

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



RxUPERIO™ 50 mg

RxUPERIO™ 100 mg

RxUPERIO™ 200 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

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 sacubitrilat) 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).

Thành phần tá dược

Cellulose vi tinh thể, hydroxypropylcellulose mức thể thấp, crospovidone, magnesi stearate (nguồn gốc thực vật), talc và silicon dioxide dạng keo.

Tá dược của bao phim:

Hypromellose, titan dioxide (E 171), macrogol 4000, talc, oxide sắt màu đỏ (E 172).

Viên 50 và 200 mg: oxide sắt màu đen (E 172). Viên 100 mg: oxide sắt màu vàng (E 172).

DẠNG BẢO 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.

CHỈ ĐỊNH

Uperio được chỉ định để làm giảm nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim ở bệnh nhân người lớn bị suy tim mạn tính. Lợi ích thể hiện rõ ràng nhất ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái (LVEF) dưới mức bình thường.

LVEF là một thước đo có thể thay đổi, vì vậy cần sử dụng đánh giá lâm sàng để quyết định bệnh nhân nào cần điều trị (xem phần CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Xem xét chung

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Uperio với thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEi). Nếu chuyển từ thuốc ức chế men chuyển angiotensin sang Uperio, cần cho phép thời gian làm sạch thuốc là 36 giờ giữa việc dùng 2 loại thuốc (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).

Suy tim ở người lớn

Liều khởi đầu khuyến cáo của Uperio là 100 mg, uống 2 lần/ngày. Tăng gấp đôi liều Uperio sau 2-4 tuần đến liều duy trì mục tiêu là 200 mg, 2 lần/ngày, tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.

Điều chỉnh liều đối với bệnh nhân không dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc trước đây đã dùng liều thấp của các thuốc này

Ở những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) và đối với những bệnh nhân trước đó đã dùng liều thấp của các thuốc này, bắt đầu dùng Uperio bằng một nửa liều khởi đầu thường được khuyến cáo. Sau khi bắt đầu, tăng liều sau mỗi 2-4 tuần ở bệnh nhân người lớn để tuân theo mức tăng liều khuyến cáo sau đó (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc của cầu thận ước tính (eGFR) 60-90 ml/phút/1,73 m²) đến trung bình (tốc độ lọc của cầu thận ước tính 30-60 ml/phút/1,73 m²).

Ở bệnh nhân người lớn suy thận nặng (tốc độ lọc của cầu thận ước tính < 30 ml/phút/1,73 m²), bắt đầu dùng Uperio bằng một nửa liều khởi đầu thường được khuyến cáo. Sau khi bắt đầu, tăng liều để tuân theo mức tăng liều khuyến cáo sau đó (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng Uperio cho bệnh nhân suy gan nhẹ (phân loại Child-Pugh A).

Liều khởi đầu được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) bằng

một nửa liều khởi đầu thường được khuyến cáo (50 mg, 2 lần/ngày). Sau khi bắt đầu, tăng liều để tuân theo mức tăng liều khuyến cáo sau đó (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Không khuyến cáo sử dụng Uperio ở bệnh nhân suy gan nặng (phân loại Child-Pugh C), vì chưa có nghiên cứu nào được tiến hành ở những bệnh nhân này (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Sử dụng ở người cao tuổi

Không quan sát thấy sự khác biệt về dược động học có ý nghĩa ở bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) hoặc rất cao tuổi (≥ 75 tuổi) so với nhóm bệnh nhân nói chung (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

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

Cách dùng

Dùng đường uống.

Uperio có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**). Phải uống viên thuốc với một ly nước.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý sau khi sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Uperio bị chống chỉ định:

- Ở bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trước đây (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).
- Với việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Không dùng thuốc trong vòng 36 giờ sau khi chuyển từ hoặc sang thuốc ức chế men chuyển angiotensin (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**).
- Với việc sử dụng đồng thời aliskiren ở bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Độc tính đối với thai

- Khi phát hiện có thai, ngừng sử dụng UPERIO càng sớm càng tốt.
- Các thuốc tác dụng trực tiếp lên hệ renin-angiotensin có thể gây tổn thương và chết thai đang phát triển.

Uperio có thể gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Sử dụng thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai và làm tăng bệnh tật và tử vong của thai và trẻ sơ sinh. Khi phát hiện có thai, nên xem xét điều trị bằng thuốc thay thế và ngừng sử dụng Uperio. Tuy nhiên, nếu không có biện pháp thay thế thích hợp cho việc điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin và nếu thuốc này được xem là cứu mạng cho người mẹ, cần khuyến người phụ nữ mang thai về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Phù mạch

Uperio có thể gây phù mạch (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Nếu phù mạch xảy ra, ngừng sử dụng Uperio ngay lập tức, điều trị thích hợp và theo dõi tổn thương đường thở. Không được sử dụng lại Uperio. Trong các trường hợp phù mạch đã được xác định, trong đó sung chi giới hạn ở mặt và môi, tình trạng này thường tự hồi phục mà không cần điều trị mặc dù thuốc kháng histamin hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có liên quan đến lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản thì có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, điều trị thích hợp, ví dụ dung dịch epinephrine/adrenaline tiêm dưới da 1:1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo đường thở thông thoáng.

Uperio có liên quan đến tỷ lệ phù mạch cao hơn ở bệnh nhân người da đen so với bệnh nhân không phải người da đen.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch có thể tăng nguy cơ phù mạch khi dùng Uperio (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Không được dùng Uperio ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trước đây (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Không nên dùng Uperio ở những bệnh nhân bị phù mạch di truyền.

Hạ huyết áp

Uperio làm giảm huyết áp và có thể gây hạ huyết áp có triệu chứng (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Những bệnh nhân có hệ renin-angiotensin được hoạt hóa, như bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc thiếu muối (ví dụ những người được điều trị bằng thuốc lợi tiểu liều cao), có nguy cơ cao hơn. Điều chỉnh sự giảm thể tích hoặc thiếu muối trước khi dùng Uperio hoặc bắt đầu với liều thấp hơn. Nếu hạ huyết áp xảy ra, xem xét điều chỉnh liều của thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp dùng đồng thời và điều trị các nguyên nhân khác gây hạ huyết áp (ví dụ giảm thể tích máu). Nếu hạ huyết áp kéo dài mặc dù sử dụng các biện pháp này, giảm liều hoặc tạm thời ngừng sử dụng Uperio. Thông thường không cần ngừng điều trị vĩnh viễn.

Suy giảm chức năng thận

Như là hậu quả của việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), giảm chức năng thận có thể được dự đoán ở những người nhạy cảm được điều trị bằng Uperio (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Ở những bệnh nhân có chức năng thận phụ thuộc vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin có liên quan đến thiếu niệu, nitrô huyết tiến triển và hiếm gặp là suy thận cấp và tử vong. Theo dõi chặt chẽ creatinin huyết thanh và chuẩn độ giảm liều hoặc tạm ngưng Uperio ở những bệnh nhân bị

giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Cũng như với tất cả các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, Uperio có thể làm tăng nồng độ urê máu và creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Theo dõi chức năng thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận.

Tăng kali máu

Tăng kali máu có thể xảy ra với Uperio thông qua các tác dụng của thuốc trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Theo dõi định kỳ kali huyết thanh và điều trị thích hợp, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ về tăng kali máu như suy thận nặng, bệnh đái tháo đường, giảm aldosteron hoặc chế độ ăn nhiều kali. Có thể cần phải giảm liều hoặc tạm ngưng Uperio (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Uperio với thuốc ức chế men chuyển angiotensin do tăng nguy cơ phù mạch (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Tránh sử dụng Uperio với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II vì Uperio chứa valsartan là thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Uperio với aliskiren ở bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường (xem phần **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Tránh sử dụng với aliskiren ở bệnh nhân suy thận (tốc độ lọc của cầu thận ước tính < 60 ml/phút/1,73 m²).

Thuốc lợi tiểu giữ kali

Cũng như với các thuốc khác chẹn angiotensin II hoặc chẹn tác dụng của nó, việc sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ spironolactone, triamterene, amiloride), chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối có chứa kali có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) bao gồm thuốc ức chế cyclooxygenase-2 chọn lọc (thuốc ức chế COX-2)

Ở những bệnh nhân cao tuổi, giảm thể tích (bao gồm cả những người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bị tổn thương chức năng thận, sử dụng đồng thời thuốc chống viêm không steroid, bao gồm cả thuốc ức chế COX-2, với Uperio có thể dẫn đến chức năng thận xấu đi, kể cả có thể suy thận cấp. Những tác dụng này thường có hồi phục. Theo dõi chức năng thận định kỳ.

Lithium

Sự tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính của lithium đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Theo dõi nồng độ lithium huyết thanh khi sử dụng đồng thời với Uperio.

Tính tương kỵ

Không áp dụng.

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

Phụ nữ có thai

Tóm tắt nguy cơ

Uperio có thể gây hại cho thai khi dùng cho phụ nữ mang thai. Sử dụng thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ làm giảm chức năng thận của thai và làm tăng bệnh tật và tử vong của thai và trẻ sơ sinh. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học khảo sát các bất thường của thai sau khi tiếp xúc với việc sử dụng thuốc hạ huyết áp trong 3 tháng đầu của thai kỳ đã không phân biệt thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin với các thuốc hạ huyết áp khác. Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, điều trị bằng Uperio trong giai đoạn hình thành cơ quan làm tăng khả năng chết phôi-thai ở chuột cống và thỏ và gây quái thai ở thỏ. Khi phát hiện có thai, nên xem xét điều trị bằng thuốc thay thế và ngừng sử dụng Uperio. Tuy nhiên, nếu không có biện pháp thay thế thích hợp cho việc điều trị bằng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin và nếu thuốc này được xem là cứu mạng cho người mẹ, cần khuyến người phụ nữ mang thai về nguy cơ có thể xảy ra đối với thai.

Chưa rõ nguy cơ nền ước tính về các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai đối với dân số được chỉ định. Trong dân số chung của Mỹ, nguy cơ nền ước tính về các dị tật bẩm sinh nặng và sảy thai trong các thai kỳ được công nhận trên lâm sàng theo thứ tự là 2-4% và 15-20%.

Xem xét lâm sàng

Phản ứng bất lợi đối với thai/trẻ sơ sinh

Thiếu ối ở phụ nữ có thai sử dụng thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể dẫn đến những hậu quả sau: giảm chức năng thận của thai dẫn đến vô niệu và suy thận, giảm sản phôi của thai, biến dạng bộ xương, bao gồm giảm sản sọ, hạ huyết áp và tử vong.

Thực hiện kiểm tra siêu âm nối tiếp để đánh giá môi trường trong nước ối. Xét nghiệm thai có thể phù hợp, dựa trên tuần tuổi thai. Tuy nhiên, bệnh nhân và bác sĩ nên lưu ý rằng thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến khi thai bị tổn thương kéo dài không thể hồi phục. Nếu quan sát thấy thiếu ối, xem xét điều trị bằng thuốc thay thế. Theo dõi chặt chẽ trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm Uperio trong tử cung về hạ huyết áp, thiếu niệu và tăng kali máu. Ở trẻ sơ sinh có tiền sử phơi nhiễm Uperio trong tử cung, nếu thiếu niệu hoặc hạ huyết áp xảy ra, cần hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Có thể cần phải truyền máu hoặc thẩm phân để đảo ngược tình trạng hạ huyết áp và thay thế chức năng thận.

Dữ liệu

Dữ liệu trên động vật

Điều trị bằng Uperio trong giai đoạn hình thành cơ quan dẫn đến tăng khả năng chết phôi-thai trên chuột cống ở liều ≥ 100 mg/kg/ngày ($\leq 0,06$ [LBQ657, chất chuyển hóa có hoạt tính] và gấp 0,72 lần [valsartan] liều tối đa khuyến cáo cho người [MRHD] là 200 mg, 2 lần/ngày trên cơ sở diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian [AUC]) và trên thỏ ở liều ≥ 10 mg/kg/ngày (gấp 2 và gấp 0,03 lần liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở AUC lần lượt của valsartan và LBQ657). Uperio gây quái thai dựa trên một tỷ lệ thấp thai bị não úng thủy, liên quan đến liều gây độc cho mẹ, được quan sát thấy ở thỏ với liều

Uperio ≥ 10 mg/kg/ngày. Các tác dụng có hại đối với phơi-thai của Uperio được cho là do hoạt tính của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin.

Các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột cống với liều sacubitril lên đến 750 mg/kg/ngày (gấp 2,2 lần liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở AUC của LBQ657) và với liều valsartan lên đến 600 mg/kg/ngày (gấp 0,86 lần liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở AUC) cho thấy rằng điều trị bằng Uperio trong giai đoạn hình thành cơ quan, thời kỳ mang thai và cho con bú có thể ảnh hưởng đến sự phát triển và sống sót của con.

Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt nguy cơ

Không có thông tin nào liên quan đến sự hiện diện của sacubitril/valsartan trong sữa mẹ, ảnh hưởng đối với trẻ bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng đến sự tạo sữa. Sacubitril/valsartan có trong sữa của chuột cống. Do khả năng xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc ở trẻ nhỏ bú sữa mẹ do phơi nhiễm sacubitril/valsartan, nên khuyến người phụ nữ cho con bú rằng không khuyến cáo cho con bú trong khi điều trị bằng Uperio.

Dữ liệu

Sau khi dùng một liều uống (30 mg/kg) Uperio [14C] cho chuột cống đang cho con bú, sự truyền LBQ657 vào sữa đã được quan sát thấy. Sau khi dùng một liều đơn đường uống 3 mg/kg [14C] valsartan cho chuột cống đang cho con bú, sự truyền valsartan vào sữa đã được quan sát thấy.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu liên quan nào đã được thực hiện. Cần thận trọng khi vận hành máy móc hoặc lái xe, vì dùng sản phẩm này có thể dẫn đến chóng mặt và mệt mỏi.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có ý nghĩa lâm sàng xuất hiện trong các phản khác của nhãn bao gồm:

- Phù mạch (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Hạ huyết áp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Suy giảm chức năng thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Tăng kali máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện rất khác nhau, tỷ lệ các phản ứng bất lợi được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát thấy trong thực tế.

Tổng cộng có 6.622 bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Uperio trong các thử nghiệm lâm sàng PARADIGM-HF (so với enalapril) và PARAGON-HF (so với valsartan). Trong số này, có 5.085 người sử dụng trong ít nhất 1 năm.

Suy tim ở người lớn

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, các bệnh nhân được yêu cầu hoàn thành các giai đoạn điều trị thử nghiệm bằng enalapril và Uperio tuần tự (trung vị) theo thứ tự là 15 ngày và 29 ngày trước khi bước vào giai đoạn mù đôi ngẫu nhiên so sánh Uperio và enalapril. Trong giai đoạn điều trị thử nghiệm bằng enalapril, 1.102 bệnh nhân (10,5%) đã ngừng nghiên cứu vĩnh viễn, 5,6% do biến cố bất lợi, thường gặp nhất là rối loạn chức năng thận (1,7%), tăng kali máu (1,7%) và hạ huyết áp (1,4%). Trong giai đoạn điều trị thử nghiệm bằng Uperio, có thêm 10,4% bệnh nhân ngừng điều trị vĩnh viễn, 5,9% do biến cố bất lợi, thường gặp nhất là rối loạn chức năng thận (1,8%), hạ huyết áp (1,7%) và tăng kali máu (1,3%). Do thiết kế điều trị thử nghiệm này, tỷ lệ phản ứng bất lợi được mô tả dưới đây thấp hơn được dự kiến trong thực tế.

Trong giai đoạn mù đôi, độ an toàn đã được đánh giá ở 4.203 bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và 4.229 bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên được điều trị bằng Uperio lên đến 4,3 năm, với thời gian sử dụng trung vị là 24 tháng; 3.271 bệnh nhân đã được điều trị trong hơn 1 năm. Ngừng điều trị do biến cố bất lợi trong giai đoạn mù đôi xảy ra ở 450 (10,7%) bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và 516 (12,2%) bệnh nhân dùng enalapril.

Các phản ứng bất lợi xảy ra với tỷ lệ $\geq 5\%$ ở những bệnh nhân được điều trị bằng Uperio trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF được trình bày trong Bảng 1.

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, tỷ lệ phù mạch là 0,1% trong cả giai đoạn điều trị thử nghiệm bằng enalapril và Uperio. Trong giai đoạn mù đôi, tỷ lệ phù mạch ở những bệnh nhân được điều trị bằng Uperio cao hơn so với enalapril (theo thứ tự là 0,5% và 0,2%). Tỷ lệ phù mạch ở bệnh nhân người da đen là 2,4% với Uperio và 0,5% với enalapril (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo ở 2,1% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio so với 1,1% bệnh nhân điều trị bằng enalapril trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF. Té ngã đã được báo cáo ở 1,9% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio so với 1,3% bệnh nhân được điều trị bằng enalapril.

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở $\geq 5\%$ bệnh nhân được điều trị bằng Uperio trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF

	Uperio (n = 4.203) %	Enalapril (n = 4.229) %
Hạ huyết áp	18	12
Tăng kali máu	12	14
Ho	9	13
Chóng mặt	6	5
Suy thận/suy thận cấp	5	5

Trong nghiên cứu PARAGON-HF, không có phản ứng bất lợi mới nào được xác định. Bất thường về xét nghiệm

Hemoglobin và hematocrit

Giảm hemoglobin/hematocrit > 20% đã được quan sát thấy ở khoảng 5% ở cả hai nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và enalapril trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF. Giảm hemoglobin/hematocrit > 20% đã được quan sát thấy ở khoảng 7% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và 9% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan trong giai đoạn mù đôi trong nghiên cứu PARAGON-HF.

Creatinin huyết thanh

Trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF, khoảng 16% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và enalapril đều có mức tăng creatinin huyết thanh > 50%. Trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARAGON-HF, khoảng 17% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và 21% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan có mức tăng creatinin huyết thanh > 50%.

Kali huyết thanh

Trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARADIGM-HF, khoảng 16% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và enalapril có nồng độ kali > 5,5 mEq/l. Trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu PARAGON-HF, khoảng 18% bệnh nhân được điều trị bằng Uperio và 20% bệnh nhân được điều trị bằng valsartan có nồng độ kali > 5,5 mEq/l.

Kinh nghiệm hậu mãi

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau đây đã được báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có quy mô không xác định, không phải luôn luôn có thể ước tính đáng tin cậy về tần suất của những phản ứng này hoặc thiết lập một mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc.

Quá mẫn bao gồm phát ban, ngứa và phản ứng phản vệ.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu hạn chế hiện có về quá liều Uperio ở người. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, một liều đơn Uperio 1200 mg và nhiều liều 900 mg (14 ngày) đã được nghiên cứu và được dung nạp tốt.

Hạ huyết áp là kết quả rất có thể xảy ra của quá liều do tác dụng hạ huyết áp của Uperio. Cần tiến hành điều trị triệu chứng.

Uperio không chắc có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu do sự gắn kết cao với protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc tác dụng lên hệ renin-angiotensin; thuốc đối kháng angiotensin II, các kết hợp khác

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế tác động

Uperio chứa sacubitril là thuốc ức chế neprilysin và valsartan là thuốc chẹn thụ thể angiotensin.

Uperio ức chế neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657 là chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc sacubitril và chặn thụ thể angiotensin II type-1 (AT1) qua valsartan. Tác dụng trên tim mạch và thận của Uperio ở bệnh nhân suy tim được cho là do sự tăng nồng độ peptide bị phân hủy bởi neprilysin, như peptide lợi niệu natri, bởi LBQ657, và sự ức chế đồng thời tác dụng của angiotensin II bởi valsartan. Valsartan ức chế tác dụng của angiotensin II bằng cách chặn thụ thể AT1 chọn lọc và ức chế giải phóng aldosterone phụ thuộc angiotensin II.

Dược lực học

Tác dụng dược lực học của Uperio đã được đánh giá sau khi dùng một liều đơn và nhiều liều ở những đối tượng khỏe mạnh và bệnh nhân suy tim, và phù hợp với sự ức chế neprilysin đồng thời và phong bế hệ renin-angiotensin.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với valsartan trong 7 ngày ở những bệnh nhân bị giảm phân suất tống máu (suy tim có giảm phân suất tống máu (Heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF), việc dùng Uperio làm tăng lợi niệu natri không kéo dài đáng kể, tăng GMP vòng (cGMP) trong nước tiểu và giảm MR-proANP và NT-proBNP so với valsartan.

Trong một nghiên cứu 21 ngày ở bệnh nhân suy tim có giảm phân suất tống máu, Uperio làm tăng đáng kể ANP và cGMP trong nước tiểu và cGMP trong huyết tương, giảm NT-proBNP, aldosterone và endothelin-1 trong huyết tương. Uperio cũng chặn thụ thể AT1 như được chứng minh bởi sự tăng hoạt tính renin trong huyết tương và nồng độ renin trong huyết tương. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Uperio làm giảm NT-proBNP huyết tương (không phải là cơ chất của neprilysin) và tăng BNP huyết tương (cơ chất của neprilysin) và cGMP trong nước tiểu so với enalapril.

Trong nghiên cứu PARAMOUNT, một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, 36 tuần ở những bệnh nhân suy tim có phân suất tống máu thất trái (LVEF) $\geq 45\%$ so sánh 200 mg Uperio (n = 149) với 160 mg valsartan (n = 152) 2 lần/ngày, Uperio làm giảm NT-proBNP 17% trong khi valsartan làm tăng NT-proBNP 8% ở tuần thứ 12 (p = 0,005).

Trong nghiên cứu PARAGON-HF, Uperio làm giảm NT-proBNP 24% (tuần thứ 16) và 19% (tuần thứ 48) so với mức giảm theo thứ tự là 6% và 3% đối với valsartan.

Kéo dài khoảng QT: Trong một nghiên cứu lâm sàng kỹ lưỡng về khoảng QT hiệu chỉnh (QTc) trên các đối tượng nam giới khỏe mạnh, các liều đơn của Uperio 400 mg và 1200 mg không có tác dụng lên sự tái cực của tim.

Amyloid- β : Neprilysin là một trong nhiều enzym tham gia vào sự thanh thải amyloid- β (A β) khỏi não và dịch não tủy (CSF). Dùng Uperio 400 mg, 1 lần/ngày trong 2 tuần cho các đối tượng khỏe mạnh có liên quan đến sự tăng A β 1-38 trong dịch não tủy so với giả dược; không có thay đổi về nồng độ của A β 1-40 hoặc A β 1-42 trong dịch não tủy. Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

Huyết áp: Bổ sung một liều đơn 50 mg sildenafil vào Uperio ở trạng thái ổn định (400 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày) ở bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến việc giảm huyết áp (BP) bổ sung (huyết áp tâm thu/huyết áp tâm trương (~ 5/4 mmHg)) so với dùng Uperio đơn độc.

Sử dụng đồng thời Uperio không làm thay đổi có ý nghĩa tác dụng trên huyết áp của nitroglycerin tiêm tĩnh mạch.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi dùng đường uống, Uperio phân ly thành sacubitril và valsartan, được chuyển hóa thêm thành LBQ657. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của sacubitril, LBQ657 và valsartan đạt được theo thứ tự trong 0,5 giờ, 2 giờ và 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của sacubitril được ước tính là $\geq 60\%$. Valsartan trong Uperio có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các công thức viên nén khác được bán trên thị trường; 25,7 mg, 51,4 mg và 102,8 mg valsartan trong Uperio theo thứ tự tương đương với 40 mg, 80 mg và 160 mg valsartan trong các công thức viên nén được bán trên thị trường.

Sau khi dùng Uperio 2 lần/ngày, nồng độ ở trạng thái ổn định của sacubitril, LBQ657 và valsartan đạt được trong 3 ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan không tích lũy có ý nghĩa, trong khi LBQ657 tích lũy gấp 1,6 lần. Dùng Uperio với thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ toàn thân của sacubitril, LBQ657 hoặc valsartan. Mặc dù có sự giảm nồng độ valsartan khi dùng Uperio cùng với thức ăn, sự giảm này không đi kèm với sự giảm có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả điều trị. Do đó Uperio có thể được dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Sacubitril, LBQ657 và valsartan gắn kết cao với protein huyết tương (94% đến 97%). Dựa trên sự so sánh giữa nồng độ trong huyết tương và dịch não tủy, LBQ657 đi qua hàng rào máu não ở một mức độ hạn chế (0,28%). Uperio có thể tích phân bố biểu kiến của valsartan và sacubitril theo thứ tự là 75 lít và 103 lít.

Chuyển hóa

Sacubitril được chuyển đổi dễ dàng thành LBQ657 bởi các esterase; LBQ657 không được chuyển hóa thêm ở một mức độ đáng kể.

Valsartan được chuyển hóa tối thiểu, vì chỉ khoảng 20% liều dùng được thu hồi dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxyl đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp ($< 10\%$).

Thải trừ

Sau khi dùng đường uống, 52-68% sacubitril (chủ yếu là LBQ657) và ~13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết trong nước tiểu; 37-48% sacubitril (chủ yếu là LBQ657) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết trong phân.

Sacubitril, LBQ657 và valsartan được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) theo thứ tự là khoảng 1,4 giờ, 11,5 giờ và 9,9 giờ.

Sự tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan là tuyến tính trong khoảng liều Uperio từ 50 mg đến 400 mg.

Tương tác thuốc:

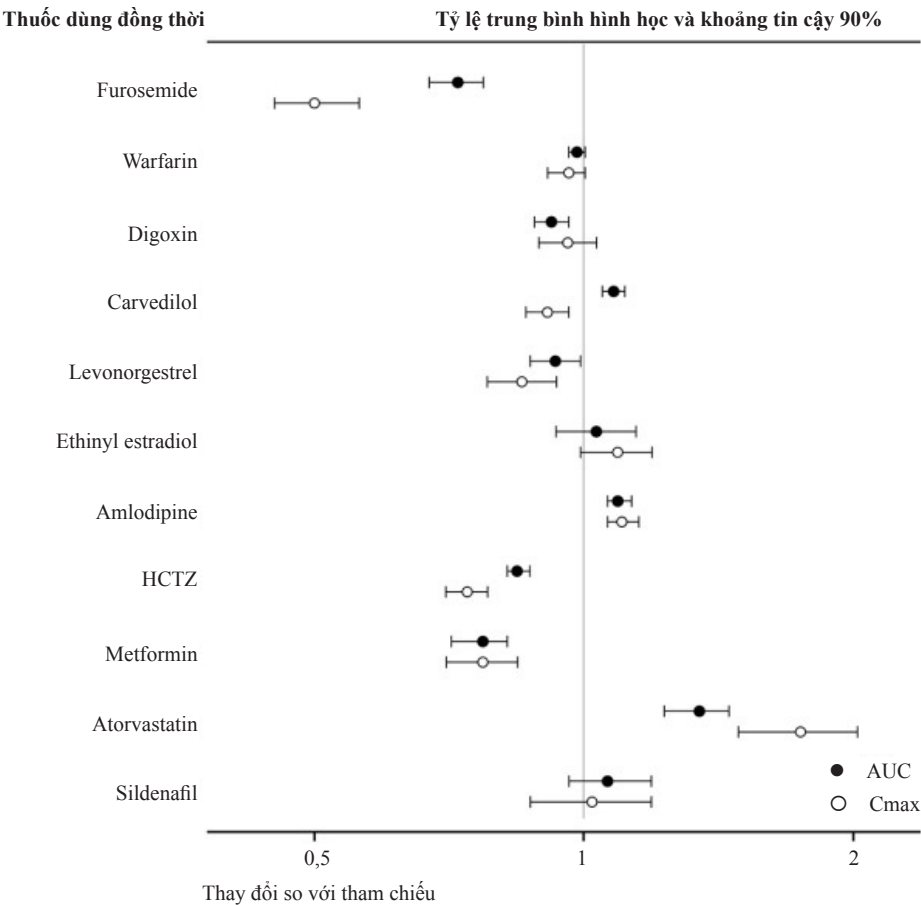
Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đến Uperio:

Vì sự chuyển hóa của sacubitril và valsartan qua trung gian enzym CYP450 là tối thiểu nên việc dùng đồng thời với các thuốc tác động đến enzym CYP450 được dự kiến sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của Uperio. Các nghiên cứu chuyên biệt về tương tác thuốc đã cho thấy việc sử dụng đồng thời furosemide, warfarin, digoxin, carvedilol, sự kết hợp của levonorgestrel/ethinyl estradiol, amlodipine, omeprazole, hydrochlorothiazide (HCTZ), metformin, atorvastatin và sildenafil không làm thay đổi nồng độ toàn thân của sacubitril, LBQ657 hoặc valsartan.

Ảnh hưởng của Uperio đến các thuốc dùng đồng thời:

Dữ liệu in vitro cho thấy rằng sacubitril ức chế chất vận chuyển OATP1B1 (polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1) và OATP1B3. Ảnh hưởng của Uperio đến dược động học của các thuốc dùng đồng thời được tóm tắt trong Hình 1.

Hình 1: Ảnh hưởng của Uperio đến dược động học của các thuốc dùng đồng thời

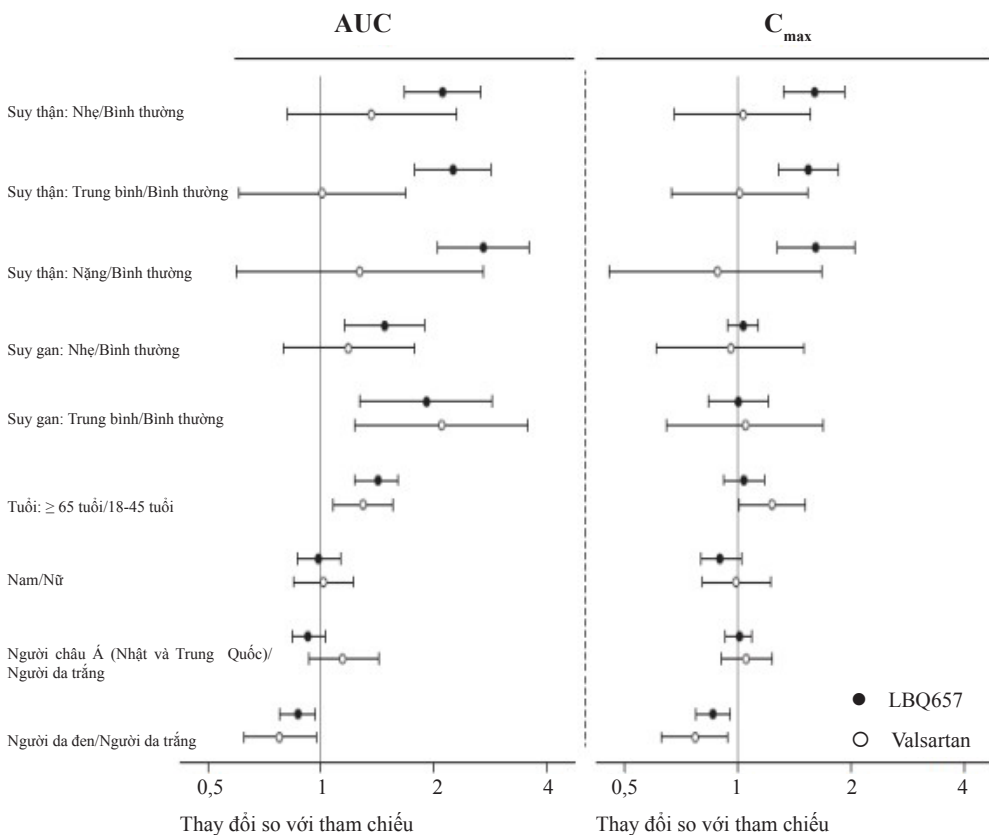


Ảnh hưởng của các nhóm bệnh nhân đặc biệt đến được động học của LBQ657 và valsartan được thể hiện trong Hình 2.

Hình 2: Dược động học của Uperio ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Mô tả nhóm bệnh nhân

Tỷ lệ trung bình hình học và khoảng tin cậy 90%



Lưu ý: Phân loại Child-Pugh được sử dụng đối với suy gan.

Bệnh nhân trẻ em (dưới 18 tuổi)

Uperio chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Liều dùng trong các thử nghiệm lâm sàng dựa trên tổng lượng của cả hai thành phần của Uperio, tức là 24,3/25,7 mg, 48,6/51,4 mg và 97,2/102,8 mg được gọi theo thứ tự là 50 mg, 100 mg và 200 mg.

Suy tim ở người lớn

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF là một thử nghiệm đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi so sánh Uperio và enalapril ở 8.442 bệnh nhân người lớn bị suy tim mạn tính có triệu chứng (độ II-IV theo phân độ chức năng suy tim của Hiệp hội tim New York - NYHA) và rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu thất trái $\leq 40\%$). Các bệnh nhân phải dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trong ít nhất 4 tuần và đang sử dụng liều thuốc chẹn beta được dung nạp tối đa. Những bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 100 mmHg lúc sàng lọc đã bị loại trừ.

Mục tiêu chính của PARADIGM-HF là xác định xem liệu Uperio, sự kết hợp của sacubitril và thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (valsartan), có vượt trội hơn thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (enalapril) đơn độc trong việc làm giảm nguy cơ của tiêu chí kết hợp tử vong do tim mạch (CV) hoặc nhập viện do suy tim (HF) hay không.

Sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hiện có, các bệnh nhân bước vào giai đoạn điều trị thử nghiệm mù đơn tuần tự, trong đó họ được dùng enalapril 10 mg, 2 lần/ngày, sau đó là Uperio 100 mg, 2 lần/ngày, tăng lên 200 mg, 2 lần/ngày. Những bệnh nhân đã hoàn thành thành công các giai đoạn điều trị thử nghiệm tuần tự được chọn ngẫu nhiên dùng Uperio 200 mg (N = 4.209) 2 lần/ngày hoặc enalapril 10 mg (N = 4.233) 2 lần/ngày. Tiêu chí chính là biến cố đầu tiên trong tiêu chí tổng hợp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim. Thời gian theo dõi trung vị là 27 tháng và các bệnh nhân được điều trị đến 4,3 năm.

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm 66% là người da trắng, 18% là người châu Á và 5% là người da đen; độ tuổi trung bình là 64 tuổi và 78% là nam. Lúc chọn ngẫu nhiên, 70% bệnh nhân suy tim độ II theo NYHA, 24% suy tim độ III theo NYHA và 0,7% suy tim độ IV theo NYHA. Phân suất tổng máu thất trái trung bình là 29%. Nguyên nhân cơ bản của suy tim là bệnh động mạch vành ở 60% bệnh nhân; 71% có tiền sử tăng huyết áp, 43% có tiền sử nhồi máu cơ tim, 37% có tốc độ lọc của cầu thận ước tính < 60 ml/phút/1,73 m² và 35% bị bệnh đái tháo đường. Hầu hết bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta (94%), thuốc đối kháng corticoid khoảng (58%) và thuốc lợi tiểu (82%). Vài bệnh nhân được cấy máy khử rung tim (ICD) hoặc máy khử rung tim-liệu pháp tái đồng bộ tim (CRT-D) (15%).

Nghiên cứu PARADIGM-HF đã cho thấy rằng Uperio, sự kết hợp của sacubitril và thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (valsartan), vượt trội hơn thuốc ức chế hệ renin-angiotensin (enalapril), trong việc làm giảm nguy cơ của tiêu chí kết hợp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim, dựa trên phân tích thời gian đến khi có biến cố (tỷ số nguy cơ [HR]: 0,80, khoảng tin cậy (CI) 95% [0,73, 0,87, $p < 0,0001$]). Hiệu quả điều trị phản ánh sự giảm cả tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim; xem Bảng 2 và Hình 3. Đột tử chiếm 45% các ca tử vong do tim mạch, sau đó là suy bơm tim chiếm 26%.

Uperio cũng cải thiện thời gian sống còn toàn bộ (tỷ số nguy cơ 0,84; khoảng tin cậy 95% [0,76-0,93], $p = 0,0009$) (Bảng 2). Phát hiện này được thúc đẩy hoàn toàn bởi tỷ lệ tử vong tim mạch thấp hơn khi dùng Uperio.

Bảng 2: Hiệu quả điều trị đối với tiêu chí chính tổng hợp, các thành phần của nó và tử vong do mọi nguyên nhân trong nghiên cứu PARADIGM-HF

	Uperio N = 4.187 n (%)	Enalapril N = 4.212 n (%)	Tỷ số nguy cơ (khoảng tin cậy (CI) 95%)	Giá trị p
Tiêu chí chính tổng hợp về tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim	914 (21,8)	1.117 (26,5)	0,80 (0,73, 0,87)	< 0,0001
Tử vong do tim mạch là biến cổ đầu tiên	377 (9,0)	459 (10,9)		
Nhập viện do suy tim là biến cổ đầu tiên	537 (12,8)	658 (15,6)		
Số bệnh nhân có biến cố:*				
Tử vong do tim mạch**	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71, 0,89)	
Nhập viện do suy tim	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71, 0,89)	
Tử vong do mọi nguyên nhân	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76, 0,93)	0,0009

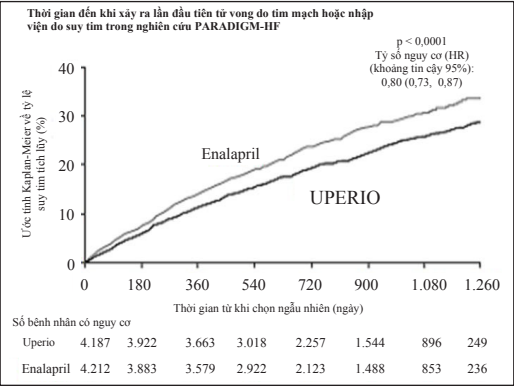
* Phân tích các thành phần của tiêu chí chính tổng hợp không được lập kế hoạch theo thời gian để được điều chỉnh về tính đa dạng.

** Bao gồm những bệnh nhân nhập viện do suy tim trước khi tử vong.

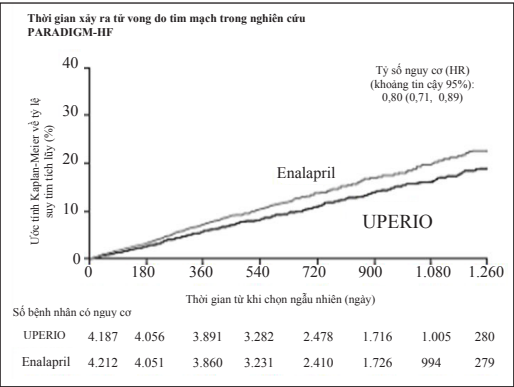
Các đường cong Kaplan-Meier được trình bày dưới đây (Hình 3) cho thấy thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên của tiêu chí chính tổng hợp (3A), và thời gian đến khi tử vong do tim mạch ở bất kỳ thời điểm nào (3B) và lần nhập viện đầu tiên do suy tim (3C).

Hình 3: Đường cong Kaplan-Meier về tiêu chí chính tổng hợp (A), tử vong do tim mạch (B) và nhập viện do suy tim (C)

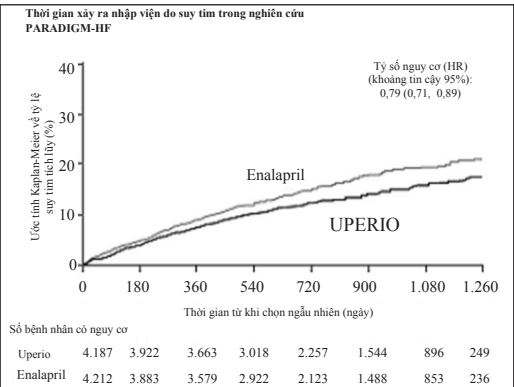
Hình A



Hình B

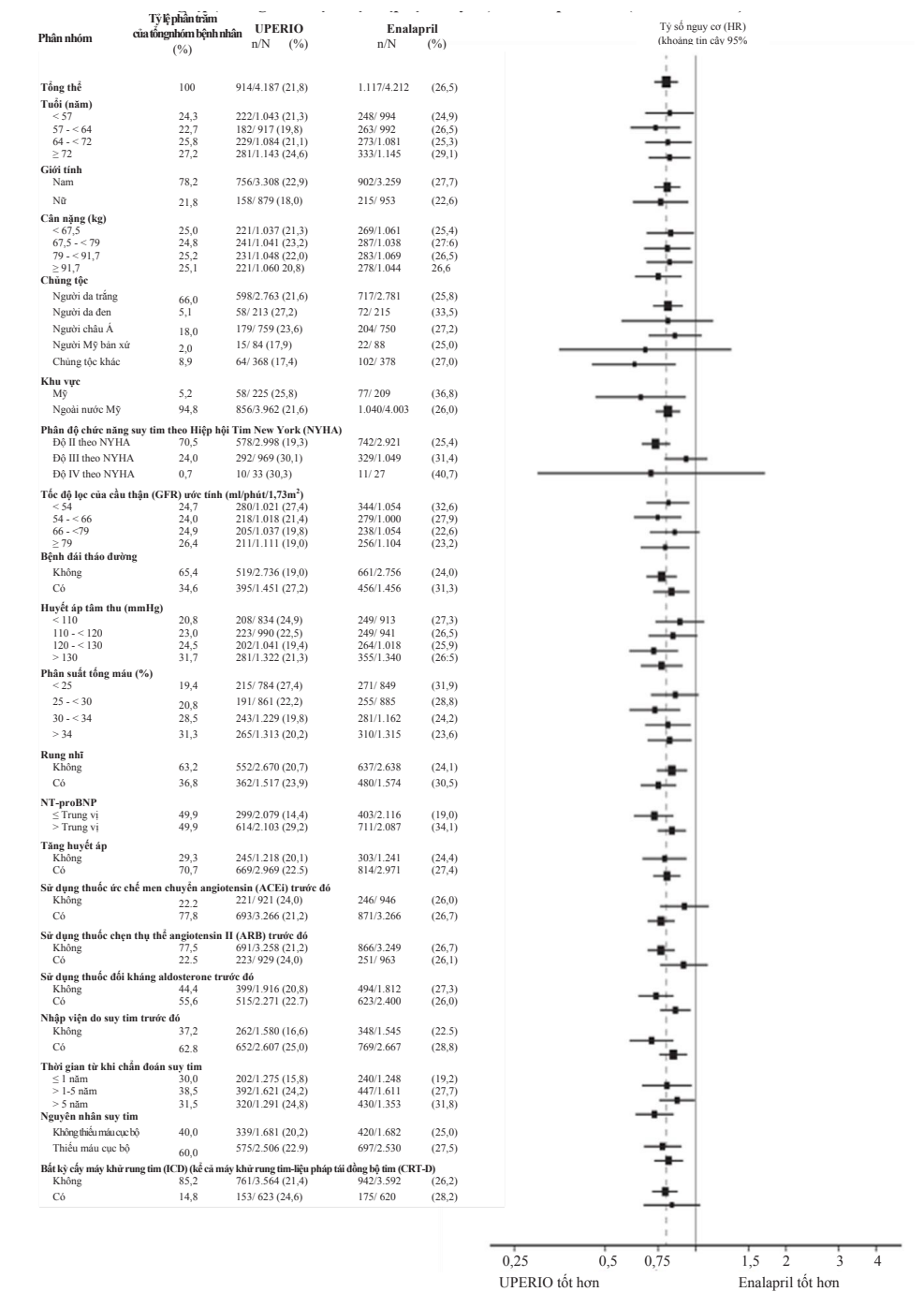


Hình C



Một loạt các đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm bệnh ban đầu và các thuốc dùng đồng thời ban đầu đã được khảo sát về ảnh hưởng của chúng đối với kết quả. Kết quả của tiêu chí chính tổng hợp đồng nhất giữa các phân nhóm được khảo sát (Hình 4).

Hình 4: Tiêu chí chính tổng hợp (Tỷ vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim) - Phân tích phân nhóm (PARADIGM-HF)



Lưu ý: Hình trên trình bày các ảnh hưởng trong các phân nhóm khác nhau, tất cả đều là các đặc điểm ban đầu. Các giới hạn tin cậy 95% được thể hiện không tính đến số lần so sánh được thực hiện và có thể không phản ánh ảnh hưởng của một yếu tố cụ thể sau khi điều chỉnh cho tất cả các yếu tố khác. Không nên diễn giải quá mức về tính đồng nhất hoặc không đồng nhất giữa các nhóm.

PARAGON-HF

PARAGON-HF, là một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi so sánh Uperio và valsartan ở 4.796 bệnh nhân người lớn bị suy tim có triệu chứng với phân suất tống máu thất trái $\geq 45\%$, và bệnh tim cấu trúc [lớn nhĩ trái (LAE) hoặc phì đại thất trái (LVH)]. Những bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 110 mmHg và những bệnh nhân có LVEF $< 40\%$ trong siêu âm tim trước đó đều bị loại trừ.

Mục tiêu chính của nghiên cứu PARAGON-HF là xác định xem liệu Uperio có làm giảm tỷ lệ của tiêu chí tổng hợp về tổng số lần nhập viện (lần đầu và tái phát) do suy tim (HF) và tử vong do tim mạch (CV) hay không.

Sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, các bệnh nhân bước vào giai đoạn điều trị thử nghiệm mù đơn tuần tự, trong đó họ được dùng valsartan 80 mg, 2 lần/ngày, sau đó là Uperio 100 mg, 2 lần/ngày. Những bệnh nhân dùng thuốc ức chế chuyển angiotensin (ACEi) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) liều thấp trước đó bắt đầu giai đoạn điều trị thử nghiệm, được dùng valsartan 40 mg, 2 lần/ngày trong 1-2 tuần. Những bệnh nhân hoàn thành thành công các giai đoạn điều trị thử nghiệm tuần tự được chọn ngẫu nhiên dùng Uperio 200 mg (N = 2.419) 2 lần/ngày hoặc valsartan 160 mg (N = 2.403) 2 lần/ngày. Thời gian theo dõi trung vị là 35 tháng và các bệnh nhân được điều trị đến 4,7 năm.

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu gồm 81% là người da trắng, 13% là người châu Á và 2% là người da đen; độ tuổi trung bình là 73 tuổi và 52% là nữ. Lúc chọn ngẫu nhiên, 77% bệnh nhân suy tim độ II theo NYHA, 19% suy tim độ III theo NYHA và 0,4% suy tim độ IV theo NYHA. Phân suất tống máu thất trái trung vị là 57%. Nguyên nhân cơ bản của suy tim là bệnh nguyên thiếu máu cục bộ ở 36% bệnh nhân. Hơn nữa, 96% có tiền sử tăng huyết áp, 23% có tiền sử nhồi máu cơ tim, 46% có tốc độ lọc của cầu thận ước tính < 60 ml/phút/1,73 m² và 43% bị bệnh đái tháo đường. Hầu hết bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta (80%) và thuốc lợi tiểu (95%).

Nghiên cứu PARAGON-HF đã cho thấy rằng Uperio làm giảm về số lượng tỷ lệ của tiêu chí tổng hợp về tổng số lần nhập viện (lần đầu và tái phát) do suy tim và tử vong do tim mạch, dựa trên phân tích sử dụng mô hình tỷ lệ tương xứng (tỷ số tỷ lệ [RR] 0,87; khoảng tin cậy 95% [0,75, 1,01], $p = 0,06$); xem Bảng 3. Hiệu quả điều trị chủ yếu do giảm tổng số lần nhập viện do suy tim ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng Uperio (tỷ số tỷ lệ 0,85; khoảng tin cậy 95% [0,72, 1,00]).

Bảng 3: Hiệu quả điều trị đối với tiêu chí chính tổng hợp và các thành phần của nó trong nghiên cứu PARAGON-HF

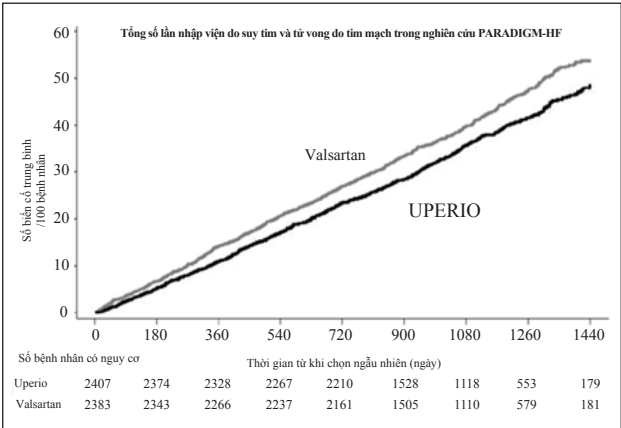
	Uperio N = 2.407		Valsartan N = 2.389		Độ hiệu quả (khoảng tin cậy 95%)
Tiêu chí về hiệu quả	n	Tỷ lệ biến cố ^a	n	Tỷ lệ biến cố ^a	
Tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim (lần đầu và tái phát) và tử vong do tim mạch	894	12,8	1,009	14,6	Tỷ số tỷ lệ (RR) = 0,87 (0,75, 1,01) <i>Giá trị p 0,06</i>
Tổng số lần nhập viện do suy tim	690	9,9	797	11,6	Tỷ số tỷ lệ = 0,85 (0,72, 1,00)
Tử vong do tim mạch ^b	204	2,9	212	3,1	Tỷ số tỷ lệ = 0,95 (0,79, 1,16)

Chữ viết tắt: RR = tỷ số tỷ lệ (rate ratio), HR = tỷ số nguy cơ.

^a Tỷ lệ biến cố/100 bệnh nhân-năm.

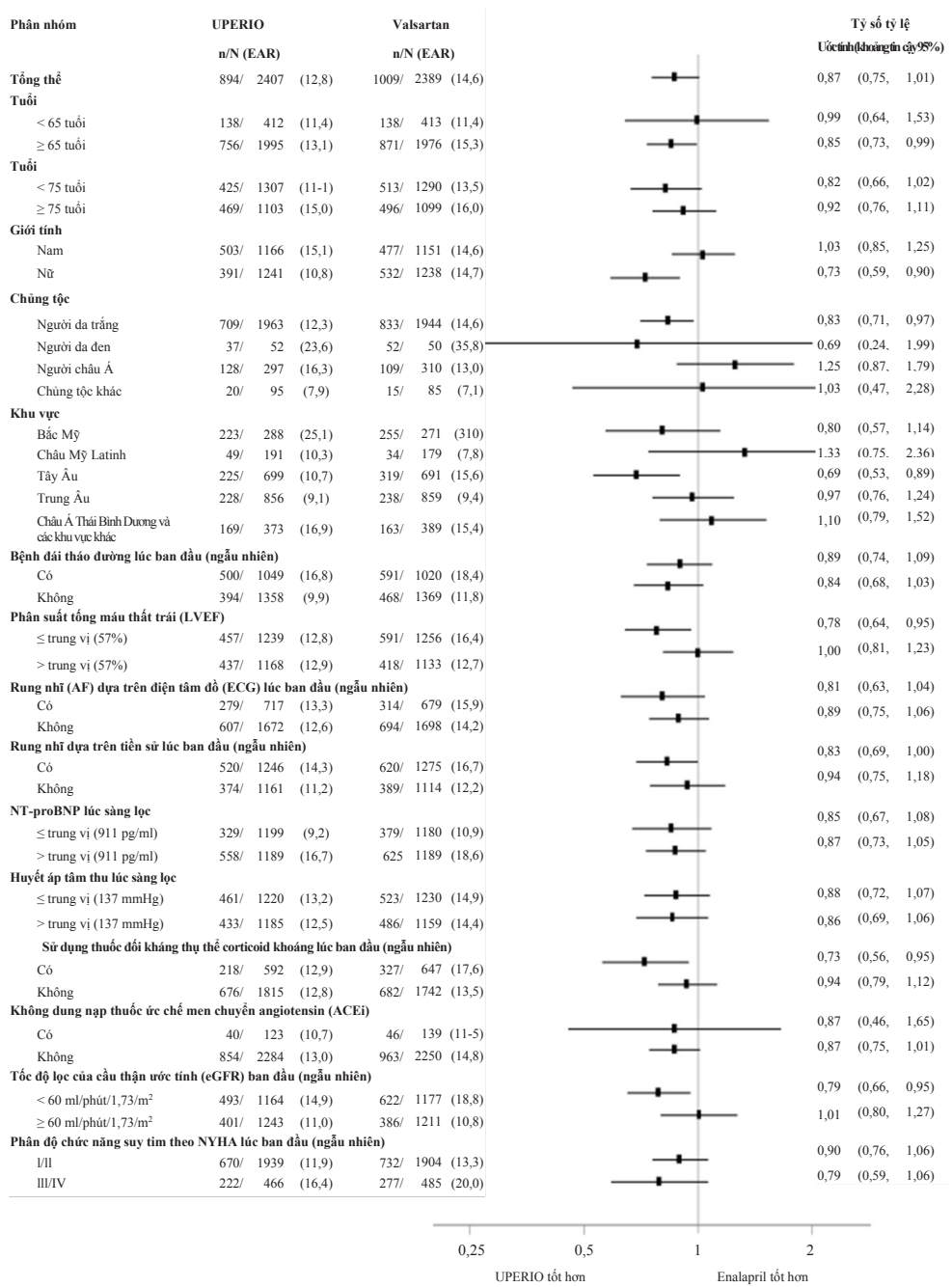
^bBao gồm những bệnh nhân bị tử vong do tim mạch sau biến cố nhập viện do suy tim.

Hình 5: cho thấy số lượng trung bình của các biến cố theo tiêu chí tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch theo thời gian.



Một loạt các đặc điểm về nhân khẩu học, đặc điểm bệnh ban đầu và các thuốc dùng đồng thời ban đầu đã được khảo sát về ảnh hưởng của chúng đối với kết quả (Hình 6).

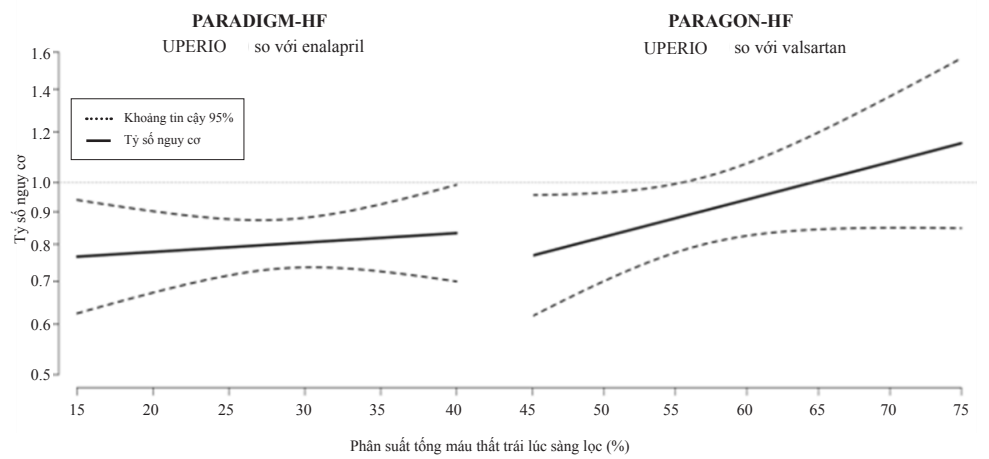
Hình 6: Tiêu chí chính tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch – Phân tích phân nhóm (PARAGON-HF)



Lưu ý: Hình trên trình bày các ảnh hưởng trong các phân nhóm khác nhau, tất cả đều là các đặc điểm ban đầu. Các giới hạn tin cậy 95% được thể hiện không tính đến số lần so sánh được thực hiện và có thể không phản ánh ảnh hưởng của một yếu tố cụ thể sau khi điều chỉnh cho tất cả các yếu tố khác.

Trong một phân tích về mối quan hệ giữa phân suất tống máu thất trái (LVEF) và kết quả trong nghiên cứu PARADIGM-HF và PARAGON-HF, những bệnh nhân có LVEF dưới mức bình thường được điều trị bằng Uperio đã giảm nguy cơ nhiều hơn (Hình 7).

Hình 7: Hiệu quả điều trị đối với tiêu chí tổng hợp về thời gian đến khi nhập viện lần đầu do suy tim hoặc tử vong do tim mạch theo phân suất tống máu thất trái (LVEF) trong nghiên cứu PARADIGM-HF và PARAGON-HF



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 tống 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 tống 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-proBNP 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 ($p=0,0488$).

DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, gây đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Khả năng gây ung thư, gây đột biến

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư được thực hiện trên chuột nhắt và chuột cống với sacubitril và valsartan đã không xác định được bất kỳ khả năng gây ung thư nào đối với Uperio. Cmax (nồng độ tối đa trong huyết tương) của LBQ657 ở liều cao (HD) 1.200 mg/kg/ngày trên chuột nhắt đực và cái theo thứ tự gấp 14 lần và 16 lần trên người ở liều tối đa khuyến cáo cho người (MRHD). Cmax của LBQ657 ở liều cao 400 mg/kg/ngày trên chuột cống đực và cái theo thứ tự gấp 1,7 lần và 3,5 lần ở liều tối đa khuyến cáo cho người. Liều valsartan được nghiên cứu (liều cao 160 mg/kg/ngày ở chuột nhắt và 200 mg/kg/ngày ở chuột cống) gấp theo thứ tự khoảng 4 lần và 10 lần liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở mg/m².

Các nghiên cứu về khả năng gây đột biến và gây gây nhiễm sắc thể được thực hiện với Uperio, sacubitril và valsartan đã không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào ở cấp độ gen hoặc nhiễm sắc thể.

Suy giảm khả năng sinh sản

Uperio đã không cho thấy bất kỳ ảnh hưởng nào đến khả năng sinh sản ở chuột cống với liều 150 mg/kg/ngày (theo thứ tự gấp $\leq 1,0$ lần và $\leq 0,18$ lần liều tối đa khuyến cáo cho người trên cơ sở AUC của valsartan và LBQ867).

Độc tính và/hoặc dược lý học trên động vật

Ảnh hưởng của Uperio đối với nồng độ amyloid- β trong dịch não tủy và mô não đã được đánh giá ở khi con cynomolgus (2-4 tuổi) được điều trị bằng Uperio (50 mg/kg/ngày) trong 2 tuần. Trong nghiên cứu này, Uperio ảnh hưởng đến độ thanh thải A β của dịch não tủy, làm tăng nồng độ A β 1-40, 1-42 và 1-38 trong dịch não tủy; không có sự tăng tương ứng về nồng độ A β trong não. Ngoài ra, trong một nghiên cứu về độc tính ở khi cynomolgus được điều trị bằng Uperio ở liều 300 mg/kg/ngày trong 39 tuần, không có sự tích lũy amyloid-beta trong não.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Không bảo quản trên 30°C. Tránh ẩm. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

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

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

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

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất:

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.

10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore.

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng:

Novartis Farma SpA.

Via Provinciale Schito 131

80058 Torre Annunziata (NA)

Ý

PHIÊN BẢN

Uperio_SG_IT_ US PI Feb2021_V2

