодов для определения относительной биодоступности валсартана после приема 400 мг LCZ696 по сравнению с препаратом Диован 320 мг у здоровых добровольцев. |
| A2117 | Открытое нерандомизированное исследование с целью изучения безопасности/переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики LCZ696 у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью. |
| A2126 | Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование для изучения влияния LCZ696 на концентрацию β-амилоида в спинномозговой жидкости (СМЖ) у здоровых субъектов. Это было неподтверждающее, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с многократным применением, в котором изучали влияние LCZ696 на концентрацию β-амилоида в ликворе у здоровых субъектов. |
| A2201 | Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности LCZ696 (100 мг, 200 мг и 400 мг 1 раз/сут) по сравнению с валсартаном (80, 160, 320 мг 1 раз/сут) или сакубитрилом (200 мг 1 раз/сут) по отдельности. Исследование проводилось у пациентов европеоидной расы с эссенциальной артериальной гипертензией. Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с подбором доз под контролем активного препарата и плацебо с 8‑недельной терапией у пациентов с артериальной гипертензией. |
| B2123 | Рандомизированное, частично слепое, плацебо-контролируемое перекрестное исследование для оценки влияния однократных терапевтических и сверхтерапевтических доз LCZ696 на исходные и плацебо-скорректированные интервалы QTc у здоровых добровольцев мужского пола. Это было рандомизированное, частично слепое, однодозовое перекрестное исследованием под контролем активного препарата и плацебо с двенадцатью последовательностями приема с участием здоровых мужчин. Исследование включало период скрининга продолжительностью до 21 дня, четыре исходных периода (по 1 дню каждый), четыре периода лечения (по 2 дня каждый), разделенные тремя периодами отмывки продолжительностью не менее 4 дней, и окончательную оценку в конце исследования примерно через 4-10 дней после последней дозы. Общая продолжительность участия в исследовании для каждого субъекта составляла примерно 8 недель. |
| B2207 | Рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах для оценки метаболических эффектов LCZ696 и амлодипина у субъектов с ожирением и артериальной гипертензией. Это было поисковое, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с двойной маскировкой в параллельных группах для оценки метаболических эффектов LCZ696 и амлодипина у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией. Исследование началось с периода скрининга (до 4 недель), за которым следовал период отмывки (с 28‑го по 1‑й день), период двойной слепой терапии (с 1‑го по 57‑й день) и завершилось визитом окончания исследования. |
| B2223 | LCZ696B2223 было рандомизированным, двойным слепым, двусторонним перекрестным исследованием. После скрининга 16 пациентов с СН были рандомизированы для получения LCZ696 в дозе 200 мг 2 раза/сут и валсартана в дозе 160 мг 2 раза/сут в течение 7 дней в двух перекрестных периодах лечения, при этом они продолжали получать стабильную терапию валсартаном в дозе 160 мг 2 раза/сут в течение 7‑дневного вводного периода и периодов отмывки. Целью данного исследования была оценка влияния LCZ696 и валсартана на выведение натрия у пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (фракция выброса ≤ 40 % и концентрация BNP в плазме крови ≥ 100 пг/мл) и у пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией. |
| B2314 PARADIGM-HF | Paradigm-HF было базовым исследованием и оно подробно описано в разделе эффективности. |

**Механизм действия и первичная фармакология**

Фармакодинамические данные, полученные в программах изучения клинической фармакологии и клинических разработок, показали, что комплекс валсартан+сакубитрил имеет новый механизм действия ингибитора рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI) путем одновременного ингибирования неприлизина (нейтральной эндопептидазы; NEP) посредством LBQ657, активного метаболита пролекарства сакубитрила, и путем блокирования рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1) посредством валсартана. Сердечно-сосудистые эффекты валсартана+сакубитрила у пациентов с сердечной недостаточностью объяснялись усилением пептидов, которые разрушаются неприлизином, таких как натрийуретические пептиды (НП), LBQ657, и одновременным подавлением валсартаном вредного воздействия ангиотензина II.

NP оказывают действие путем активации мембраносвязанных рецепторов, связанных с гуанилилциклазой (NPR-A и -B), что приводит к повышению концентрации второго мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который по этой причине использовался в качестве одного из многочисленных биомаркеров, указывающих на ингибирование неприлизина. NP ассоциированы с благоприятными сердечно-сосудистыми и почечными эффектами, включая снижение АД, расширение сосудов, натрийурез и диурез, увеличение клубочковой фильтрации и почечного кровотока, ингибирование высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, антигипертрофические и антифиброзные эффекты.

В 7-дневном исследовании под контролем валсартана (B2223) у пациентов с СНсСФВ применение комплекса валсартан+сакубитрил приводило к первоначальному увеличению натрийуреза, увеличению уровня цГМФ в моче и снижению уровня MR-proANP и NT-proBNP в плазме крови по сравнению с валсартаном.

В 21дневном открытом неконтролируемом исследовании у пациентов с СНсСФВ (A2117) валсартан+сакубитрил увеличивал уровень ANP и цГМФ в моче и уровень цГМФ в плазме крови и снижал уровни NT-proBNP, альдостерона и эндотелина-1 в плазме крови по сравнению с исходным уровнем.

Комплекс валсартан+сакубитрил также блокировал AT1-рецепторы, о чем свидетельствует повышенная активность ренина в плазме крови и концентрация ренина в плазме в крови.

Применение только сакубитрила приводило к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови [A2103]. Поскольку применение валсартана+сакубитрила также приводит к повышению уровня ангиотензина II из-за блокады AT1-рецепторов и последующего ингибирования отрицательной обратной связи для ангиотензина II, индивидуальную роль сакубитрила и валсартана в повышении уровня ангиотензина II после введения комплекса валсартан+сакубитрил определить невозможно [2].

***Блокада АТ1-рецепторов***

Данные биомаркеров (повышение активности ренина в плазме крови, концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови) демонстрируют, что у пациентов с сердечной недостаточностью комплекс валсартан+сакубитрил вызывает блокаду AT1-рецепторов, сопоставимую с блокадой, вызываемой валсартаном. Валсартан+сакубитрил также приводил к снижению уровня альдостерона у пациентов с СНсСФВ [A2117: -21 % через 21 день, PARADIGM-HF: -15,1 % через 8 месяцев] [2].

***Влияние на почки***

Поскольку натрийуретические пептиды подавляют реабсорбцию натрия, что приводит к натрийуретическому и диуретическому эффектам и усиливается в результате ингибирования неприлизина, как натрийурез, так и диурез были изучены в рамках программы клинико-фармакологических исследований валсартана+сакубитрила.

В первый день применения комплекс валсартан+сакубитрил приводил к большему натрийурезу (+11 %) и диурезу (+11 %) у пациентов с СН, чем валсартан (B2223). Совокупные данные за одну неделю показали небольшое снижение этих параметров (на -8 % и -6 %, соответственно). Данные в отношении измеренной СКФ и почечного кровотока (ПКТ) не были однозначными [2].

**Вторичная фармакология**

***Влияние на артериальное давление***

Применение валсартана+сакубитрила было связано со снижением АД у здоровых субъектов, субъектов с СН и субъектов с артериальной гипертензией без устойчивого увеличения частоты сердечных сокращений. Самым крупным исследованием в программе с участием пациентов с артериальной гипертензией на сегодняшний день является исследование A2201. В этом исследовании также были получены данные о ФД, характеристиках компонентов валсартана+сакубитрила и выборе дозы. Целью этого исследования была оценка эффективности и безопасности LCZ696 (100 мг, 200 мг и 400 мг 1 раз/сут) по сравнению с валсартаном (80, 160, 320 мг 1 раз/сут) или сакубитрилом (200 мг 1 раз/сут) по отдельности. Исследование проводилось у пациентов европеоидной расы с эссенциальной артериальной гипертензией. Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование с подбором доз под контролем активного препарата и плацебо с 8-недельной терапией у пациентов с артериальной гипертензией. Основные результаты исследования включены в таблицу 4-3.

**Таблица 4-3.** Сравнение изменения среднего диастолического артериального давления в положении сидя (ссДАД) на 8-й неделе относительно исходного уровня в пределах одной группы лечения (Популяция в соответствии с назначенным лечение.

| **Группа лечения** | **N** | **Исходное среднее (СОШ)** | **Среднее на 8‑й неделе (СОШ)** | **Среднее изменение (СОШ)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| LCZ696 100 мг | 154 | 99,97 (0,28) | 89,77 (0,70) | -10,20 (0,69) |
| LCZ696 200 мг | 168 | 99,97 (0,31) | 87,00 (0,72) | -12,97 (0,72) |
| LCZ696 400 мг | 170 | 100,41 (0,31) | 86,38 (0,71) | -14,04 (0,72) |
| Валсартан 80 мг | 163 | 99,47 (0,32) | 90,48 (0,71) | -9,00 (0,68) |
| Валсартан 160 мг | 163 | 100,02 (0,32) | 90,05 (0,76) | -9,97 (0,77) |
| Валсартан 320 мг | 163 | 99,50 (0,28) | 88,63 (0,73) | -10,87 (0,73) |
| Сакубитрил 200 мг | 164 | 100,16 (0,30) | 90,29 (0,71) | -9,87 (0,70) |
| Плацебо | 172 | 99,02 (0,29) | 92,61 (0,74) | -6,40 (0,77) |
| **Примечание:**  СОШ – стандартная ошибка. | | | | |

***Липолиз***

Ангиотензин II и ANP участвуют в регуляции метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот, включая усиление липолиза в жировой ткани с помощью ANP. Поскольку увеличение липолиза может привести к нарушению чувствительности к инсулину, метаболические эффекты комплекса валсартан+сакубитрил были изучены в рамках программы клинико-фармакологических исследований.

В исследовании B2207 сравнивали влияние лечения пациентов с артериальной гипертензией, страдающих ожирением, в течение 8 недель с помощью LCZ696 (400 мг 1 раз/сут) или амлодипина (10 мг 1 раз/сут) на индекс чувствительности к инсулину (SI). SI улучшался как после применения амлодипина (+3,8%), так и после применения LCZ696 (+11,9%). Различие между группами не было статистически значимым [2].

***Амилоид-β***

Исследования *in vitro* и доклинические исследования показали, что неприлизин является одним из множества ферментов, участвующих в протеолитическом распаде β-амилоида (Aβ). Чтобы изучить риск накопления Aβ в головном мозге, уровни Aβ в СМЖ были проанализированы у здоровых добровольцев после 2 недель терапии валсартаном+сакубитрилом или плацебо.

В исследовании A2126 введение валсартана+сакубитрила в дозе 400 мг один раз в сутки в течение 14 дней не приводило к изменениям концентрации амилоидогенных Аβ подтипов 1-40 и 142 в спинномозговой жидкости, несмотря на наличие измеримых концентраций LBQ657 в спинномозговой жидкости, достаточных для ингибирования неприлизина. Для Aβ 1-38 в СМЖ было обнаружено увеличение как после терапии исследуемым препаратом (58 %), так и после применения плацебо (11 %). Эффект терапии (42 %, 95 % ДИ: 5–91 %) был статистически значимым (р=0,023). Также наблюдалось повышение уровня Aβ в плазме крови в дни лечения 1-40 валсартаном+сакубитрилом (исходно: 2287,0 пг/мл\*ч, изменение: 1143,9 пг/мл\*ч (+50,0 %)) [2].

***Сердечная проводимость и реполяризация***

Влияние комплекса валсартан+сакубитрил на сердечную проводимость (интервал PR, продолжительность QRS) и реполяризацию (интервал QT) было изучено в рандомизированном, частично слепом (моксифлоксацин в открытом режиме) перекрестном исследовании под контролем плацебо и активного препарата (моксифлоксацин) с однократным применением у здоровых мужчин с использованием холтеровского мониторинга [Исследование B2123]. Исследуемый препарат не оказывал значимого влияния на QT/QTc [2].

***Взаимосвязь между концентрацией в плазме крови и эффектом***

Чтобы оценить зависимость «доза-ответ» для комплекса валсартан+сакубитрил в отношении ответа со стороны биомаркера, был проведен анализ дозозависимого ответа со стороны циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) после многократно возрастающих доз исследуемого препарата у здоровых субъектов [A2102]. Как говорилось ранее, цГМФ является биомаркером ингибирования неприлизина. Моделирования зависимости реакции от экспозиции не проводили, поскольку концентрации комплекса валсартан+сакубитрил в плазме крови не измеряли в то время, когда собирали образцы для измерения биомаркеров.

Модель Emax использовалась для описания изменений AUEC цГМФ по сравнению с исходным уровнем. Изменения AUEC цГМФ относительно исходного уровня в диапазоне доз исследуемого препарата от 0 до 900 мг были подробно описаны с помощью модели Emax с резким дозозависимым ответом при более низких дозах (примерно до 100 мг) и насыщением эффекта при более высоких дозах (200 мг и выше). Спрогнозированные моделью средние значения, наложенные на индивидуальное изменение AUEC цГМФ, относительно исходного уровня показаны на рисунке ФД2. Максимальное изменение (Emax) в цГМФ AUEC относительно исходного уровня по оценкам составило 2,03 и 1,67 нмоль/л на 6-й и 12-й день, соответственно. Моделирование цГМФ (95 % ДИ) относительно этого максимального значения было оценено как 56 % (21 %, 92 %), 72 % (43 %, 100 %), 84 % (64 %, 100 %) и 91 % (80 %, 100 %) при дозе комплекса валсартан+сакубитрил 50, 100, 200 и 400 мг один раз в сутки, соответственно.

Кривые дозозависимости цГМФ, оцененные по результатам исследования A2102, показали, что с точки зрения ответа со стороны биомаркеров доза 200 мг один раз в сутки превосходит дозы 100 мг и 50 мг один раз в сутки, поскольку вызывает наибольшее увеличение цГМФ. Кроме того, кривая дозозависимого ответа со стороны цГМФ изначально крутая и сглаживается при дозе 200 мг и выше, что приводит лишь к небольшому дальнейшему увеличению ответа со стороны цГМФ при увеличении дозы выше 200 мг. Следовательно, доза валсартан+сакубитрил 200 мг обеспечивает близкое к максимальному ингибирование неприлизина. При дальнейшем увеличении дозы дополнительной пользы в отношении ингибирования неприлизина не ожидается [2].

## 4.2. Безопасность и эффективность

### 4.2.1. Клиническая эффективность

В регистрационных исследованиях комплекса валсартан+сакубитрил приняло участие в общей сложности 15843 пациента. Из них хотя бы одну дозу валсартана+сакубитрила приняли 8352 пациента, из них 4209 пациентов получали терапию по поводу хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка, 2419 пациентов - по поводу хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и 1724 по поводу эссенциальной артериальной гипертензии. В клиническом исследовании PARADIGM-HF применение комплекса сакубитрила и валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого препарата против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью составляло 4,7% (3,1% для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8% для первой госпитализации в связи с сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20% (отношение рисков (ОР) 0,80, p=0,0000002). В исследовании PARAGON-HF валсартан+сакубитрил снизил частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу валсартана+сакубитрила, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Антигипертензивный эффект комплекса валсартан+сакубитрил был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых исследованиях CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306, в сравнении с олмесартаном. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок - 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД [3-6].

**4.2.1.1. Хроническая сердечная недостаточность**

PARADIGM-HF, базовое исследование III фазы, представляло собой международное, рандомизированное, двойное слепое исследование с участием 8442 пациентов, в котором сравнивали сакубитрил/валсартан и эналаприл у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] ≤ 40 %, изменено позже до ≤ 35 %) в дополнение к другой терапии сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой была комбинированная конечная точка смерти от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН). Пациенты с САД <100 мм рт. ст., тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) и тяжелой печеночной недостаточностью были отсеяны при скрининге и, следовательно, не подвергались проспективному изучению.

До участия в исследовании пациенты получали эффективную стандартную терапию, которая включала ингибиторы АПФ/БРА (> 99 %), бета-блокаторы (94 %), антагонисты минералокортикоидов (58 %) и диуретики (82 %). Средняя продолжительность наблюдения составляла 27 месяцев, пациенты получали лечение в течение 4,3 лет.

Пациентам необходимо было прекратить применяемую терапию ингибиторами АПФ или БРА и перейти на последовательный односторонне слепой вводный период, в течение которого они получали эналаприл 10 мг два раза в сутки, затем следовал односторонний слепой период терапии сакубитрилом/валсартаном 100 мг два раза в сутки с увеличением дозы до 200 мг два раза в сутки (случаи выбытия во время данного периода см. в разделе 4.8). Затем они были рандомизированы в двойной слепой период исследования, в течение которого получали либо сакубитрил/валсартан 200 мг, либо эналаприл 10 мг два раза в сутки [сакубитрил/валсартан (n=4209); эналаприл (n=4233)].

Средний возраст изученной популяции составлял 64 года, 19 % участников были в возрасте 75 лет и старше. При рандомизации 70 % пациентов были отнесены к II классу NYHA, 24 % - к III классу и 0,7 % - к IV классу. Средняя ФВЛЖ составила 29 %, у 963 (11,4 %) пациентов исходная ФВЛЖ была >35 % и ≤ 40 %.

В группе сакубитрила/валсартана 76 % пациентов в конце исследования оставались на целевой дозе 200 мг два раза в сутки (средняя суточная доза 375 мг). В группе эналаприла 75 % пациентов в конце исследования оставались на целевой дозе 10 мг два раза в сутки (средняя суточная доза 18,9 мг).

Сакубитрил/валсартан превосходил эналаприл, снижая риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью до 21,8 % по сравнению с 26,5 % у пациентов, получавших эналаприл. Абсолютное снижение риска составило 4,7 % для комбинированной конечной точки смерти от ССЗ или госпитализации с СН, 3,1 % только для смерти от ССЗ и 2,8 % только для первой госпитализации с СН. Относительное снижение риска составило 20 % по сравнению с эналаприлом (см. таблицу 4-4). Этот эффект наблюдался на ранних стадиях и сохранялся на протяжении всего исследования (см. рисунок 4-1). Оба компонента способствовали снижению риска. Внезапная смерть составила 45 % случаев смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний и была снижена на 20 % у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (ОР 0,80, р=0,0082). Недостаточность нагнетательной функции сердца была причиной 26 % случаев смерти от сердечно-сосудистого заболевания и снижалась на 21 % у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (ОР 0,79, р=0,0338).

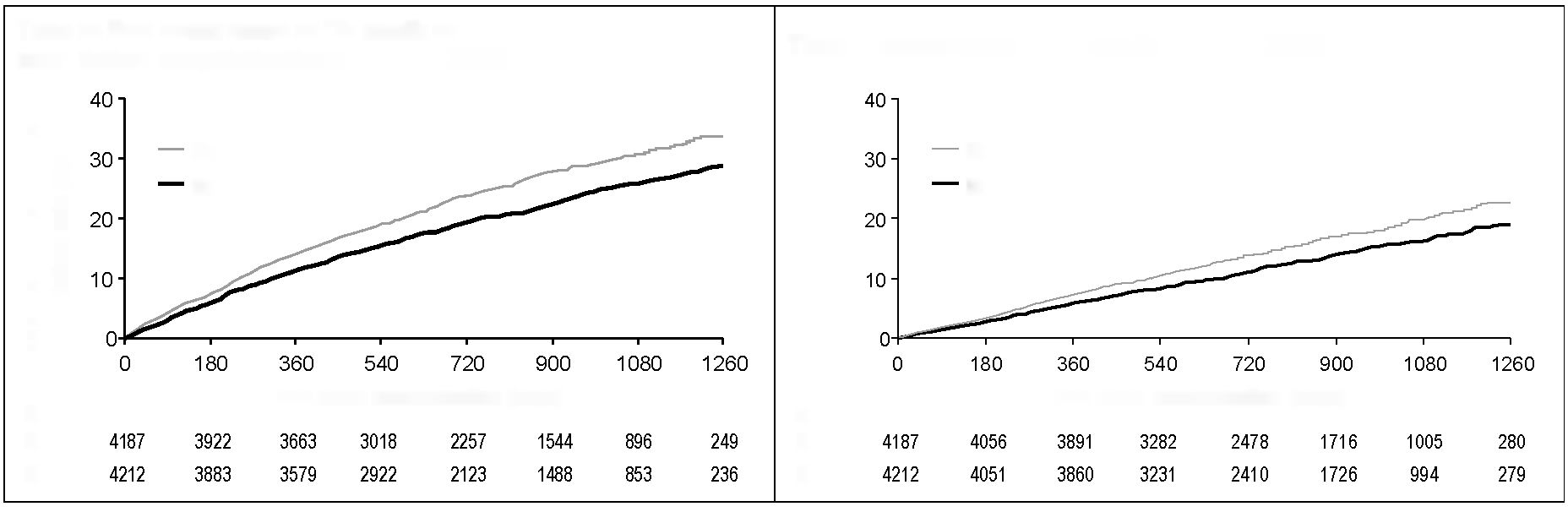
Это снижение риска устойчиво наблюдалось во всех подгруппах, включая подгруппы по следующим факторам: пол, возраст, расовая принадлежность, географический регион, класс NYHA (II/III), фракция выброса, функция почек, сахарный диабет или артериальная гипертензия в анамнезе, предшествующая терапия сердечной недостаточности и фибрилляция предсердий.

Сакубитрил/валсартан улучшал выживаемость со значительным снижением смертности по любой причине на 2,8 % (сакубитрил/валсартан – на 17 %, эналаприл – на 19,8 %). Относительное снижение риска составило 16 % по сравнению с эналаприлом (см. таблицу 4-4) [3].

**Таблица 4-2.** Эффект терапии для первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов и смертности по любой причине в периоде наблюдения со средней продолжительностью 27 месяцев.

| **Показатель** | **Сакубитрил/**  **валсартан**  **N=4187**  **n (%)** | **Эналаприл**  **N=4212**  **n (%)** | **Отношение рисков**  **(95 % ДИ)** | **Снижение относительного риска** | **значение р\*\*\*** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Первичная комбинированная конечная точка смерти от ССЗ и госпитализации по причине сердечной недостаточности\* | 914 (21,83) | 1117 (26,52) | 0,80 (0,73, 0,87) | 20 % | 0,0000002 |
| **Отдельные компоненты первичной комбинированной конечной точки** | | | | | |
| Смерть от ССЗ\*\* | 558 (13,33) | 693 (16,45) | 0,80 (0,71, 0,89) | 20 % | 0,00004 |
| Первая госпитализация по поводу сердечной недостаточности | 537 (12,83) | 658 (15,62) | 0,79 (0,71, 0,89) | 21 % | 0,00004 |
| **Вторичная конечная точка** | | | | | |
| Смерть по любой причине | 711 (16,98) | 835 (19,82) | 0,84 (0,76, 0,93) | 16 % | 0,0005 |
| **Примечание:**  ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ДИ – доверительные интервалы.  \* Первичная конечная точка была определена как время до первого явления смерти от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализации по поводу СН.  \*\* Смерть от сердечно-сосудистого заболевания включает всех пациентов, умерших до даты окончания сбора данных независимо от предыдущей госпитализации.  \*\*\* Одностороннее значение р. | | | | | |

**Рисунок 4-1.** Кривые Каплана-Мейера для первичной комбинированной конечной точки и компонента смерти от ССЗ.



Юперио

**Время до смерти от сердечно-сосудистого заболевания в PARADIGM-HF**

Эналаприл

Число пациентов в группе риска

Эналаприл

Число пациентов в группе риска

P<0,0001

ОР (95 % ДИ)

0,798 (0,731, 0,871)

Оценка суммарного показателя неэффективности по методу КМ (%)

Оценка суммарного показателя неэффективности по методу Каплана-Мейера (КМ) (%)

**Время до первого случая смерти от сердечно-сосудистого заболевания или до госпитализации с сердечной недостаточностью в PARADIGM-HF**

Юперио

P<0,0001

ОР (95 % ДИ)

0,799 (0,715, 0,893)

Юперио (N=4187)

Эналаприл (N=4212)

Юперио (N=4187)

Эналаприл (N=4212)

Время от рандомизации (дни)

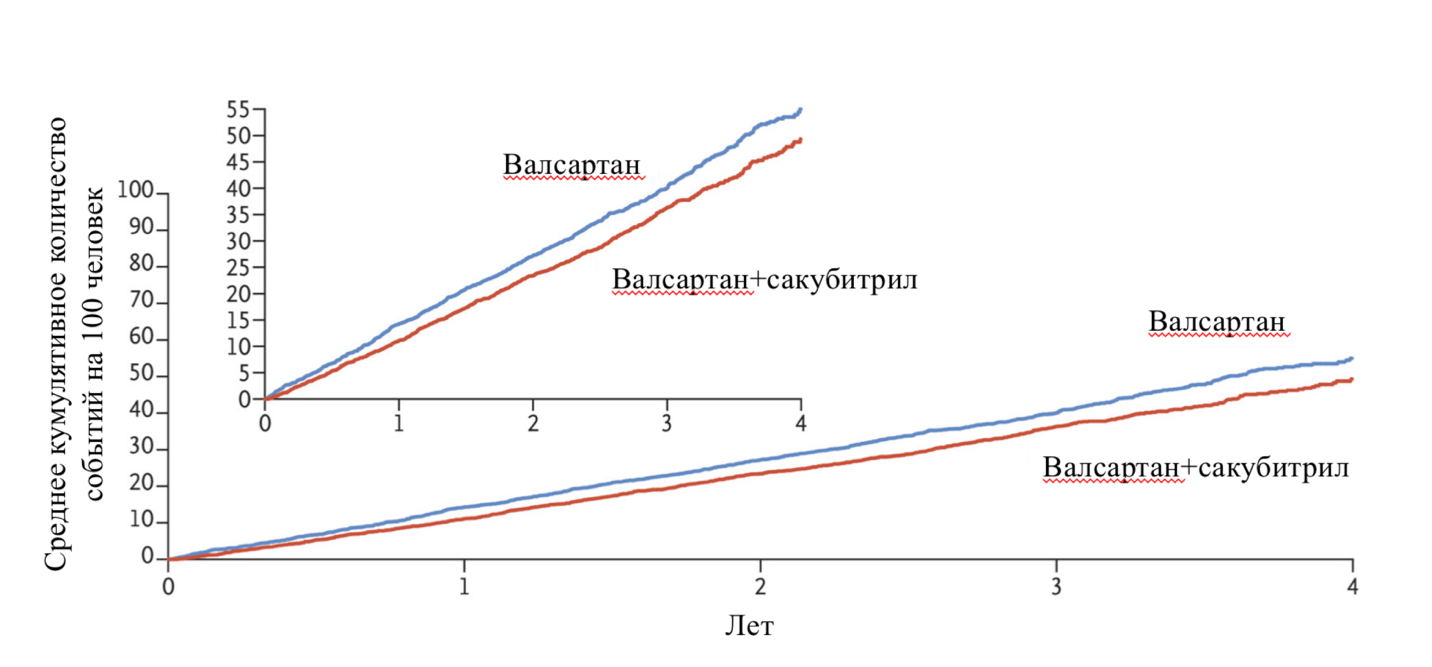
Время от рандомизации (дни)

PARAGON-HF – рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного препарата в качестве контроля. Критериями включения в исследование были: возраст ≥50 лет, признаки и симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), фракцией выброса левого желудочка ≥45% в течение 6 месяцев, предшествующих рандомизации, повышенный уровень натрийуретических пептидов, наличие структурной патологии сердца и терапия диуретиками. Исследование включало период скрининга, подготовительный период, в течение которого пациенты сначала получали валсартан в половине целевой дозы, затем – валсартан+сакубитрил в половине целевой дозы. Затем пациенты, у которых не было отмечено выраженных побочных явлений и отклонений в лабораторных показателях, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу валсартана+сакубитрила (целевая доза – 97 мг сакубитрила + 103 мг валсартана, 2 раза в день) или в группу валсартана (целевая доза – 160 мг, 2 раза в день). Первичной конечной точкой была комбинированная конечная точка смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН. Группы были сбалансированы по исходным характеристикам за исключением небольших различий в ишемических причинах сердечной недостаточность и применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Средний возраст в группе сакубитрила + валсартана составил 72,7 лет, в группе валсартана – 72,8. Медиана времени наблюдения составила 35 месяцев (интерквартильный размах 30 – 41 мес.).

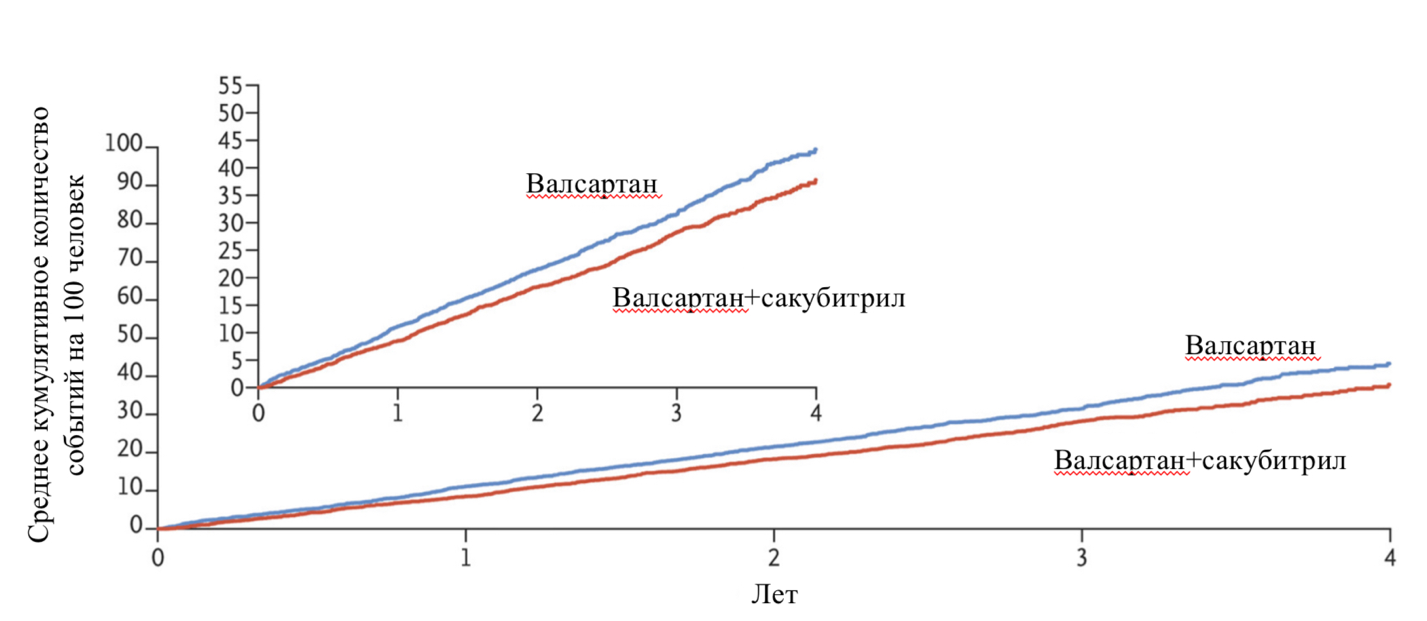
Валсартан+сакубитрил снизжал частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу исследуемого препарата, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Комплекс валсартан+сакубитрил снизил на 14% частоту комбинированной конечной точки общего обострения сердечной недостаточности (госпитализации с сердечной недостаточностью и срочные посещения врачей с сердечной недостаточностью) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. ОР 0,86; 95% ДИ [0,75, 0,99]).

15,4% пациентов из группы валсартана+сакубитрила (n=370) и 16,2% пациентов из группы валсартана прекратили прием препарата в связи с развившимися нежелательными явлениями. На завершающем визите 82,0% пациентов из группы исследуемого препарата получали целевую дозу препарата, в группе валсартана – 85,1%. В группе пациентов, принимающих валсартан+сакубитрил наиболее частыми нежелательными явлениями были: артериальная гипотензия со снижением систолического АД ниже 100 мм рт. ст. (15,8% пациентов; n=380), повышение уровня креатинина ≥2,0 мг/дл (10,8%, n=261), повышение уровня калия >5,5ммоль/литр (13,2%, n=316) [4].

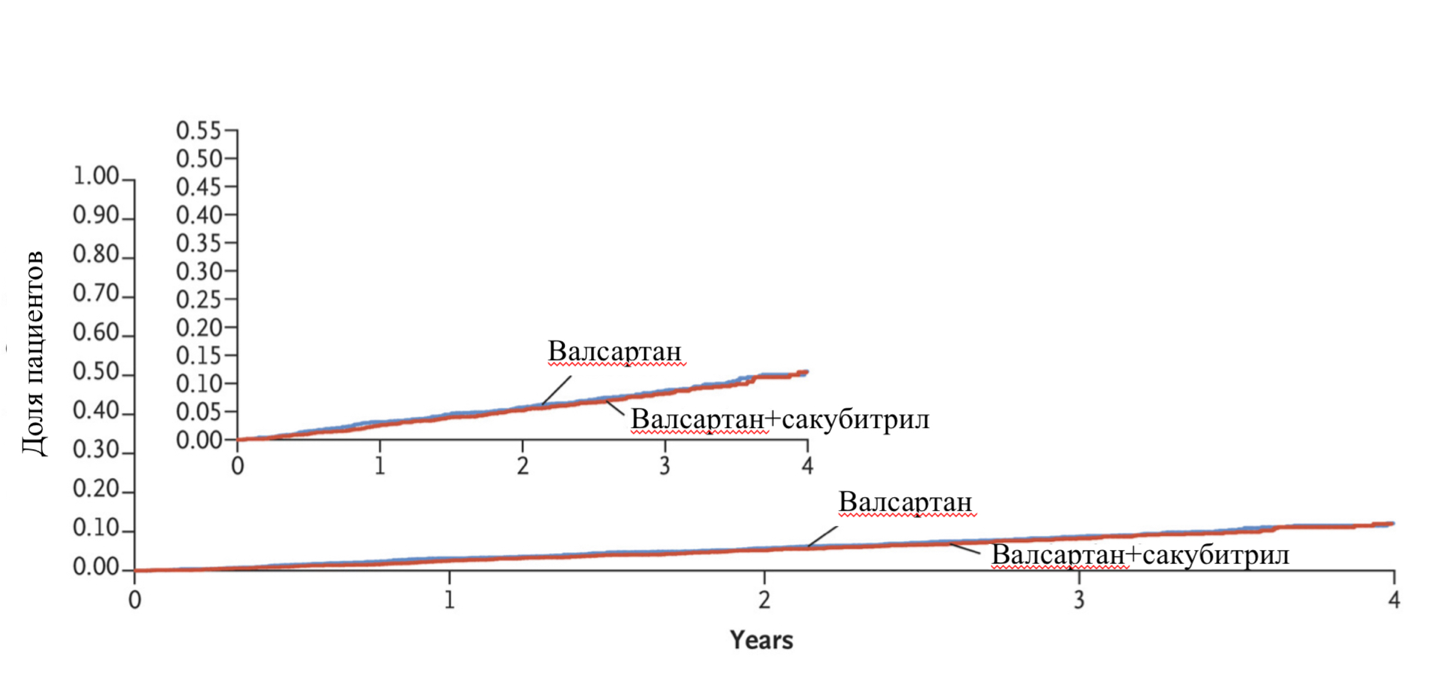
**Рисунок 4-2.** Кривые Гоша-Лина для первичной комбинированной конечной точки.



**Рисунок 4-3.** Кривые Гоша-Лина для общего количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

****

**Рисунок 4-4.** Кривые Каплана-Мейера для смерти от сердечно-сосудистого заболевания.

****

**4.2.1.2. Эссенциальная артериальная гипертензия**

Антигипертензивный эффект валсартана+сакубитрила был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность валсартана+сакубитрила по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали комбинированный препарат. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок – валсартан+сакубитрил 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и валсартан+сакубитрил 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД.

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

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

Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение [5,6]

**4.2.2****. Клиническая безопасность**

**4.2.2.1. Хроническая сердечная недостаточность**

Всего в клинических испытаниях PARADIGM-HF (по сравнению с эналаприлом) и PARAGON-HF (по сравнению с валсартаном) участвовали 6622 пациента с сердечной недостаточностью. Из них 5085 получали терапию препаратом валсартан+сакубитрил не менее 1 года.

***PARADIGM-HF***

Безопасность препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ФВЛЖ ≤40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат валсартан+сакубитрил 200 мг два раза в день (n = 4203) или эналаприл 10 мг (n = 4229). При оценке безопасности продолжительность терапии препаратом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляла до 4,3 лет, средняя продолжительность приема составила 24 месяца. Прекращение терапии в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) потребовалось у 10,71% пациентов, получавших валсартан+сакубитрил, 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 валсартана+сакубитрила 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 [3].

***PARAGON-HF***

Безопасность препарата валсартана+сакубитрила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ ≥45% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат валсартан+сакубитрил 200 мг два раза в день (n = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль безопасности препарата валсартан+сакубитрил соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса [4].

**4.2.2.2. Эссенциальная артериальная гипертензия**

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

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

Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головокружение [5,6].

## Список литературы

1. Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008) ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal, 29, 2388-2442. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn309>
2. Askoxylakis, V., Thieke, C., Pleger, S.T. et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review. BMC Cancer 10, 105 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-105>
3. Böhm M., Young R., Jhund P.S., Solomon S.D., Gong J., Lefkowitz M.P. et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. Eur Heart J. 2017;38(15):1132–1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
4. S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, I.S. Anand, J. Ge, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, F. Martinez, M. Packer, M.A. Pfeffer, B. Pieske, M.M. Redfield, J.L. Rouleau, D.J. van Veldhuisen, F. Zannad, M.R. Zile, A.S. Desai, B. Claggett, P.S. Jhund, S.A. Boytsov, J. Comin-Colet, J. Cleland, H.-D. Düngen, E. Goncalvesova, T. Katova, J.F. Kerr Saraiva, M. Lelonek, B. Merkely, M. Senni, S.J. Shah, J. Zhou, A.R. Rizkala, J. Gong, V.C. Shi, and M.P. Lefkowitz, for the PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. n engl j med 381;17 October 24, 2019
5. Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Asian Patients With Essential Hypertension  (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01785472>)
6. Efficacy and Safety of LCZ696 in Comparison to Olmesartan in Japanese Patients With Essential Hypertension (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01599104>)

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Валсартан+сакубитрил – это препарат для приема внутрь, первый в своем классе ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI), предназначенный для лечения СН у взрослых пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Валсартан+сакубитрил представляет собой солевой комплекс, содержащий сакубитрил и валсартан. После перорального применения препарат распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил, которое далее метаболизируется до ингибитора NEP. Валсартан+сакубитрил имеет новый механизм действия – ARNI, одновременно ингибирующий NEP посредством сакубитрила и блокирующий рецептор ангиотензина II типа1 (AT1) посредством валсартана. Результирующее повышение активности натрийуретического пептида (НП) за счет ингибирования NEP и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством блокады рецептора AT1 оказывает взаимодополняющее воздействие на сердечно-сосудистую систему и почки, благоприятное для пациентов с СН.

Для изучения валсартана+сакубитрила было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства валсартана+сакубитрила.

Всасывание LCZ696 или сакубитрила после перорального введения (суспензия и капсула) было относительно быстрым как по началу, так и по скорости у всех видов. Биодоступность LBQ657 после перорального применения была высокой у мышей, крыс и собак (70-100 %) и ниже у обезьян (41 %). Связывание LBQ657 с белками плазмы крови составляло 90 %, 80 %, 93 % и 97 % у крыс, собак, обезьян и человека, соответственно, и не зависело концентрации в изучаемом диапазоне (0,02-100 мкг/мл). Основная реакция биотрансформации у видов животных, используемых в исследованиях токсичности, и у человека заключается в гидролизе сакубитрила до сакубитрилата. Сакубитрилат был основным компонентом, обнаруживаемым в моче или кале. Кроме того, в кале и/или моче были обнаружены небольшие количества неизмененного сакубитрила и несколько второстепенных метаболитов. Сакубитрил в основном выводился с калом у мышей, крыс и собак (≈74-98 %), выведение с мочой было незначительным.

Токсикологическая программа исследования комплекса валсартан+сакубитрил включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

Исследования токсичности при однократном применении сакубитрила проводили на мышах и крысах. Сакубитрил хорошо переносился мышами и крысами, летальная доза после перорального применения составляла >2000 мг/кг и после внутрибрюшинного введения – > 500 мг/кг.

Исследования токсичности повторных доз комплекса валсартан+сакубитрил проводились у крыс в течение 13 недель, у крыс до 26 недель, у обезьян до 39 недель. Исследования токсичности повторных доз сакубитрила проводили у крыс в течение 13 и 16 недель, у мартышек в течение 52 недель.

При исследовании токсичности повторных доз длительностью до 39 недель был установлена доза препарата, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL) 50 мг/кг/сут у мышей и 30 мг/кг/сут у крыс и человекообразных обезьян.

Органами-мишенями для комплекса валсартан+сакубитрил и/или сакубитрила была почки, эритроциты, сердце и ЖКТ. Наблюдаемые изменения являются адаптивным ответом или реакцией на избыточный фармакологический ответ на высокие дозы препарата и не являются сдерживающим фактором для безопасного применения препарата.

При изучении как комплекса валсартан+сакубитрил, так и отдельных соединений, генотоксичности не выявлено в стандартном наборе тестов, также не отмечено канцерогенности в 2-х летних исследованиях на крысах и мышах. Однозначный вывод о тератогенном потенциале комплекса валсартан+сакубитрил сделать не удалось. Имеются данные о значительном влиянии комплекса валсартан+сакубитрил и валсартана на эмбриофетальное развитие при установленной материнской токсичности. Валсартан+сакубитрил оказывал эмбриотоксическое воздействие у крыс при дозе >100 мг/кг и у кроликов при дозе >10 мг/кг.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Оригинальный препарата валсартана+сакубитрила Юперио® был зарегистрирован в РФ 25.03.2016. Валсартан+сакубитрил – первый в своем классе ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (ARNI) для приема внутрь, который зарегистрирован для лечения хронической сердечной недостаточности (II–IV класс по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Клинических исследований препарата DT-VASA, таблетки, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-VASA, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Юперио®, таблетки, 24 мг/26 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), которому DT-VASA полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, а также по лекарственной форме и дозировке, имея незначительные различия в качественном и количественном содержании вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах валсартана+сакубитрила у человека, полученные в исследованиях препарата Юперио®. Клинических исследований лекарственного препарата DT-VASA пока не проводилось.

Клиническая разработка валсартана+сакубитрила включала исследования фармакокинетики однократных и многократных доз у здоровых добровольцев, исследования безопасности и фармакокинетики у пациентов с сердечной недостаточностью, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), исследования II вазы для подбора дозы препарата, а так же ключевое исследование III фаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и сниженной фракцией выброса левого желудочка, на основании которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения валсартана+сакубитрила.

Данных о передозировке у человека недостаточно. Однократное применение комплекса валсартан + сакубитрил в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью. Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Как было показано в исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов, валсартан+сакубитрил после перорального применения распадается на валсартан и пролекарство сакубитрил который затем метаболизируется до активного метаболита (LBQ657). Они достигают пиковых концентраций в плазме крови через 2 часа, 1 час и 2 часа, соответственно. Прием пищи комплекса валсартан+сакубитрил с пищей не оказывал клинически значимого влияния на системную экспозицию сакубитрила, его активного метаболита и валсартана. Связывание сакубитрила, LBQ657 и валсартана с белками плазмы крови составляло 97 %, 97 % и 94 %, соответственно. Как сакубитрил, так и LBQ657 в высокой степени связывались с альбумином сыворотки крови человека (99 %) и в меньшей степени с α1-кислым гликопротеином (AGP). Системно сакубитрил легко превращается в LBQ657 путем гидролиза сложного эфира с предполагаемым конечным периодом полувыведения около 1,5 часов после перорального применения LCZ696 и, возможно, также под действием эстераз в желудочно-кишечном тракте. Валсартан метаболизируется незначительно, метаболизм до валерил-4гидроксивалсартана, на долю которого приходится менее 10 % от общей введенной дозы, опосредован CYP2C9. Около 52-68 % дозы сакубитрила из комплекса валсартан+сакубитрил выводилось с мочой и около 37-48 % дозы – с калом. Валсартан выводится главным образом с калом (около 86 % дозы) и мочой (около 13 % дозы), в основном в неизмененном виде.

Регистрационное исследования эффективности и безопасности валсартана+сакубитрила (Юперио®) было проведены у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и сниженной фракцией выброса, у пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса, а также у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

PARADIGM-HF, базовое исследование III фазы, представляло собой международное, рандомизированное, двойное слепое исследование с участием 8442 пациентов, в котором сравнивали сакубитрил/валсартан и эналаприл у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] ≤ 40 %, изменено позже до ≤ 35 %) в дополнение к другой терапии сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой была комбинированная конечная точка смерти от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН). Пациенты были рандомизированы в две группы, в которых они получали либо сакубитрил/валсартан 200 мг (n=4209), либо эналаприл 10 мг два раза в сутки (n=4233). В группе сакубитрила/валсартана 76 % пациентов в конце исследования оставались на целевой дозе 200 мг два раза в сутки (средняя суточная доза 375 мг). В группе эналаприла 75 % пациентов в конце исследования оставались на целевой дозе 10 мг два раза в сутки (средняя суточная доза 18,9 мг). Сакубитрил/валсартан превосходил эналаприл, снижая риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью до 21,8 % по сравнению с 26,5 % у пациентов, получавших эналаприл. Абсолютное снижение риска составило 4,7 % для комбинированной конечной точки смерти от ССЗ или госпитализации с СН, 3,1 % только для смерти от ССЗ и 2,8 % только для первой госпитализации с СН. Относительное снижение риска составило 20 % по сравнению с эналаприлом. Этот эффект наблюдался на ранних стадиях и сохранялся на протяжении всего исследования. Оба компонента способствовали снижению риска. Внезапная смерть составила 45 % случаев смерти в результате сердечно-сосудистых заболеваний и была снижена на 20 % у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (ОР 0,80, р=0,0082). Недостаточность нагнетательной функции сердца была причиной 26 % случаев смерти от сердечно-сосудистого заболевания и снижалась на 21 % у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (ОР 0,79, р=0,0338). Сакубитрил/валсартан улучшал выживаемость со значительным снижением смертности по любой причине на 2,8 % (сакубитрил/валсартан – на 17 %, эналаприл – на 19,8 %). Относительное снижение риска составило 16 % по сравнению с эналаприлом.

Частота нежелательных явлений (НЯ) не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности. Наиболее частыми НЯ были: артериальная гипертензия, гиперкалиемия, кашель, головокружение, нарушение функции почек.

Наиболее частыми побочными реакциями (частота ≥1/10) из объединенных данных по безопасности были (в порядке убывания): гиперкалиемия, гипотония, нарушение функции почек. Частыми реакциями (частота ≥1/100, но < 1/10): анемия, гипокалиемия, гипогликемия, головокружение, головная боль, обморок, вестибулярное головокружение, ортостатическая гипотензия, кашель, диаррея, тошнота, гастрит, острая почечная недостаточность, усталость, астения.

PARAGON-HF – рандомизированное, двойное слепое исследование с использованием активного препарата в качестве контроля. Критериями включения в исследование были: возраст ≥50 лет, признаки и симптомы хронической сердечной недостаточности II-IV класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA), фракцией выброса левого желудочка ≥45% в течение 6 месяцев, предшествующих рандомизации, повышенный уровень натрийуретических пептидов, наличие структурной патологии сердца и терапия диуретиками. Исследование включало период скрининга, подготовительный период, в течение которого пациенты сначала получали валсартан в половине целевой дозы, затем – валсартан+сакубитрил в половине целевой дозы. Затем пациенты, у которых не было отмечено выраженных побочных явлений и отклонений в лабораторных показателях, были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу валсартана+сакубитрила (целевая доза – 97 мг сакубитрила + 103 мг валсартана, 2 раза в день) или в группу валсартана (целевая доза – 160 мг, 2 раза в день). Первичной конечной точкой была комбинированная конечная точка смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН. Группы были сбалансированы по исходным характеристикам за исключением небольших различий в ишемических причинах сердечной недостаточность и применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Средний возраст в группе сакубитрила + валсартана составил 72,7 лет, в группе валсартана – 72,8. Медиана времени наблюдения составила 35 месяцев (интерквартильный размах 30 – 41 мес.).

Валсартан+сакубитрил снизил частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 13% по сравнению с валсартаном (соотношение показателей ОР 0,87; 95% ДИ [0,75, 1,01], p = 0,059). Эффект лечения был в первую очередь обусловлен сокращением общего числа госпитализаций с СН у пациентов рандомизированных в группу исследуемого препарата, на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ [0,72, 1,00]). Комплекс валсартан+сакубитрил снизил на 14% частоту комбинированной конечной точки общего обострения сердечной недостаточности (госпитализации с сердечной недостаточностью и срочные посещения врачей с сердечной недостаточностью) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. ОР 0,86; 95% ДИ [0,75, 0,99]).

15,4% пациентов из группы валсартана+сакубитрила (n=370) и 16,2% пациентов из группы валсартана прекратили прием препарата в связи с развившимися нежелательными явлениями. На завершающем визите 82,0% пациентов из группы исследуемого препарата получали целевую дозу препарата, в группе валсартана – 85,1%. В группе пациентов, принимающих валсартан+сакубитрил, наиболее частыми нежелательными явлениями были: артериальная гипотензия со снижением систолического АД ниже 100 мм рт. ст. (15,8% пациентов; n=380), повышение уровня креатинина ≥2,0 мг/дл (10,8%, n=261), повышение уровня калия >5,5ммоль/литр (13,2%, n=316).

Антигипертензивный эффект валсартана+сакубитрила был оценен в двух рандомизированных, двойных слепых, с активным контролем, 8-недельных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность валсартана+сакубитрила по сравнению с олмесартаном (CLCZ696A2315 и CLCZ696A1306) у более чем 2500 взрослых пациентов, из которых более 1700 пациентов получали комбинированный препарат. Оба исследования продемонстрировали не только сравнимую, но и превосходящую эффективность снижения среднего систолического артериального давления сидя (срсСАД) у обоих дозировок – валсартан+сакубитрил 200 мг один раз в день (2,3 и 5,0 мм рт.ст. в каждом исследовании, соответственно) и валсартан+сакубитрил 400 мг один раз в день (3,5 и 7,0 мм рт.ст.) по сравнению с олмесартаном 20 мг один раз в день. Соответствующие результаты наблюдались и в отношении среднего диастолического АД.

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

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

Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-VASA, как и оригинального препарата Юперио®, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения комплекса валсартан+сакубитрил у пациентов в мототерапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: 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) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

**Таблица 5-1.** Частота нежелательных явлений, выявленных в исследовании PARADIGM-HF.

| **Частота НЛР** | **НЛР** |
| --- | --- |
| *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* | |
| Часто | Анемия |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | |
| Нечасто | Гиперчувствительность |
| *Нарушения метаболизма и питания* | |
| Очень часто | Гиперкалиемия1 |
| Часто | Гипокалиемия, гипогликемия |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | |
| Часто | Головокружение, головная боль, обмороки |
| Нечасто | Постуральное головокружение |
| *Нарушения со стороны уха и лабиринта* | |
| Часто | Вертиго |
| *Нарушения со стороны сосудов* | |
| Очень часто | Гипотензия2 |
| Часто | Ортостатическая гипотензия |
| *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения* | |
| Часто | Кашель |
| *Желудочно-кишечные нарушения* | |
| Часто | Диаррея, тошнота, гастрит |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки* | |
| нечасто | Кожный зуд, кожная сыпь, ангиоедема3 |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | |
| Очень часто | Нарушение функции почек4 |
| Часто | Почечная недостаточность (острая почечная недостаточность) |
| *Общие нарушения и реакции в месте введения* | |
| Часто | Усталость, астения |
| *Психические расстройства* | |
| Редко | Галлюцинации5, нарушение сна |
| Очень редко | Паранойя |
| **Примечание:**  1в исследовании PARADIGM-HF гиперкалиемия и концентрация калия плазмы выше 5,4 ммоль/л отмечены в 11,6% и 19,7% в группе пациентов, получавших валсартан+сакубитрил и 14,0% и 21,1% в группе терапии эналаприлом, соответственно  2в исследовании PARADIGM-HF артериальная гипотензия и клинически значимое снижение систолического АД (<90 мм рт.ст. и снижение >20 мм рт.ст. ниже исходного уровня) отмечено в 17,6% и 4,76% в группе пациентов, получавших валсартан+сакубитрил и 11,9% и 2,67% в группе терапии эналаприлом, соответственно  3ангионевротический отек возникал у пациентов, получавших валсартан+сакубитрил. В исследовании PARADIGM-HF ангионевротический отек отмечен у 0,5% пациентов, получавших валсартан+сакубитрил в сравнении с 0,2% в группе терапии эналаприлом. Чаще ангионевротический отек возникал у пациентов негроидной расы, получавших терапию сакубитрилом+валсартаном (2,4%) и эналаприлом (0,5%).  4в исследовании PARADIGM-HF нарушение функции почек отмечено в 10,1% в группе валсартана+сакубитрила и в 11,5% в группе эналаприла.  5включая слуховые и зрительные галлюцинации | |

Учитывая, что лекарственный препарат DT-VASA, разработанный АО «Р-Фарм», представляет собой воспроизведенный препарат валсартана+сакубитрила, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Юперио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), в связи с этим, предполагается, что соотношение риска и пользы для DT-VASA является положительным.

В планируемом исследовании по протоколу № CC09979131 каждый доброволец получит по 4 приема валсартана+сакубитрила в общей разовой дозе 50 мг (содержащей 25,7 мг валсартана и 24,3 мг сакубитрила). Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом в 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся ранее при однократном применении препаратов валсартан, сакубитрила здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности валсартан, сакубитрила и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[1]](#footnote-1). С целью обеспечения максимальной безопасности применения валсартана+сакубитрила у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению препарата у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема валсартана+сакубитрила беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом валсартана+сакубитрила.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с валсартаном и сакубитрилом, в исследовании будет запрещен. Кроме того, за добровольцами будет производится периодический контроль, включающий физикальное обследование, а также контроль лабораторных показателей, включая общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, калий, натрий, креатинин, КК, СКФ), общий анализ мочи и проведение ортостатической пробы. Это позволит своевременно выявить развитие НР, оказать необходимую помощь добровольцу (если такая потребуется) и при необходимости вывести его из исследования.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

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

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

### 5.3.3. 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, валсартан+сакубитрил не следует применять во время беременности. Действие препарата валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил в грудное молоко у человека. Поскольку в доклинических исследованиях отмечено выделение сакубитрила и валсартана с молоком лактирующих крыс, не рекомендуется применять валсартан+сакубитрил в период грудного вскармливания. Решение об отказе от грудного вскармливания или об отмене лечения препаратом валсартан+сакубитрил и продолжении грудного вскармливания следует принимать с учетом важности его применения для матери.

**Фертильность**

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

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Время приема валсартана+сакубитрила не зависит от времени приема пищи.

**Сердечная недостаточность**

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

При развитии признаков нарушения переносимости препарата валсартан+сакубитрил (клинически выраженное снижение АД, гиперкалиемия, нарушение функции почек), следует рассмотреть вопрос о временном снижении дозы или коррекции дозы одновременно применяемых лекарственных препаратов.

**Эссенциальная артериальная гипертензия.**

Рекомендуемая начальная доза препарата валсартан+сакубитрил составляет 200 мг один раз в сутки. У пациентов с недостаточным контролем артериального давления при приеме дозы 200 мг один раз в сутки ее можно повысить до 400 мг один раз в сутки. У пациентов с гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью следует соблюдать режим дозирования как при сердечной недостаточности (200 мг дважды в день). Препарат валсартан+сакубитрил можно использовать в режиме монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами, кроме ингибиторов АПФ и БРА.

***Пациенты с нарушением функции почек***

У пациентов с нарушениями функции почек легкой (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м2) или умеренной степени тяжести (рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м2) коррекции дозы препарата не требуется.

У пациентов с сердечной недостаточностью и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг 2 раза в сутки.

Безопасность и эффективность препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и тяжелым нарушением функции почек (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м2) не установлены.

***Пациенты с нарушением функции печени***

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс A по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы препарата валсартан+сакубитрил не требуется.

Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с сердечной недостаточностью и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд–Пью) составляет 50 мг два раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд–Пью) составляет 100 мг один раз в сутки.

Препарат валсартан+сакубитрил не рекомендован к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью).

***Дети и подростки в возрасте до 18 лет***

Данных по безопасности и эффективности применения препарата валсартан+сакубитрил у детей и подростков нет.

***Пациенты старше 65 лет***

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

### 5.3.5. Побочное действие

**Сердечная недостаточность**

Всего в клинических испытаниях PARADIGM-HF (по сравнению с эналаприлом) и PARAGON-HF (по сравнению с валсартаном) участвовали 6622 пациента с сердечной недостаточностью. Из них 5085 получали терапию препаратом валсартан+сакубитрил не менее 1 года.

***PARADIGM-HF***

Безопасность препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с ФВЛЖ ≤40% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARADIGM-HF, в котором сравнивали группы, получавшие валсартан+сакубитрил 200 мг два раза в день (n = 4203) или эналаприл 10 мг (n = 4229). При оценке безопасности продолжительность терапии препаратом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляла до 4,3 лет, средняя продолжительность приема составила 24 месяца. Прекращение терапии в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) потребовалось у 10,71% пациентов, получавших препарат валсартан+сакубитрил, 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 валсартана+сакубитрила 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.

***PARAGON-HF***

Безопасность препарата валсартан+сакубитрил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ФВЛЖ ≥45% оценивалась в основном исследовании фазы 3 PARAGON-HF, в котором сравнивали группы, получавшие препарат валсартан+сакубитрил 200 мг два раза в день (n = 2419) или валсартан 160 мг (n = 2402). Профиль безопасности препарата валсартана+сакубитрила соответствовал профилю безопасности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

**Эссенциальная артериальная гипертензия**

Безопасность валсартана+сакубитрила у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией оценивали в клинических исследованиях с участием более чем 7000 пациентов с гипертензией (более 3500 пациентов получили препарат валсартан+сакубитрил).

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

Нежелательные лекарственные реакции классифицированы по системно-органным классам, а далее по частоте, начиная с самых частых, с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения. В каждой группе частот нежелательные реакции сгруппированы в порядке убывания серьезности.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение.

### 5.3.6. Передозировка

***Симптомы***

Данных о передозировке препаратом валсартан+сакубитрил у человека недостаточно. Однократное применение препарата в дозе 1200 мг и многократное в дозе 900 мг (14 дней) у здоровых добровольцев сопровождалось хорошей переносимостью.

Наиболее вероятным симптомом передозировки является артериальная гипотензия, обусловленная антигипертензивным действием препарата.

***Лечение***

Рекомендовано симптоматическое лечение.

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

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

***Противопоказанное лекарственное взаимодействие***

*Ингибиторы АПФ*

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

*Алискирен*

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

***Нерекомендуемое лекарственное взаимодействие***

*Антагонисты рецепторов ангиотензина*

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

***Лекарственное взаимодействие, которое необходимо учитывать***

*Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины)*

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

*Силденафил*

У пациентов с выраженным повышением АД, получающих препарат валсартан+сакубитрил (до достижения равновесной концентрации), однократное применение силденафила усиливало антигипертензивное действие по сравнению с применением валсартана+сакубитрила в монотерапии. По этой причине у пациентов, получающих валсартан+сакубитрил, применять силденафил или другой ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа следует с осторожностью.

***Предполагаемое лекарственное взаимодействие, которое 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 валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил одновременно с НПВП, при применении подобной схемы лечения и в случае ее изменения рекомендуется контролировать функцию почек.

*Препараты лития*

Возможность лекарственного взаимодействия между препаратом валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил и данной группы препаратов требуется соблюдать осторожность.

***Отсутствие значимого лекарственного взаимодействия***

В случае применения препарата валсартан+сакубитрил 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 валсартан+сакубитрил не ожидается.

***Взаимодействия с изоферментами системы цитохрома P450***

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

### 5.3.8. Особые указания

***Выраженное снижение АД***

У пациентов, получавших препарат валсартан+сакубитрил, 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 валсартана+сакубитрила 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 валсартана+сакубитрила следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК.

***Нарушения функции почек***

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

***Гиперкалиемия***

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

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности валсартана+сакубитрила, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Валсартан + сакубитрил– пероральный комбинированный препарат, относящийся к группе ингибиторов рецепторов ангиотензина, неприлизина (ARNI). Препарат представляет собой солевой комплекс, содержащий сакубитрил и валсартан. После перорального применения он распадается на валсартан, блокирующий рецептор ангиотензина II 1-го типа (АТ1), и пролекарство – сакубитрил, которое затем метаболизируется до ингибитора неприлизина (NEP). Результирующее повышение активности натрийуретического пептида (НП) за счет ингибирования NEP и ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством блокады рецептора АТ1 оказывает взаимодополняющее действие на сердечно-сосудистую систему и почки, благоприятное для пациентов с СН. В России валсартан + сакубитрилзарегистрирован и применяется в клинической практике с 2016 года.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность валсартана+сакубитрила. У валсартана+сакубитрила не было выявлено генотоксичности, канцерогенности и тератогенности, нет данных о влиянии препарата на фертильность и его тератогенность, в связи с чем он противопоказан при планировании беременности, беременности и грудном вскармливании. В клинической практике валсартан+сакубитрил используется для лечения хронической сердечной недостаточности с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также для лечения эссенциальной артериальной гипертензии. В регистрационных исследованиях эффективности и безопасности валсартана+сакубитрила приняло участие в общей сложности 15843 пациента, 8352 из которых получили хотя бы одну дозу валсартана+сакубитрила. К настоящему моменту доступны данные о безопасности валсартана+сакубитрила, полученные в ходе клинических исследований и в ходе постмаркетингового наблюдения.

Согласно данным исследований III фазы валсартан+сакубитрил снижал частоту комбинированной конечной точки общих (первых и повторных) госпитализаций из-за сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также продемонстрировал не только сравнимую, но и превосходящую эффективность препарата в снижении среднего систолического артериального давления в сравнении с олмесартаном.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат валсартана+сакубитрила (препарат Юперио®) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Препарат DT-VASA, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг), разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу действующих веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату валсартана+сакубитрила Юперио (владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные различия в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. Для доказательства эквивалентности препарата DT-VASA были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Юперио® в дозировке 50 мг. По результатам исследования кинетика растворения лекарственного препарата «ВАЛСАРТАН+САКУБТРИЛ таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)» (производство АО «Р-Фарм», Российская Федерация) признана эквивалентной препарату «Юперио таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг)» (производство ООО «Новартис Нева», Российская Федерация) во всех исследованных средах растворения.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата валсартан+сакубитрил позволит снизить цену современной терапии хронической сердечной недостаточности и эссенциальной артериальной гипертензии и повысить её доступность.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Не применимо.

1. Ayalasomayajula, S., Langenickel, T., Pal, P., Boggarapu, S., & Sunkara, G. (2017). Clinical pharmacokinetics of Sacubitril/Valsartan (LCZ696): A novel angiotensin receptor-NEPRILYSIN inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics*, *56*(12), 1461–1478. https://doi.org/10.1007/s40262-017-0543-3 [↑](#footnote-ref-1)