

12/4/99



Uperio™
200 mg
sacubitril/valsartan

Film-coated tablet/Viên nén bao phim

Uperio™
200 mg
sacubitril/valsartan

Oral use / Đường uống

Box of 4 blisters x 7 film-coated tablets/ Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

Uperio™
200 mg
sacubitril/valsartan

Nhà nhập khẩu: Công ty cổ phần Dược liệu Trung ương 2
24 Nguyễn Thị Nghĩa, phường Bến Thành, quận 1,
TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam
Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi 1800555558.

Nhà sản xuất: Novartis Singapore Pharmaceutical
Manufacturing Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore.
Nhà đóng gói và xuất xưởng: Novartis Farma SpA.
Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Ý.
Xuất xứ Ý.

Uperio™
200 mg

Viên nén bao phim chứa 97,2 mg sacubitril và 102,8 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 226.206mg).
Each film coated tablet contains 97.2 mg sacubitril and 102.8 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex 226.206mg).

Thuốc bán theo đơn. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Prescription only. Keep out of reach of children. Read the package insert carefully before use.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc. Tránh ẩm.
Do not store above 30°C. Store in the original package. Protect from moisture.

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.
Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn in trên bao bì.

SDK: XX-XXXX-XX

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 27/3/2018

	 life science artwork solutions	Telephone +353 (0)1 440 3222 novartis@perigord-as.com www.perigord-as.com	Unit 1, Lynceon Court IDA Business & Technology Park Shugborough Rd Blanchardstown Dublin 15
Live Text:	☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site:	Torre
WO:	1592905	CTM:	Gloria, Maria Maddalena
Comp. Description:	FB_UPERIO_FCT_200_MG_U12	Printing Colours:	Black PANTONE 7545 C PANTONE 186 C
Comp. No. New:	1592905_U12	Technical Colours:	Cutting VarnishFree
Comp. No. Old:	N/A		
Format/Dimension:	74 x 148 x 42 mm		
Tech. Drawing No.:	5272/A		
Min. Font Size Text:	7 pt		
Font Type:	News Gothic Std		
Version No.:	1	Date:	23 Mar 2017 J.N.:305814
Braille:	N/A		

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !

Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case Artbase is not used.
Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AwOps.
Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.



 Perigord life science artwork solutions		Telephone +353 (0)1 440 3222 novartis@perigord-as.com www.perigord-as.com	Unit 1, Lyndon Court IDA Business & Technology Park Smugborough Rd Blanchardstown Dublin 15
Live Text:	☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site: Torre	
WO:	1592908	CTM: Gloria, Maria Maddalena	
Comp. Description:	FOIL_UPERIO_FCT_200 MG_U12	Printing Colours: Black	
Comp. No. New:	1592908_U12	Technical Colours: Cutting Dimensions Guides Perforating	
Comp. No. Old:	N/A		
Format/Dimension:	140 x 70 mm		
Tech. Drawing No.:	5847 - 5261		
Min. Font Size Text:	7 pt		
Font Type:	News Gothic Std		
Version No.:	1	Date:	22 Mar 2017 J.N.:305817
Braille:	N/A		

Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case Artbase is not used.
Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AwOps.
Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.

! PLEASE TURN OVERPRINTING ON !



NOVARTIS

Uperio™ 50mg

Uperio™ 100mg

Uperio™ 200mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thuốc bán theo đơn.

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

50 mg: viên bao phim màu tím nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khắc chìm chữ “NVR” trên một mặt và “LZ” trên mặt còn lại.

100 mg: viên bao phim màu vàng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khắc chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L1” trên mặt còn lại.

200 mg: viên bao phim màu hồng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khắc chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L11” trên mặt còn lại.

Hoạt chất

Áp dụng tên sacubitril/valsartan hoặc tên hoạt chất tại nước sở tại.

Uperio chứa phức hợp muối sacubitril và valsartan dạng anion, cation natri và các phân tử nước theo tỷ lệ phân tử tương ứng 1:1:3:2,5. Sau khi uống, Uperio phân ly thành sacubitril (tiếp đó sẽ được chuyển hóa thành LBQ657) và valsartan.

Uperio 50mg, viên nén bao phim: Mỗi viên nén bao phim bao gồm 24,3 mg sacubitril và 25,7 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 56,551 mg)

Uperio 100mg, viên nén bao phim: Mỗi viên nén bao phim bao gồm 48,6 mg sacubitril và 51,4 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103 mg).

Uperio 200mg, viên nén bao phim: Mỗi viên nén bao phim bao gồm 97,2 mg sacubitril và 102,8 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 226,206 mg).

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] 60-90 ml/phút/1,73 m²). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 50mg, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR 30-60 ml/phút/1,73 m²). Do kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC), cần thận trọng khi dùng Uperio và khuyến cáo dùng liều khởi đầu 50 mg, hai lần mỗi ngày. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng Uperio.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng Uperio cho bệnh nhân suy gan nhẹ (phân loại Child-Pugh A). Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao gấp hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần thận trọng khi dùng Uperio ở những bệnh nhân này và liều khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg, hai lần mỗi ngày (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Chống chỉ định dùng Uperio ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C) (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của Uperio ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

CÁCH DÙNG

Dùng đường uống. Có thể dùng Uperio cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất, sacubitril, valsartan hoặc bất cứ thành phần tá dược nào.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Không nên dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi dùng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển.
- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin.
- Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).
- Sử dụng đồng thời với aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và mục TƯƠNG TÁC THUỐC).
- Phụ nữ có thai (xem mục PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ SINH SẢN).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Sử dụng Uperio có thể liên quan đến giảm chức năng thận. Nguy cơ này có thể tăng thêm do mất nước hoặc sử dụng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC). Nên xem xét giảm liều ở những bệnh nhân phát sinh giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng.

Tăng kali máu

Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l. Sử dụng Uperio có thể liên quan đến tăng nguy cơ về tăng kali máu, mặc dù giảm kali máu cũng có thể xảy ra (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Khuyến cáo theo dõi kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, bệnh đái tháo đường hoặc giảm aldosteron huyết hoặc những người có chế độ ăn nhiều kali hoặc đang dùng thuốc đối kháng corticoid khoáng (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG). Nếu bệnh nhân tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng, khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời hoặc chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng dùng thuốc. Nên xem xét ngừng điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l.

Phù mạch

Phù mạch đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng Uperio. Nếu phù mạch xuất hiện, nên ngừng dùng Uperio ngay và có biện pháp điều trị thích hợp và theo dõi cho đến khi hết hẳn các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng. Không được dùng lại Uperio. Trường hợp vị trí phù mạch được xác định khu trú ở mặt và môi, phù mạch thường tự thoái lui mà không cần điều trị, mặc dù có thể sử dụng thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh môn có thể gây tử vong. Nếu phù mạch xuất hiện ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản và là nguyên nhân gây tắc nghẽn đường thở, cần triển khai ngay các biện pháp điều trị thích hợp bằng tiêm dưới da adrenalin 1:1000 (0,3 mL đến 0,5 mL) và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo thông khí.

Chưa có nghiên cứu sử dụng thuốc trên nhóm bệnh nhân có tiền sử phù mạch trước đó. Do các bệnh nhân này có nguy cơ phù mạch cao hơn, khuyến cáo thận trọng khi sử dụng Uperio cho họ. Không sử dụng Uperio cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển hoặc liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin trước đó (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Bệnh nhân da đen có thể tăng mẫn cảm với hiện tượng phù mạch.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Tương tự các thuốc khác ảnh hưởng trên hệ renin-angiotensin-aldosteron, Uperio có thể làm tăng ure máu và nồng độ creatinin huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Cần thận trọng trên những bệnh nhân hẹp động mạch thận và khuyến cáo theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân với phân loại chức năng độ IV theo NYHA

Cần thận trọng khi sử dụng Uperio cho bệnh nhân NYHA độ IV do kinh nghiệm lâm sàng với đối tượng bệnh nhân này còn hạn chế.

Peptid lợi niệu natri type B (BNP)

BNP không phải là một chất chỉ điểm sinh học thích hợp về suy tim ở bệnh nhân điều trị bằng Uperio vì nó là một cơ chất của neprilysin (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Nhóm hệ cơ quan	Thuật ngữ ưu tiên	Loại tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu*	Rất thường gặp
	Giảm kali máu	Thường gặp
	Hạ đường huyết	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Thường gặp
	Nhức đầu	Thường gặp
	Ngất	Thường gặp
	Chóng mặt tư thế	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp*	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp thể đứng	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp
	Viêm dạ dày	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Ít gặp
	Phát ban	Ít gặp
	Phù mạch*	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy giảm chức năng thận*	Rất thường gặp
	Suy thận (Suy thận, suy thận cấp)	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp

* Xem mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng Uperio. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phù mạch đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân điều trị bằng Uperio, so với 0,2% bệnh nhân điều trị bằng enalapril. Tỷ lệ phù mạch cao hơn đã được quan sát thấy ở bệnh nhân người da đen điều trị bằng Uperio (2,4%) và enalapril (0,5%) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tăng kali máu và kali huyết thanh

Tương tác thuốc có thể xuất hiện cần được cân nhắc khi phối hợp

Kali: Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamteren, amilorid), các thuốc đối kháng thụ thể corticoid khoáng (như spironolacton, eplerenon), các chế phẩm bổ sung kali hoặc các dạng muối có chứa kali có thể dẫn đến làm tăng nồng độ kali huyết thanh và dẫn đến tăng nồng độ creatinin huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh nếu sử dụng đồng thời Uperio với các thuốc này (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (các thuốc ức chế COX-2): Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, sử dụng đồng thời Uperio và các thuốc NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị trên bệnh nhân đang dùng các thuốc NSAID sử dụng đồng thời Uperio.

Lithi: Khả năng tương tác thuốc giữa Uperio và lithi chưa được nghiên cứu. Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Do đó, khuyến cáo thận trọng theo dõi nồng độ lithi huyết thanh khi sử dụng đồng thời với Uperio. Nếu sử dụng cùng một thuốc lợi tiểu, nguy cơ độc tính của lithi còn có thể tăng thêm.

Các chất vận chuyển OATP và MRP2: Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là cơ chất OATP1B1, OATP1B3 và OAT3; valsartan cũng là cơ chất MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (như rifampin, cyclosporin) hoặc MRP2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ LBQ657 hoặc valsartan tương ứng trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với các thuốc này.

Tương tác không có ý nghĩa

Tương tác thuốc-thuốc không có ý nghĩa trên lâm sàng đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời Uperio với furosemid, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, metformin, omeprazol, carvedilol, nitroglycerin đường tĩnh mạch hoặc dạng kết hợp levonorgestrel/ethinyl estradiol. Không có tương tác của thuốc với atenolol, indomethacin, glyburid hoặc cimetidin.

Các tương tác qua trung gian CYP 450: Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* cho thấy khả năng tương tác thuốc trên CYP 450 thấp do Uperio ít chuyển hóa qua hệ enzym CYP 450. Uperio không gây cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP 450.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai (và các biện pháp tránh thai nếu có)

Phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn về những hệ quả của việc sử dụng Uperio trong khi mang thai và nên được khuyến khích sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng Uperio và 1 tuần sau khi dùng liều thuốc cuối cùng.

Phụ nữ có thai

Tương tự các thuốc khác tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosteron, không sử dụng Uperio trong thời kỳ có thai (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Uperio tác động đối kháng angiotensin II. Do đó, không thể loại trừ nguy cơ của thuốc trên thai nhi. Đã có các báo cáo về tổn thương do thuốc trên sự phát triển của thai nhi (như sảy thai tự nhiên, thiếu ối và rối loạn

tái cấu trúc thích nghi. Valsartan ức chế tác động có hại trên tim mạch và trên thận của angiotensin 2 bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế giải phóng aldosteron phụ thuộc angiotensin II.

Tác dụng dược lực học (PD)

Tác dụng dược lực học của Uperio được đánh giá sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy tim phù hợp với tác dụng ức chế đồng thời neprilysin và hệ renin-angiotensin-aldosteron. Trong một nghiên cứu 7 ngày có đối chứng với valsartan trên bệnh nhân giảm phân suất tống máu (HFrEF), sử dụng Uperio dẫn đến sự gia tăng có ý nghĩa nhưng không bền sự bài tiết natri niệu, tăng GMP vòng trong nước tiểu và làm giảm MR-proANP và NT-proBNP trong huyết tương so với valsartan. Trong một nghiên cứu 21 ngày trên bệnh nhân có phân suất tống máu giảm, Uperio làm giảm có ý nghĩa ANP và GMP vòng trong nước tiểu, GMP vòng trong huyết tương, giảm NT-proBNP, aldosteron và endothelin-1 trong huyết tương so với trước điều trị. Uperio cũng ức chế thụ thể AT1 thông qua việc làm giảm hoạt tính và nồng độ renin huyết tương. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Uperio làm giảm NT-proBNP huyết tương và tăng BNP huyết tương, GMP vòng trong nước tiểu so với enalapril. Trong khi BNP là một cơ chất của neprilysin thì NT-proBNP không phải là cơ chất của neprilysin. Do đó, NT-proBNP (chứ không phải BNP) là một chất chỉ điểm sinh học thích hợp để theo dõi bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Uperio.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đánh giá khoảng toàn diện QTc thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh là nam giới dùng liều đơn 400 mg và 1200 mg cho thấy Uperio không có tác động trên sự tái cực cơ tim.

Neprilysin là một trong số nhiều enzym tham gia vào thanh thải amyloid- β ($A\beta$) từ não và dịch não tủy. Sử dụng Uperio 400 mg một lần/ngày trong 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ $A\beta$ 1-38 trong dịch não tủy so với dùng giả dược; không có sự thay đổi về nồng độ $A\beta$ 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện chưa được biết rõ (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

Dược động học (PK)

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, Uperio giải phóng sacubitril, chất này sau đó được chuyển hóa thành LBQ657, và valsartan. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng sau 0,5 giờ, 2 giờ và 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của sacubitril và valsartan ước tính tương ứng $\geq 60\%$ và 23% .

Sau khi dùng liều Uperio hai lần/ngày, nồng độ của sacubitril, LBQ657 và valsartan đạt trạng thái ổn định trong vòng 3 ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan không tích lũy khác biệt rõ rệt, trong khi tích lũy LBQ657 tăng 1,6 lần. Sử dụng Uperio cùng với thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đến nồng độ của sacubitril, LBQ657 và valsartan trong tuần hoàn. Mặc dù có sự giảm nồng độ của valsartan trong tuần hoàn khi dùng Uperio cùng với thức ăn, việc giảm này không kèm theo việc giảm tác dụng điều trị trên lâm sàng. Do đó, Uperio có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Uperio liên kết mạnh với protein huyết tương (94% - 97%). Qua so sánh nồng độ trong huyết tương và trong dịch não tủy, LBQ657 qua hàng rào máu não với mức độ hạn chế (0,28%). Uperio có thể tích phân bố biểu kiến dao động từ 75L đến 103 L.

Bệnh nhi (dưới 18 tuổi)

Uperio không nghiên cứu trên bệnh nhi.

Nhóm chủng tộc

Được động học của Uperio (sacubitril, LBQ657 và valsartan) không có sự khác biệt giữa các chủng tộc và các nhóm dân tộc khác nhau (người da trắng, người da đen, người châu Á, Nhật Bản và các nước khác).

Ảnh hưởng của giới tính

Được động học của Uperio (sacubitril, LBQ657 và valsartan) không có sự khác biệt trên phụ nữ và nam giới.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

PARADIGM-HF

Nghiên cứu PARADIGM-HF là một nghiên cứu đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi so sánh Uperio và enalapril, được thực hiện trên 8442 bệnh nhân. Cả hai thuốc được sử dụng trên người lớn bị suy tim mạn tính, phân loại NYHA II-IV, có rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu tâm thất trái $\leq 40\%$), trên nền các điều trị suy tim khác. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch (CV) hoặc nhập viện do suy tim.

Trước khi tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân đã được điều trị tốt bằng các phác đồ điều trị chuẩn bao gồm các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin ($>99\%$), các thuốc chẹn beta (94%), các thuốc kháng aldosterone (58%) và các thuốc lợi tiểu (83%). Thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng và bệnh nhân được điều trị tới 4,3 năm.

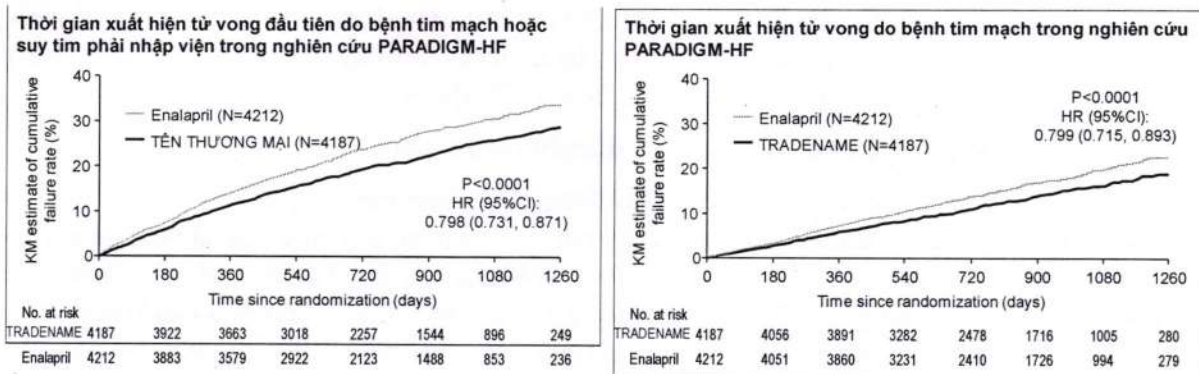
Bệnh nhân được yêu cầu ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin và tham gia vào giai đoạn khởi động điều trị mù đơn, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng enalapril 10 mg hai lần/ngày, sau đó điều trị bằng Uperio 100 mg hai lần/ngày, tăng lên đến 200 mg hai lần/ngày. Bệnh nhân sau đó được phân nhóm ngẫu nhiên vào giai đoạn mù đôi của nghiên cứu, hoặc dùng Uperio 200 mg hoặc enalapril 10 mg hai lần/ngày [Uperio (n= 4.209); enalapril (n= 4.233)].

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 64 tuổi và 19% từ 75 tuổi trở lên. Tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, 70% bệnh nhân suy tim theo phân loại NYHA ở mức độ II và 25% ở mức độ III/IV.

Trong nhóm dùng Uperio, 76% bệnh nhân duy trì liều đích 200 mg hai lần/ngày cho đến khi kết thúc nghiên cứu (liều hàng ngày trung bình 375 mg). Trong nhóm dùng enalapril, 75% bệnh nhân duy trì liều đích 10 mg hai lần/ngày cho đến khi kết thúc nghiên cứu (liều trung bình hàng ngày là 18,9 mg).

Uperio đã chứng minh tính vượt trội có ý nghĩa lâm sàng và có ý nghĩa thống kê so với enalapril, làm giảm 20% nguy cơ tử vong do các bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim (tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio): 0,80, khoảng tin cậy (CI) 95% [0,73; 0,87], p một phía=0,0000002) so với enalapril. Tác dụng này được quan sát thấy sớm và được duy trì trong thời gian thử nghiệm. Độ giảm nguy cơ tuyệt đối ARR là 4,69%. Ghi nhận giảm có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch và tỷ lệ nhập viện lần đầu do suy tim (Tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch, RRR 20%, HR 0,80; CI 95% [0,71; 0,89], p một phía= 0,00004; và nhập viện do suy tim RRR 21%; HR 0,79; CI 95% [0,71; 0,89], p một phía= 0,00004); xem Bảng 2 và Hình 1. Đột tử chiếm 45% số lượng ca tử vong do bệnh tim mạch và đã giảm 20% trong nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Uperio so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng enalapril (HR 0,80, p= 0,0082). Suy giảm chức năng tổng máu chiếm 26% số lượng ca tử vong do các bệnh tim mạch và đã giảm

Hình 1 Đường cong Kaplan-Meier cho tiêu chí gộp đánh giá chính và tử vong do bệnh tim mạch



Nhìn chung, tỷ lệ nhập viện do mọi nguyên nhân thấp hơn trên nhóm bệnh nhân điều trị bằng Uperio so với enalapril, bao gồm giảm 12% nguy cơ tương đối cho lần nhập viện đầu tiên (HR 0,88 [CI 95%: 0,82; 0,94], P<0,001) và giảm 16% nguy cơ tương đối số lần nhập viện (RR 0,84 [CI 95%: 0,78; 0,91], P<0,001).

Khi đánh giá theo bộ câu hỏi tự trả lời KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), Uperio đã cho thấy tổng điểm lâm sàng tốt hơn có ý nghĩa liên quan đến các triệu chứng suy tim và hạn chế về mặt vận động thể lực được. Số bệnh nhân có cải thiện bệnh theo phân loại NYHA từ thời điểm trước điều trị đến tháng thứ 8 cao hơn trên nhóm bệnh nhân dùng Uperio (16%) so với nhóm bệnh nhân dùng enalapril (14%), và ít bệnh nhân bị tiến triển suy tim nặng hơn theo phân loại NYHA (10% so với 13% ở hai nhóm tương ứng).

Nghiên cứu TITRATION

Nghiên cứu TITRATION là một nghiên cứu về tính an toàn và khả năng dung nạp kéo dài 12 tuần trên 538 bệnh nhân bị suy tim mạn tính (phân loại NYHA độ II-IV) có rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu tâm thất trái $\leq 35\%$) chưa được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin hoặc đang thay đổi liều các thuốc ức chế ACE hoặc ARB trước khi tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân bắt đầu dùng Uperio 50 mg hai lần/ngày, được điều chỉnh lên 100 mg hai lần/ngày và sau đó đến liều đích 200 mg hai lần/ngày trong vòng 3 hoặc 6 tuần.

Nhìn chung, 76% bệnh nhân đạt đến và duy trì liều đích Uperio 200 mg hai lần/ngày mà không phải ngừng thuốc hoặc giảm liều trong 12 tuần. Số bệnh nhân chưa được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin trước đó hoặc điều trị ở liều thấp (tương đương < 10 mg enalapril/ ngày) đạt được và duy trì Uperio 200 mg khi tăng liều trong vòng 6 tuần nhiều hơn so với 3 tuần.

Nghiên cứu PARAMOUNT

Nghiên cứu PARAMOUNT là một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân có phân suất tổng máu tâm thất trái $\geq 45\%$ so sánh giữa bệnh nhân dùng Uperio 200 mg (n=149) so với valsartan 160 mg (n=152) hai lần/ngày. Nghiên cứu đã chứng minh thuốc làm giảm tỷ lệ NT-pro-BNP lớn hơn có ý nghĩa thống kê từ lúc ban đầu cho đến tuần thứ 12. Tỷ lệ giảm NT-proBNP so với ban đầu tương tự ở tuần thứ 12 và 36 trong nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Uperio, trong khi NT-proBNP giảm từ tuần 12 đến tuần 36 trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng valsartan. Sự giảm có ý nghĩa kích thước nhĩ trái, bao gồm cả thể tích nhĩ trái (p=0,0069) và đường kính nhĩ trái (p=0,0337) đã được ghi nhận ở tuần 36. Sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về mức độ bệnh theo NYHA đã được ghi nhận ở tuần thứ 36 (p=0,0488).

TƯƠNG KÝ

Không áp dụng.

BẢO QUẢN

Yêu cầu bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

Uperio phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Uperio 50mg: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Uperio 100mg: Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Uperio 200mg: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Không áp dụng.

Cơ sở sản xuất:

Nhà sản xuất:

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore.

Nhà đóng gói và chịu trách nhiệm xuất xưởng:

Novartis Farma SpA.

Via Provinciale Schito 131

80058 Torre Annunziata (NA), Ý.

Phiên bản: IPL Aug2015/VN Jun 2017

TM = trademark



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh