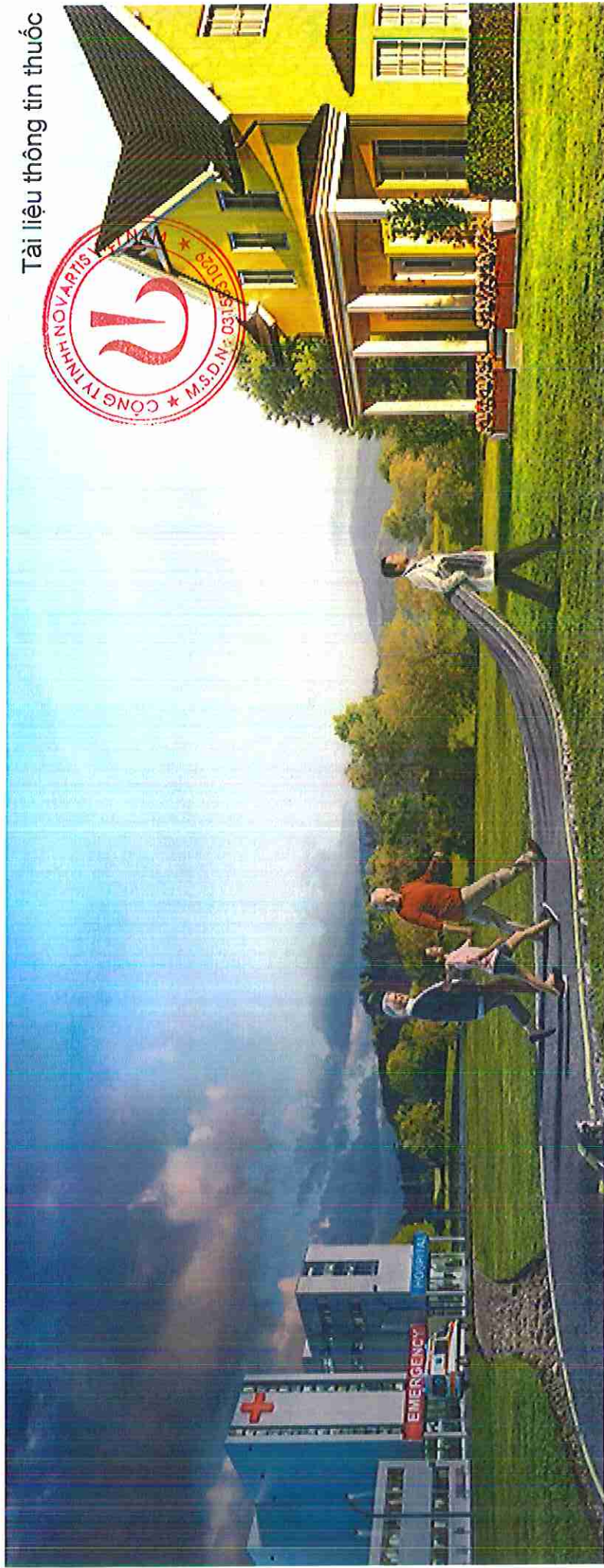




Tài liệu thông tin thuốc

Uperio[®] Cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim

sacubitril/valsartan

Người trình bày: Dược Sĩ Trần Đăng Thiện

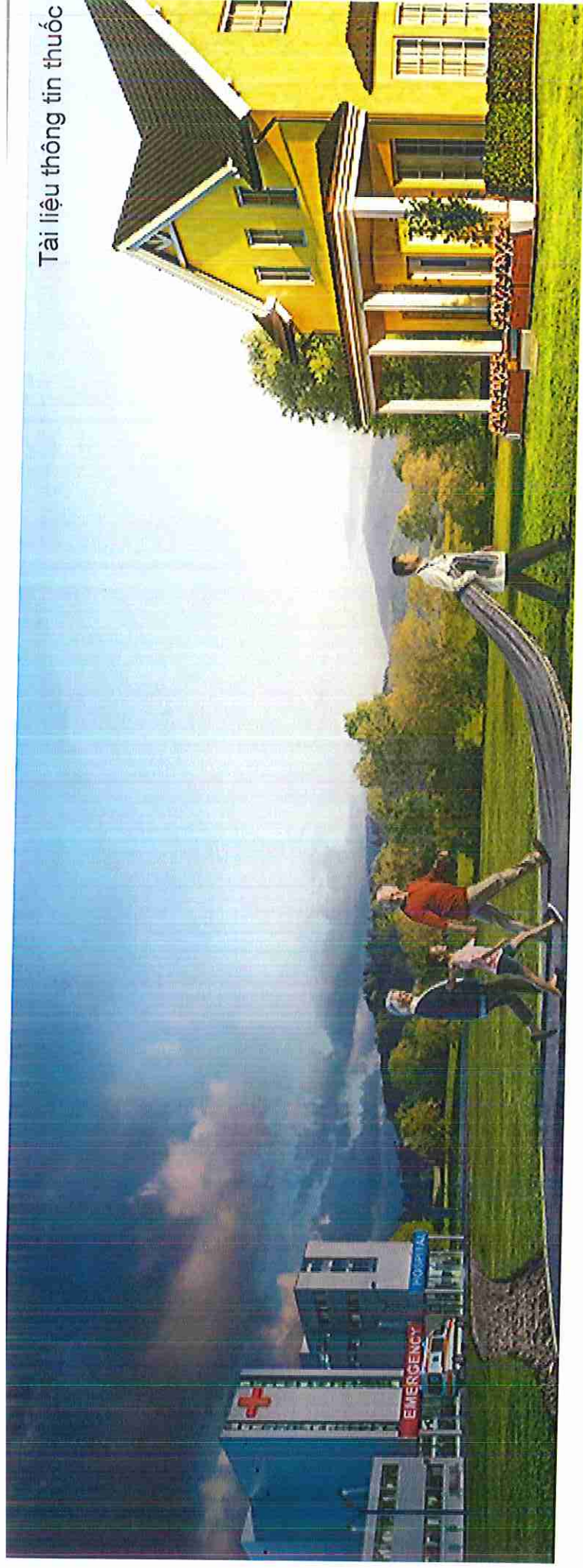
Thời gian: Ngày 22 Tháng 11 Năm 2024

Địa điểm: Nhà hàng Ốc 10000 – 744 Phú Riêng Đồ, TP. Đồng Xoài, Bình Phước

Thông tin chi tiết về sản phẩm xem ở trang 31-44

Số giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Sở Y tế TP. HCM: xxxxxx

VN2010052435



1

Chất lượng cuộc sống bệnh nhân và mục tiêu điều trị suy tim

2

Bảng chứng Uperio cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim

3

Khuyến cáo điều trị suy tim

4

Thông tin kê toa - Uperio

Nội dung

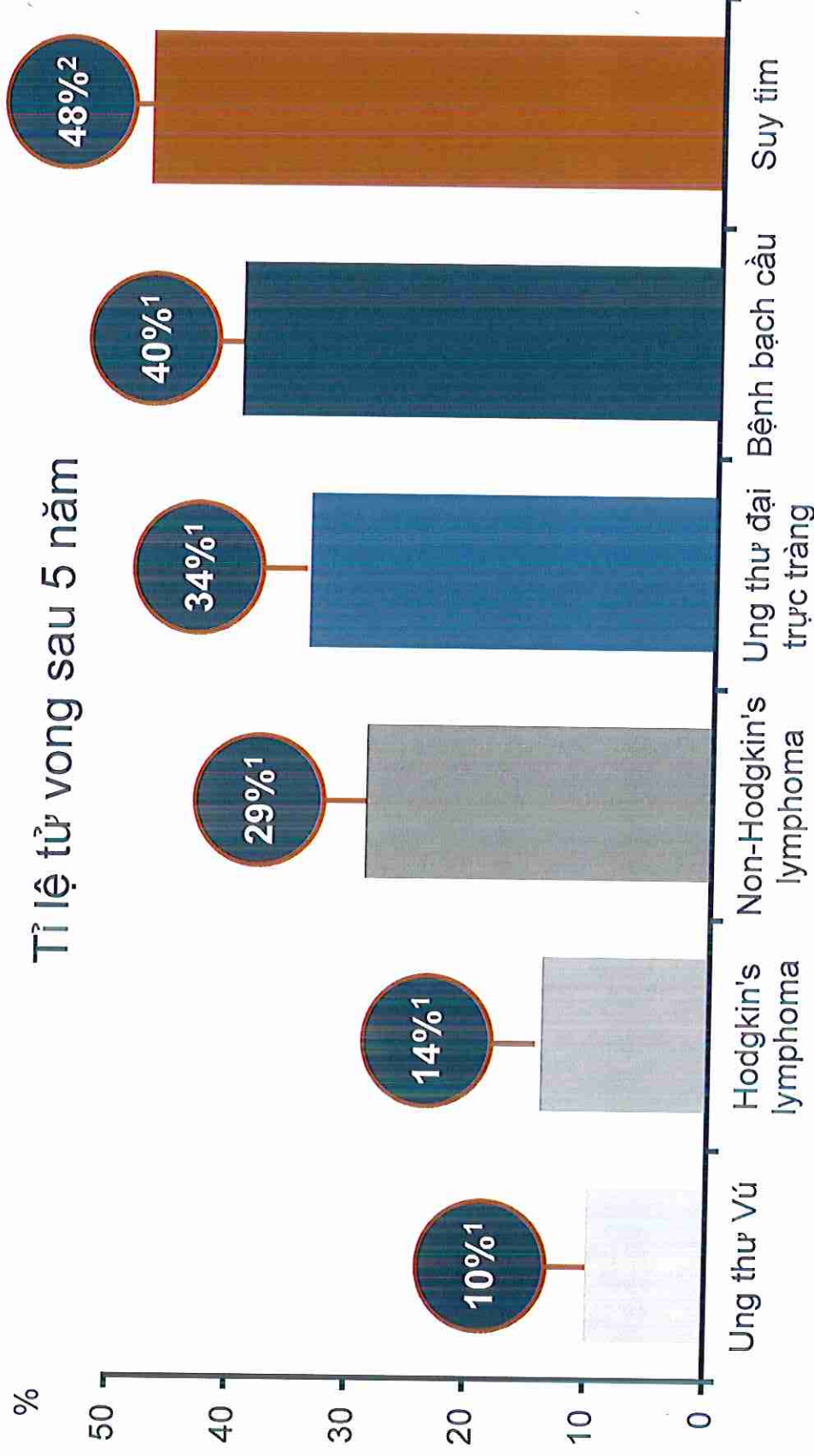




1 Chất lượng cuộc sống bệnh nhân và mục tiêu điều trị suy tim



Suy tim gây tử vong nhiều hơn một số bệnh ung thư



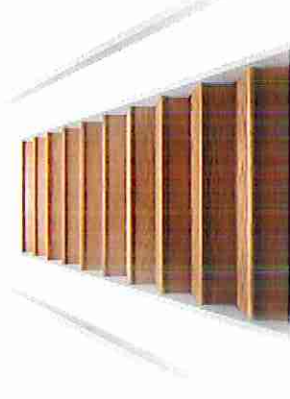
4
1. National Cancer Institute. Cancer stat fact sheets. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts>. Accessed 31 May 2016;
2. Roger et al. JAMA 2004;292:344-50

Triệu chứng suy tim làm suy giảm nghiêm trọng chất lượng sống

"Tôi KHÔNG THỂ NGỦ ĐƯỢC,
trừ khi kê thêm nhiều gối"



"Tôi KHÔNG THỂ ĐI LÊN CẦU THANG"



Bệnh nhân thường không kể hết hoặc không nhận ra triệu chứng liên quan đến bệnh suy tim⁴

"Triệu chứng vẫn còn dai dẳng cho thấy bệnh nhân cần được thay đổi điều trị"⁵

— 2016 ESC HF Guidelines

Triệu chứng suy tim nặng lên làm tăng nguy cơ nhập viện và tử vong

Tài liệu thông tin thuốc



6X

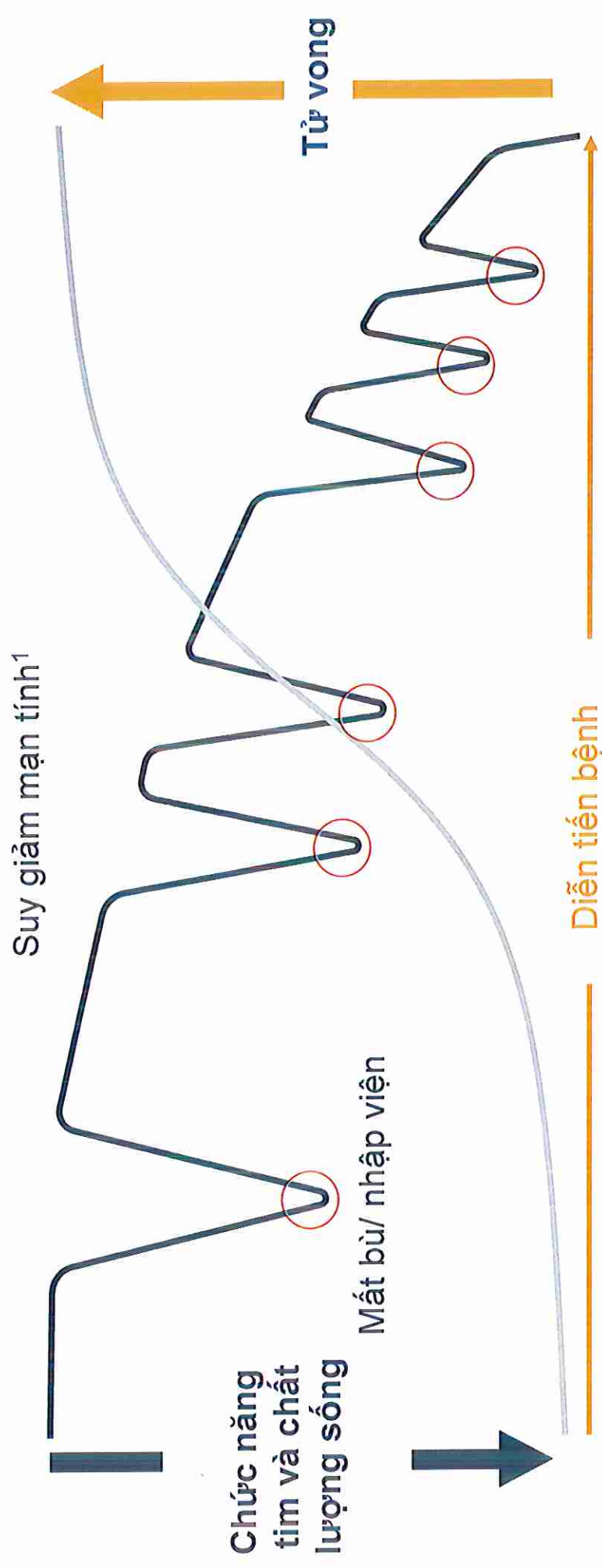
Tăng nguy cơ tử vong chung nếu bệnh nhân nhập viện do suy tim¹

5X

Tăng nguy cơ tử vong chung nếu bệnh nhân có triệu chứng suy tim nặng lên¹

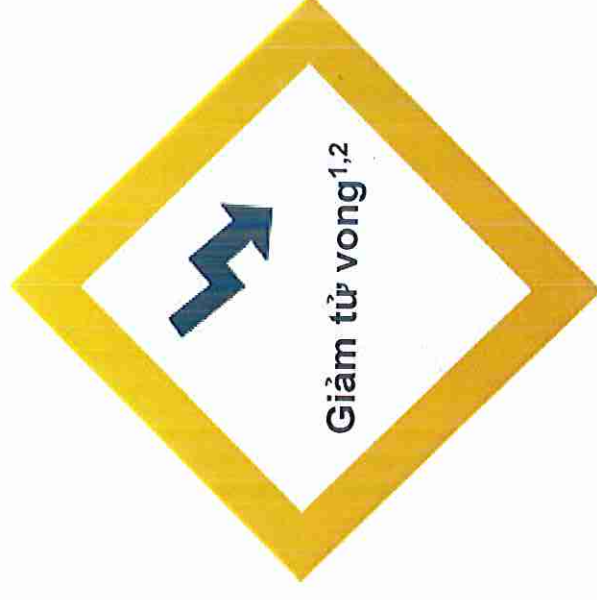
Với diễn tiến tự nhiên, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim ngày càng giảm dần

Tần suất nhập viện và nguy cơ tử vong gia tăng theo thời gian¹⁻⁵



Cải thiện triệu chứng là một trong 3 mục tiêu điều trị suy tim^{1,2}

Tài liệu tổng tin thuốc



KHÔNG PHẢI THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM NÀO ĐỀU ĐẠT ĐƯỢC CẢ 3 MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ TRÊN*

*Nghiên cứu của Dobre và các cộng sự, kết quả phân tích gộp từ 9 thử nghiệm lâm sàng cho thấy liệu pháp chẹn beta không cải thiện có ý nghĩa thống kê chất lượng sống của bệnh nhân suy tim mạn.

Dobre D, van Jaarsveld CHM, deJongste MJL, et al. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2007;16:152-159.

Thang điểm KCCQ đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân suy tim mạn

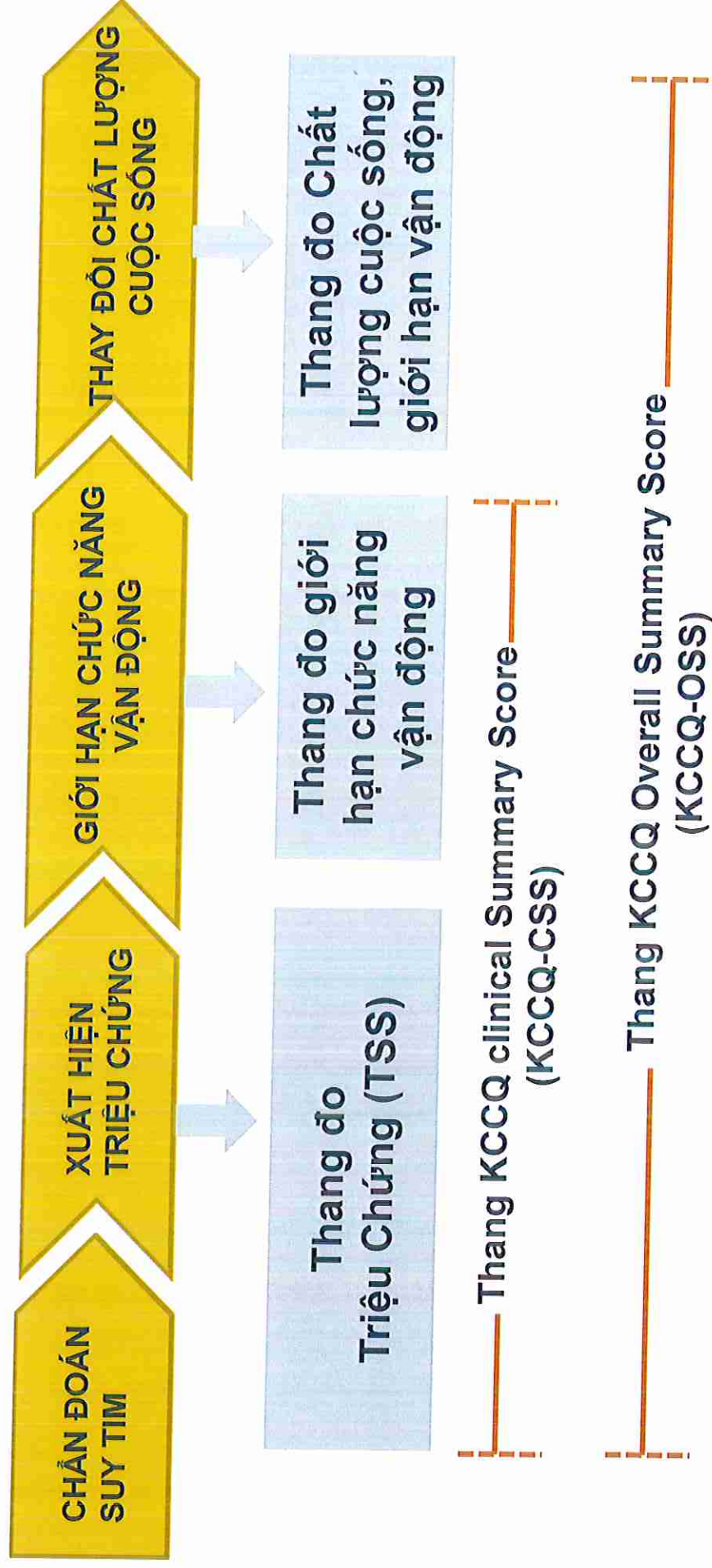
Có độ nhạy về thay đổi lâm sàng cao hơn có ý nghĩa so với các thang đo MLHFQ và SF-36

Thang KCCQ: 15 câu hỏi, 23 mục, tập trung vào 4 lĩnh vực lâm sàng:

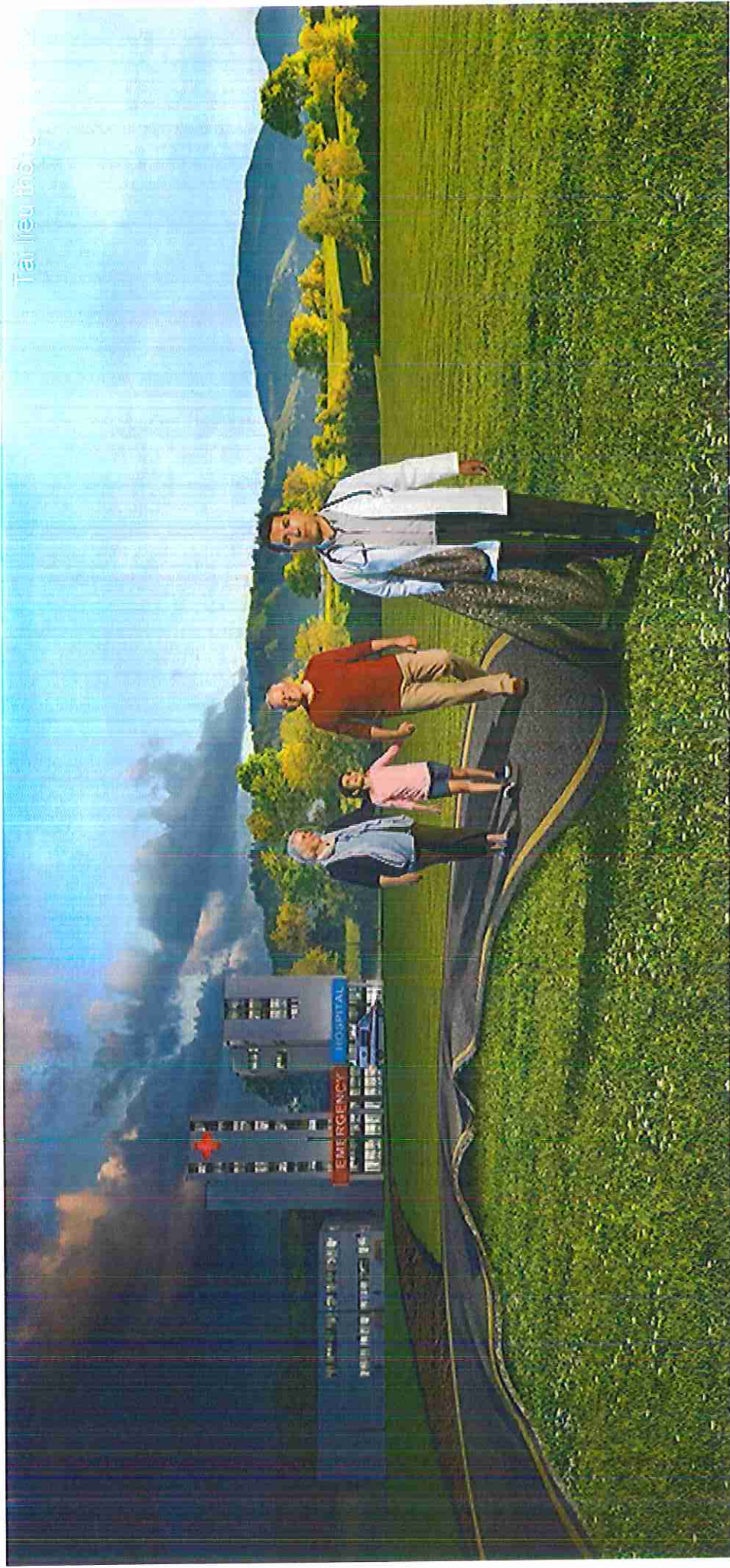
1. Triệu chứng
2. Giới hạn vận động
3. Chất lượng cuộc sống
4. Tương tác xã hội

- Bệnh nhân tự đánh giá chất lượng cuộc sống của mình
- Thang điểm KCCQ từ 0 đến 100 – Điểm càng cao cho thấy ít triệu chứng và giới hạn vận động do suy tim;
- Một sự khác biệt 5 điểm trong thang đo KCCQ có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Cách tính các thang đo KCCQ:

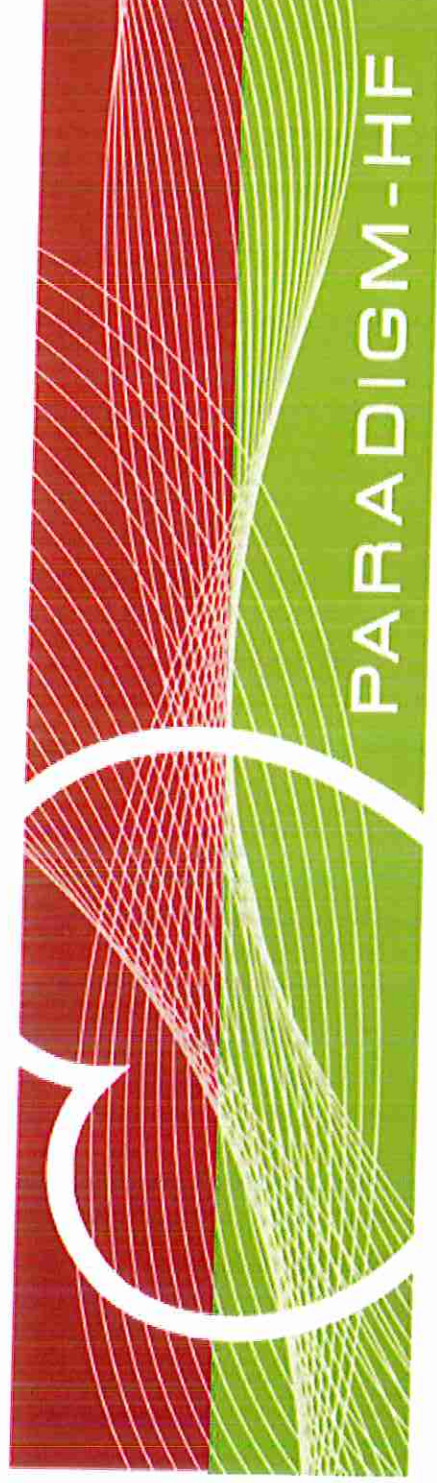


- Thang điểm KCCQ từ 0 đến 100 – Điểm càng cao cho thấy ít triệu chứng và giới hạn vận động do suy tim
- Một sự khác biệt 5 điểm (làm tròn từ các con số 4,75 và 5,92) trong thang đo KCCQ có ý nghĩa về mặt lâm sàng.



2 Bảng chứng Uperio cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim mạn



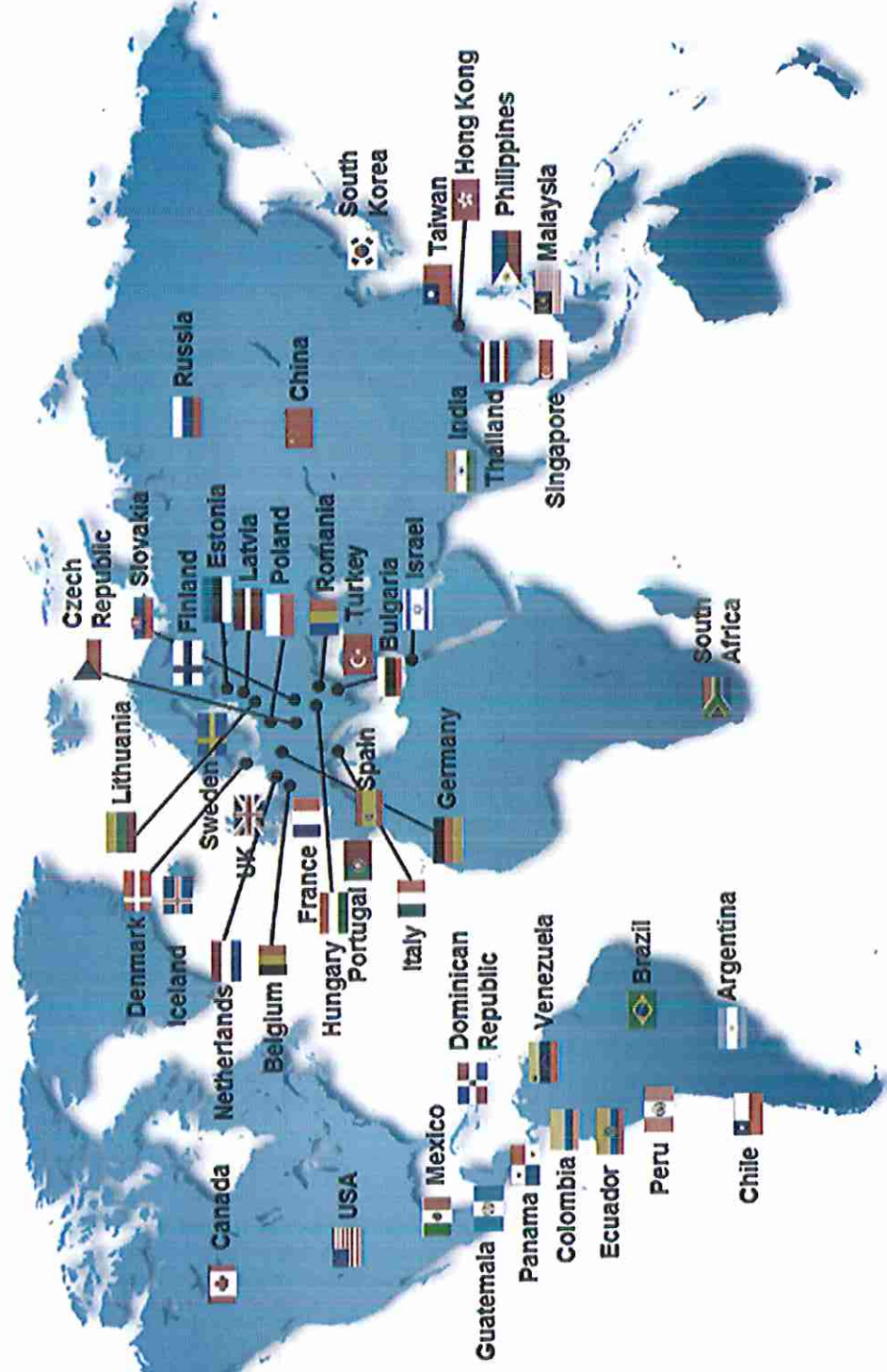


Nghiên cứu PARADIGM-HF

*Prospective comparison of **ARNI** with **ACEI** to Determine **Impact** on **Global Mortality** and morbidity in **Heart Failure***

PARADIGM-HF là nghiên cứu lâm sàng lớn sàng lọc nhất được tiến hành trên BN suy tim

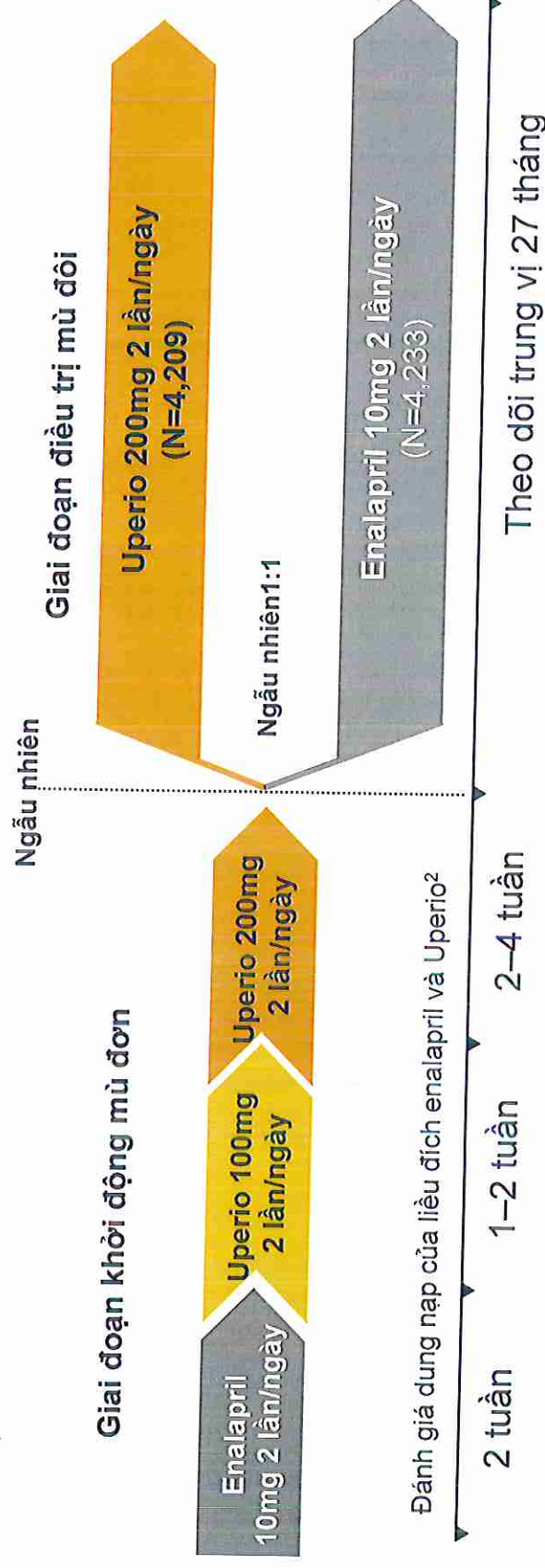
8,442 bệnh nhân tại 985 trung tâm trên 47 quốc gia



PARADIGM-HF là nghiên cứu lâm sàng lớn nhất được tiến hành trên BN suy tim¹

Trên 8,400 BN suy tim với phân độ NYHA II–IV, LVEF $\leq 40\%$ 2,3

- Tiêu chí chính: Cộng góp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do suy tim
- Tiêu chí phụ: Tử vong chung, thay đổi điểm KCCQ tại thời điểm 8 tháng, tỷ lệ rung nhĩ mới khởi phát, suy giảm chức năng thận



Trên nền điều trị tiêu chuẩn cho BN suy tim phân suất tổng máu giảm

LVEF (left ventricular ejection fraction): Phân suất tổng máu thất trái; NYHA (New York Heart Association): Hội Tim mạch New York
 *Ngưng 36 giờ khi chuyển từ enalapril sang Uperio (và ngược lại) trong giai đoạn khởi động và phân ngẫu nhiên

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25;
2. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004;
3. Thông tin kê toa Uperio

Nghiên cứu PARADIGM-HF so sánh hiệu quả về các mục tiêu điều trị suy tim so với ACEi đặc biệt **CẢI THIẾN TRIỆU CHỨNG**

Tiêu chí chính

Cộng góp **tử vong do tim mạch** hoặc

nhập viện do suy tim

Tiêu chí phụ

Tử vong chung,

Thay đổi điểm KCCQ tại thời điểm 8 tháng

Tỷ lệ rung nhĩ mới khởi phát

Suy giảm chức năng thận



Nghiên cứu PARADIGM-HF so sánh hiệu quả về các mục tiêu điều trị suy tim so với ACEi

Tiêu chí chính

- 1 Cộng góp tử vong do tim mạch hoặc
- 2 nhập viện do suy tim

Tiêu chí phụ

- Tử vong chung,
- 3 Thay đổi điểm KCCQ tại thời điểm 8 tháng,
- Tỷ lệ rung nhĩ mới khởi phát
- Suy giảm chức năng thận



16

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25;
2. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004;
3. Thông tin kê toa Uperio

Sacubitril/Valsartan giảm 20% nguy cơ tử vong do tim mạch và nhập viện do suy tim*

Các tiêu chí thành phần trong gộp các tiêu chí đánh giá chính

NNT
21_s

-20%

Giảm nguy cơ tử vong tim mạch và nhập viện do suy tim

TIÊU CHÍ CHÍNH

20%
RRR

NGUY CƠ TỬ VONG DO TIM MẠCH

$p < 0.0001$, 95% CI (0,71;0,89)

21%
RRR

NGUY CƠ NHẬP VIỆN LẦN ĐẦU DO SUY TIM

$p < 0.0001$, 95% CI (0,71;0,89)

TIÊU CHÍ PHỤ

16%
RRR

NGUY CƠ TỬ VONG DO MỌI NGUYÊN NHÂN

$p < 0.0001$, 95% CI (0,76;0,93)



Tránh nhập viện^{1,2}

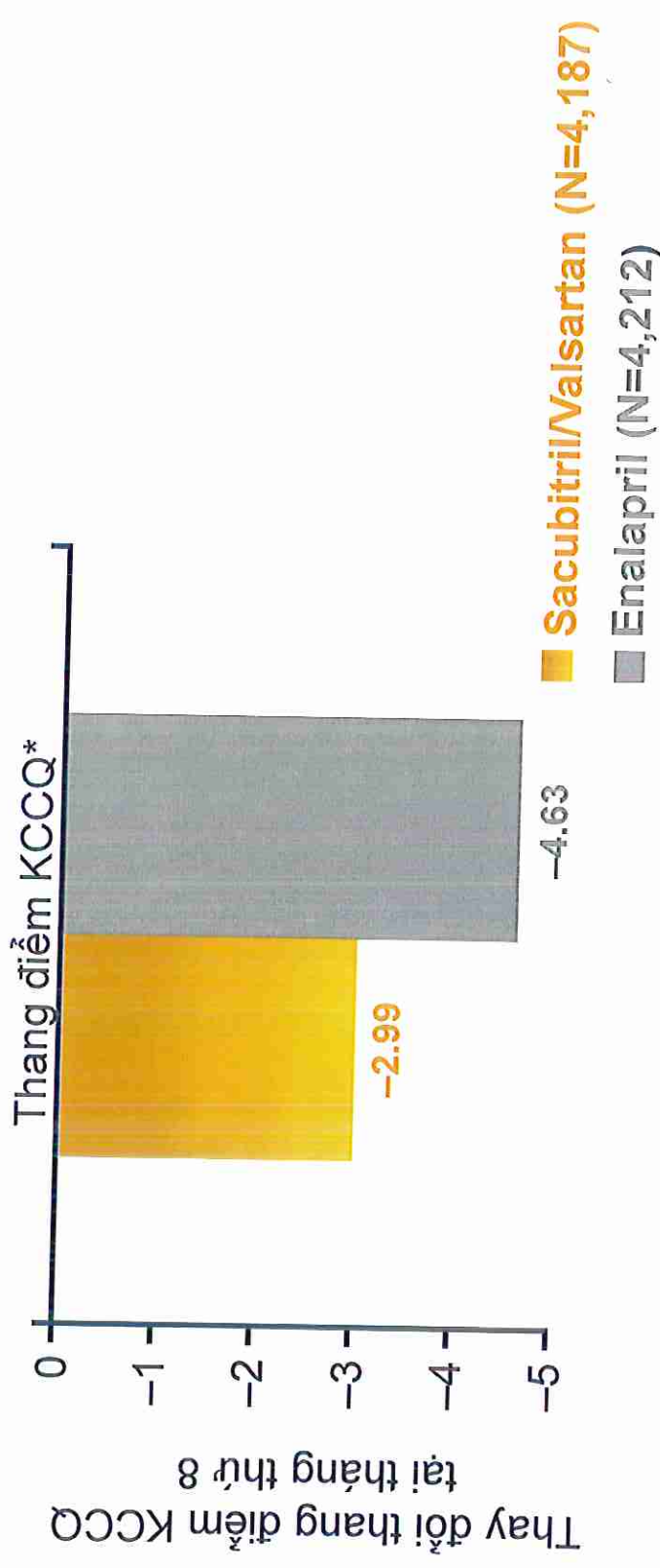


Giảm tử vong^{1,2}

*§27 tháng kể từ khi chia ngẫu nhiên (trung vị)
ARR=absolute risk reduction; CI=confidence interval; HF=heart failure; HF+EF=heart failure with reduced ejection fraction; HR=hazard ratio; NNT=number needed to treat

Thay đổi điểm KCCQ* tại tháng thứ 8

Điểm KCCQ tại tháng thứ 8 ở nhóm Sacubitril/Valsartan cao hơn so với nhóm enalapril

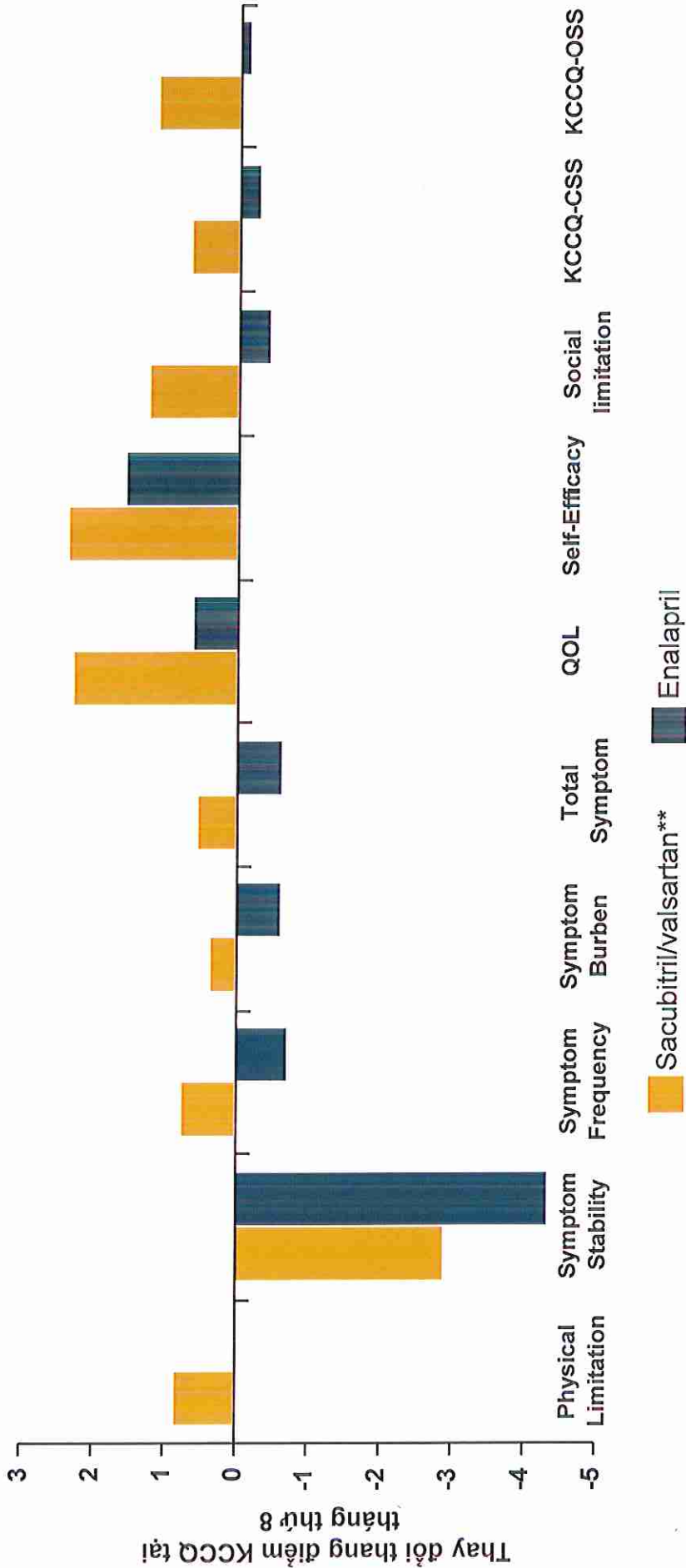


Khác biệt giữa 2 nhóm
1.64 điểm (0.63–2.65); $p=0.001$

*Thang điểm KCCQ từ 0 đến 100 – Điểm càng cao cho thấy ít triệu chứng và giới hạn vận động do suy tim;
KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire

McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004

Sacubitril/Valsartan giúp cải thiện tiến triển triệu chứng và giới hạn vận động cho BN suy tim

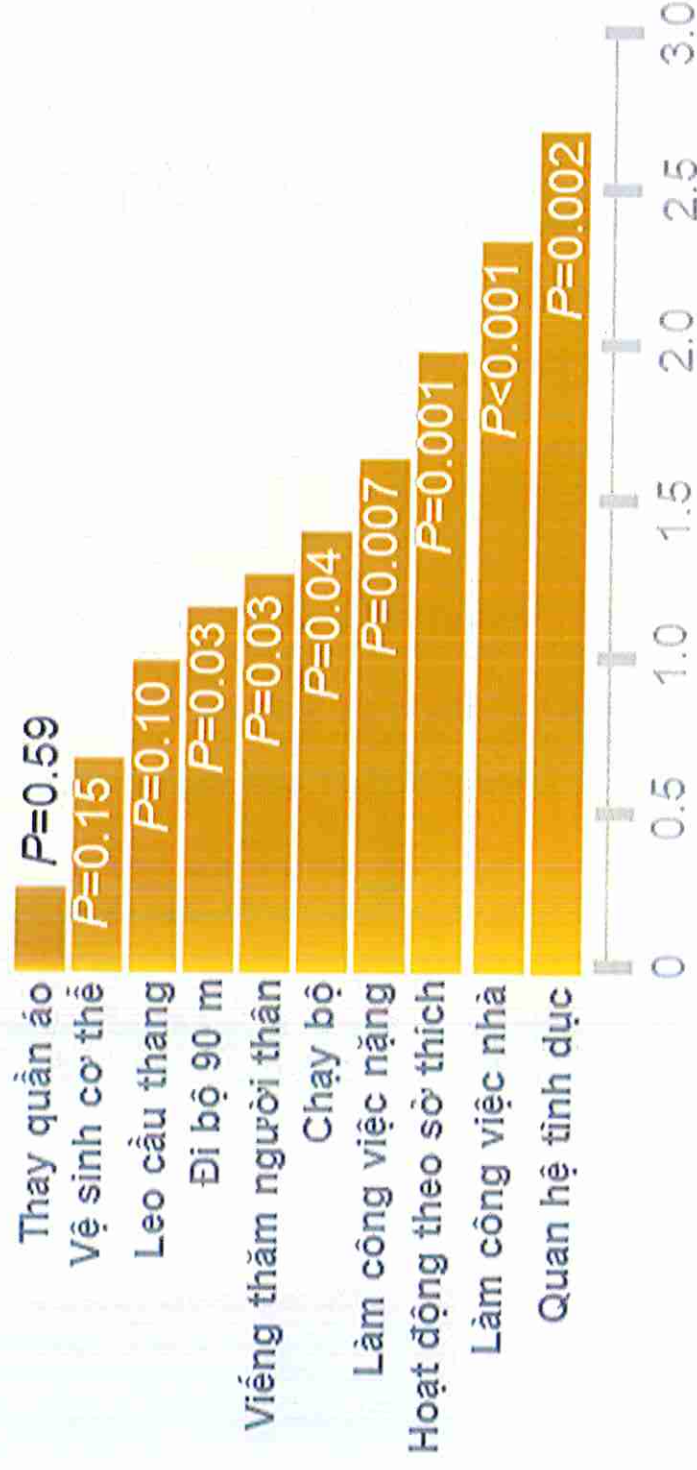


*Adjusted for baseline score and treatment; **LSM differences range from 0.79 – 1.69 favoring sacubitril/valsartan with p-values range from 0.05 to <0.001

Sacubitril/Valsartan tạo cách biệt 9 năm tuổi tác so với ACEi

về cải thiện về chất lượng cuộc sống của BN suy tim

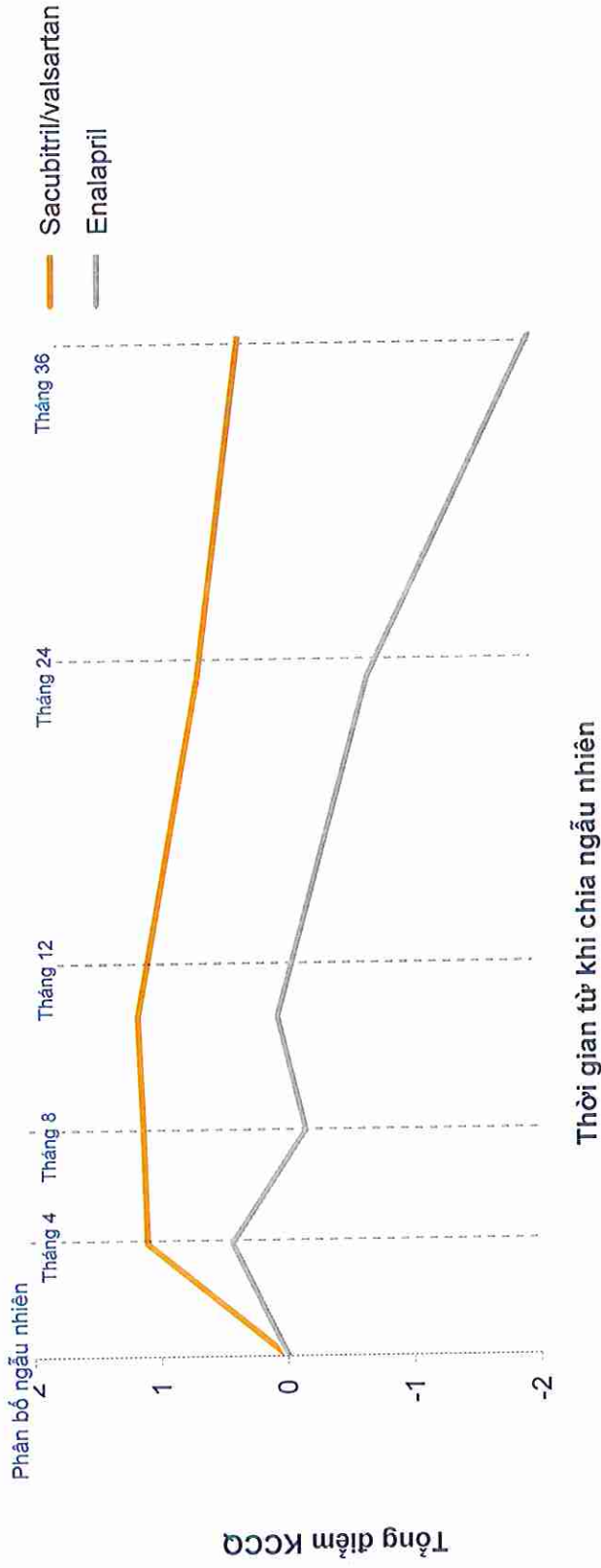
PARADIGM-HF (Nghiên cứu hậu kiểm): Thay đổi thang điểm KCCQ của Uperio so với Enalapril tại tháng thứ 8



Điều trị bằng Sacubitril/Valsartan giúp cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân*

- Điều trị bằng sacubitril/valsartan cải thiện chất lượng sống bệnh nhân*, bao gồm triệu chứng của suy tim và giới hạn vận động thể chất (dựa trên thang điểm KCCQ)
- Hiệu quả của sacubitril/valsartan lên chất lượng sống duy trì đến tháng 36; trong cùng thời gian điều trị, bệnh nhân điều trị bằng enalapril có chất lượng sống đi xuống
- Sacubitril/valsartan có những cải thiện tương tự được ghi nhận ở điều trị bằng tái đồng bộ tim

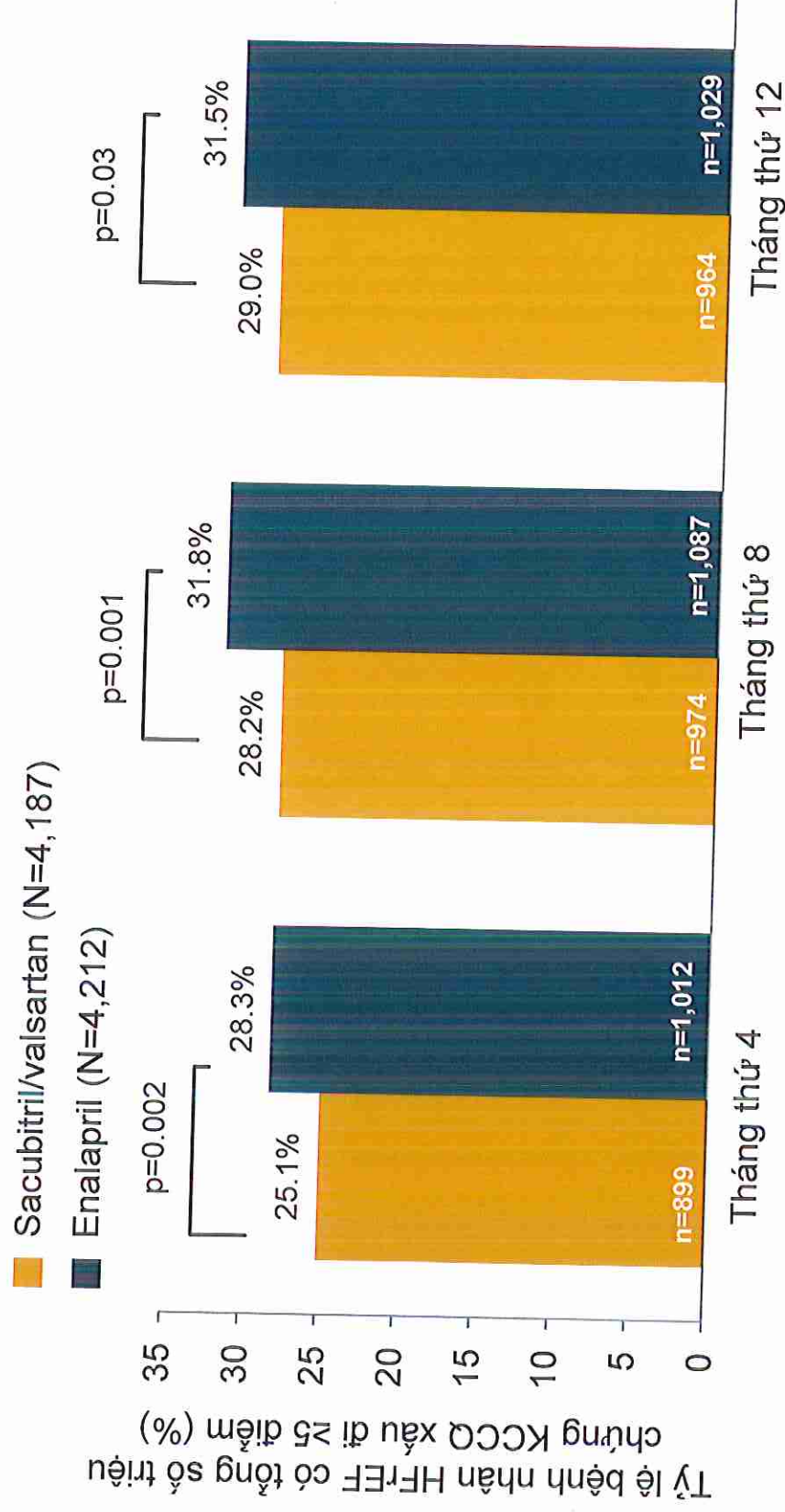
Thay đổi ở thang điểm KCCQ-Overall so với thời điểm ban đầu



*Trên bệnh nhân còn sống
HF=heart failure; KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
Lewis et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430

Sacubitril/Valsartan giúp giảm tiến triển triệu chứng và cải thiện giới hạn vận động so với Enalapril

Tỷ lệ bệnh nhân HFrEF có tổng số triệu chứng KCCQ xấu đi ≥ 5 điểm tại tháng thứ 4, 8 và 12 ở ít hơn có ý nghĩa thống kê so với enalapril



*Tăng ≥ 5 điểm KCCQ Overall Summary Score (KCCQ-OSS)

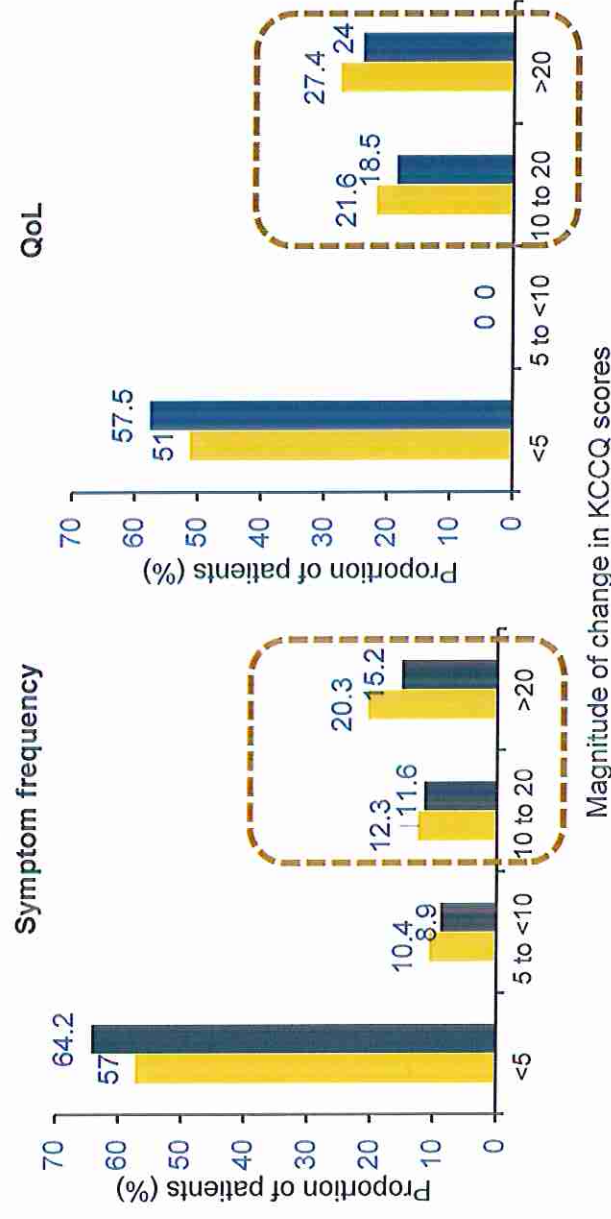
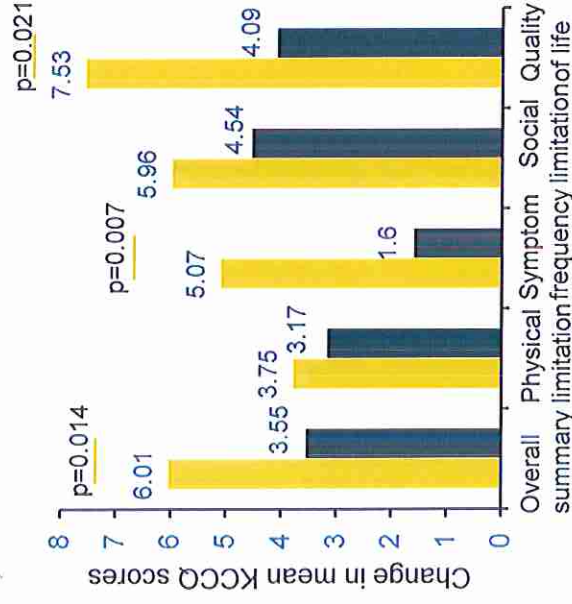
HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; KCCQ, Kansas City cardiomyopathy questionnaire

Trên nghiên cứu quan sát trên đời sống thực, điều trị bằng ARNI có cải thiện ngắn hạn về tình trạng sức khỏe của bệnh nhân

- CHAMP-HF là nghiên cứu sơ bộ, tiến cứu, quan sát không can thiệp trên 5026 BN HFrEF, theo dõi trong 24 tháng hoặc đến khi bệnh nhân tử vong, xin rút khỏi nghiên cứu.

Change in KCCQ -12 scores

Distribution of changes in KCCQ-12 scores



Magnitude of change in KCCQ scores

- ARNI (n=365)
- No ARNI (n=730)
- Among eligible patients, 60% of the patients were treated with ACEI/ARB and about 15% were prescribed ARNI²

IQR, interquartile range; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; QoL, quality of life

Khariton Y et al. Presented at ESC-HF 2018.

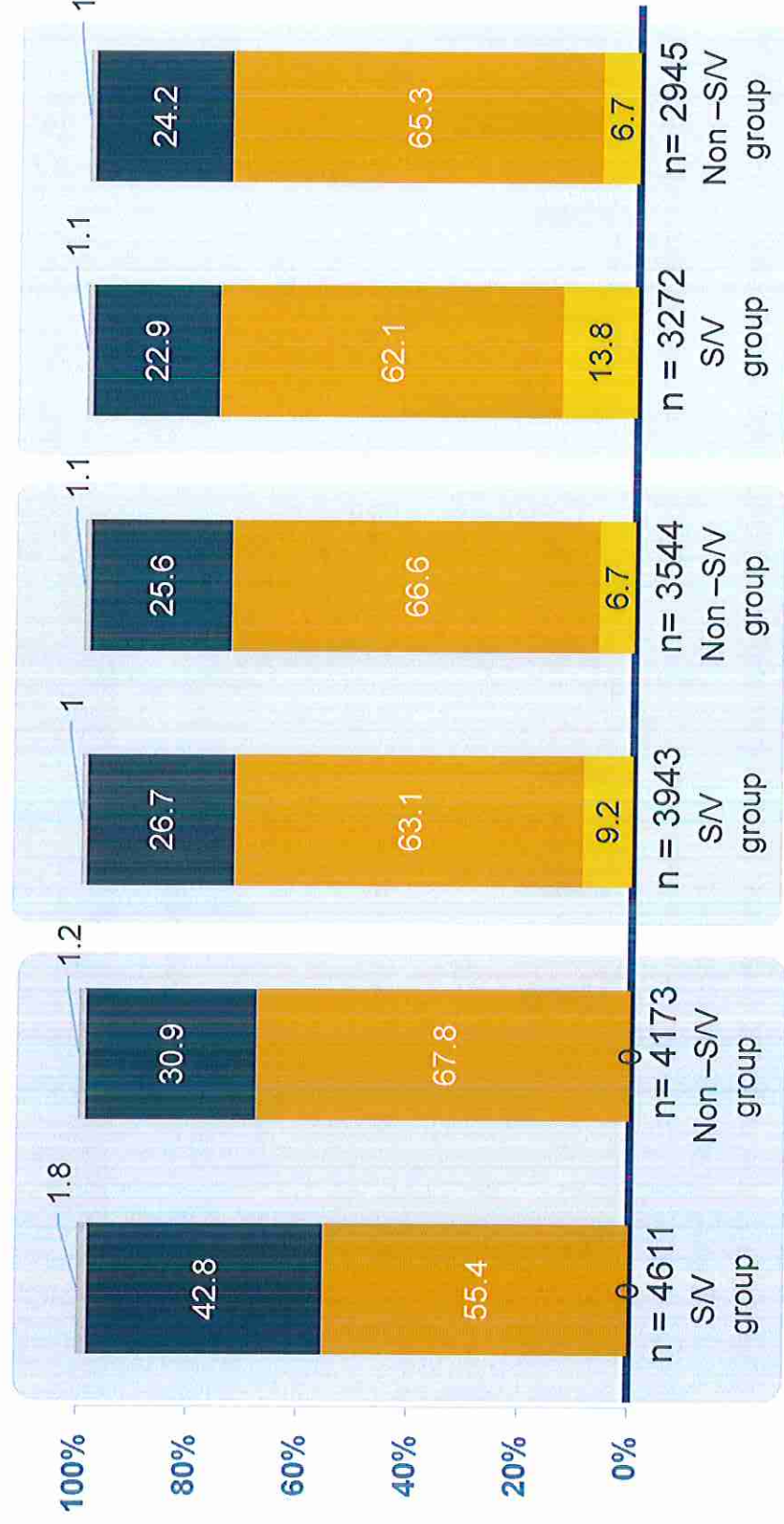
2. DeVore A et al., Circ Heart Fail. 2018; 11: e005400

Tài liệu thông tin thuốc **ARIADNE**

Lựa chọn Uperio đầu tay thay thế ACEi/ARB giúp bệnh nhân suy tim không nhập viện, sống khỏe hơn và sống lâu hơn

Tỉ lệ bệnh nhân cải thiện phân độ NYHA từ độ III lên độ II là 46,3% trên nhóm sử dụng Sacubitril/Valsartan so với 32% trên nhóm không sử dụng.

■ NYHA I ■ NYHA II ■ NYHA III ■ NYHA IV

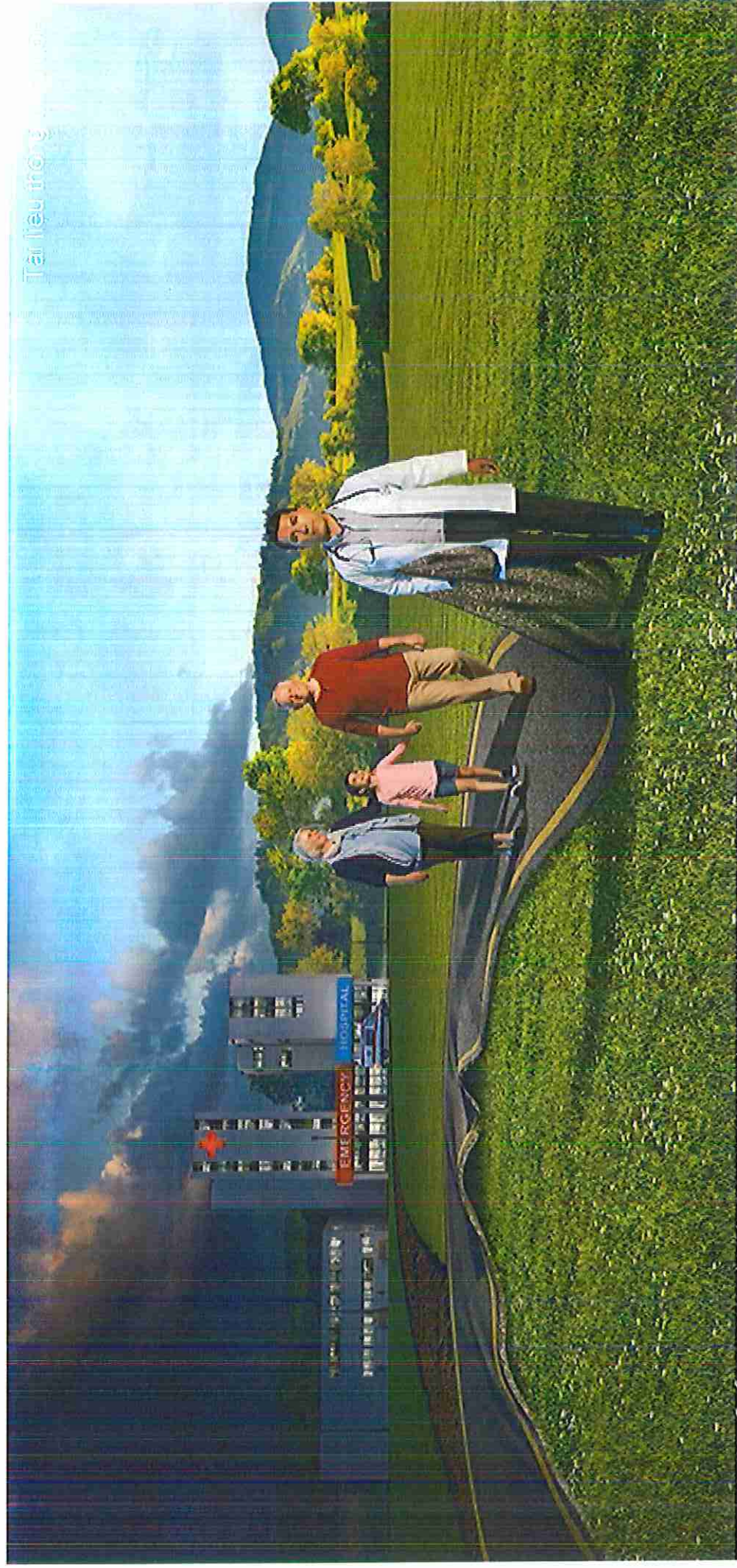


Baseline

6 months

12 months

Kết quả nghiên cứu số bộ ARIADNE (EUPAS 13835), nghiên cứu tiến cứu, quan sát, không can thiệp số bộ trên bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm. Từ 07.2016 đến 07.2019, đã thu nhận 9096 bệnh nhân từ 17 nước Châu Âu, tại 687 trung tâm.



3 Khuyến cáo điều trị suy tim





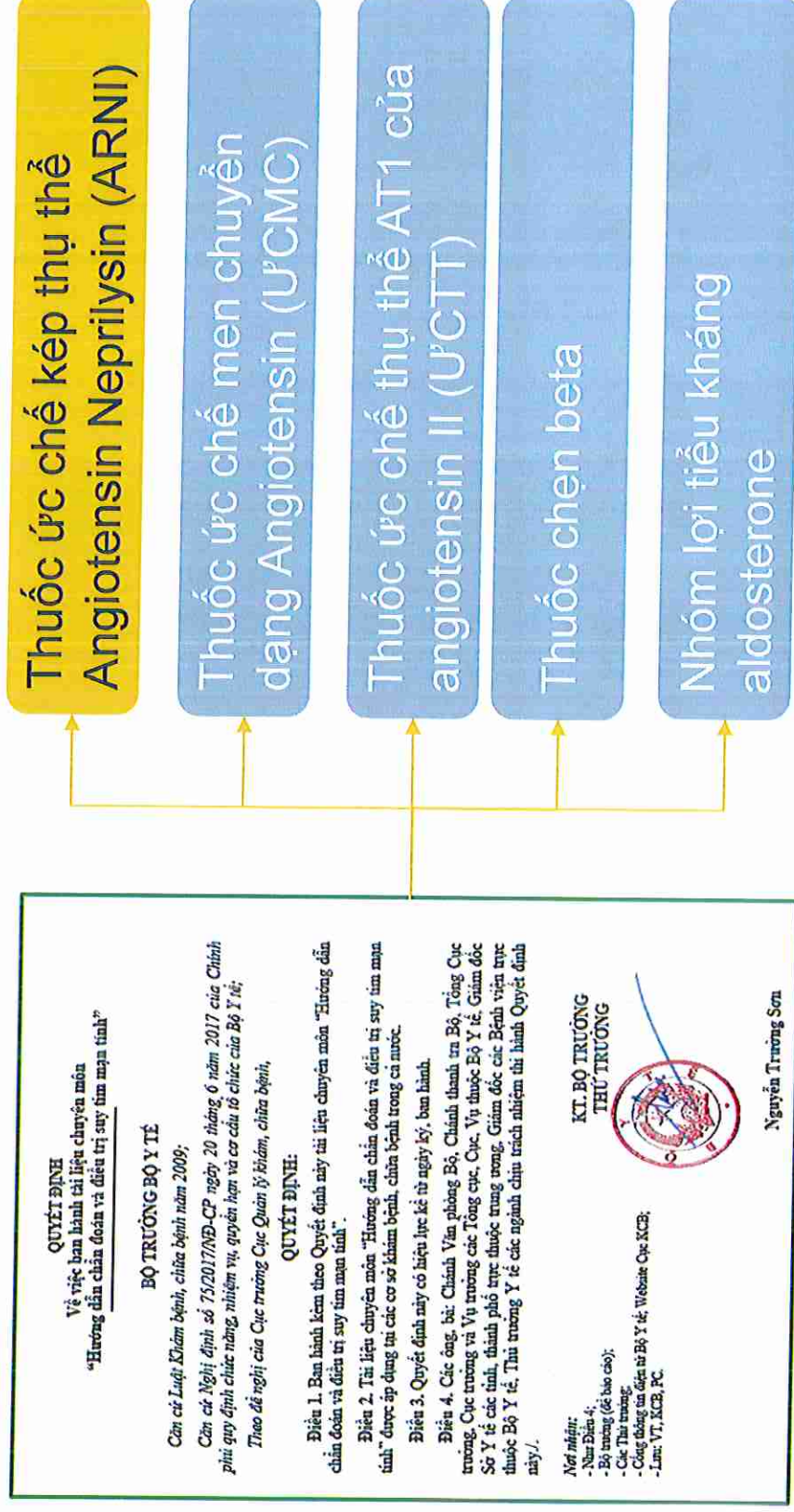
Hướng dẫn chẩn đoán & điều trị suy tim

Bộ Y Tế Việt Nam 2020

Tài liệu thông tin thuốc

Lựa chọn Uperio đầu tay
thay thế ACEI/ARB²⁵

Các thuốc nền tảng trong điều trị suy tim phân suất tống máu giảm





Hướng dẫn chẩn đoán & điều trị suy tim

Bộ Y Tế Việt Nam 2020

Lựa chọn Uperio đầu tay
thay thế ACEi/ARB²⁵

Vai trò của nhóm thuốc mới ARNI

Phức hợp Sacubitril/Valsartan được khuyến cáo như điều trị thay thế cho nhóm ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II.

Cần nhắc Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy tim mạn cũng như suy tim cấp đã ổn định huyết động mà không cần phải sử dụng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể trước đó (ACC 2017, ESC 2019).



Hướng dẫn chẩn đoán & điều trị suy tim

Bộ Y Tế Việt Nam 2020

Tài liệu thông tin thuốc

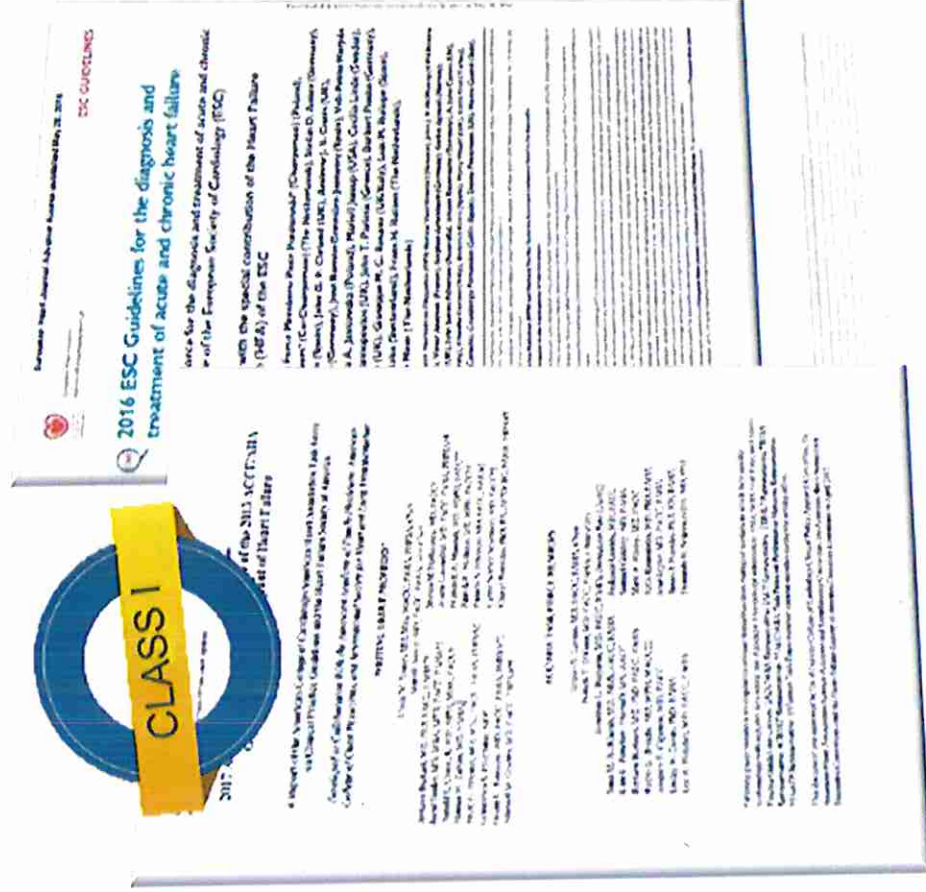
Lựa chọn Uperio đầu tay
thay thế ACEi/ARB²⁵

Vai trò của nhóm thuốc mới ARNI

Nhóm thuốc	Liều bắt đầu/ngày	Liều tối đa/ngày
Thuốc ức chế kép thụ thể angiotensin neprilysin Sacubitril/Valsartan	50 mg x 2 lần hoặc 100 mg x 2 lần	200 mg x 2 lần

Lưu ý: nếu BN đang sử dụng ACEi, cần ngưng ACEi 36 tiếng trước khi bắt đầu Sacubitril/Valsartan

ACC/AHA, ESC khuyến cáo ARNI trong điều trị suy tim phân suất tống máu giảm^{1,2}



Trường môn Tim Mạch Hoa Kỳ/ Hội Tim Mạch Hoa kỳ – 2017

- Sacubitril/ Valsartan hoặc ACEi hoặc ARB cho BN suy tim phân suất tống máu giảm²

Hội Tim Mạch Châu Âu – 2016

- Sacubitril/ Valsartan thay thế ACEi hoặc ARB ở BN còn triệu chứng với liều tối ưu ACEi hoặc ARB, chẹn Beta và MRA¹

1. Ponikowski et al. Eur Heart J 2016;37:2129–200; 2. Yancy et al. Circulation 2017;136:e137–e161. ACE=angiotensin-converting enzyme; ACC=American College of Cardiology; AHA=American Heart Association; ARB=angiotensin receptor blocker; ESC=European Society of Cardiology; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist

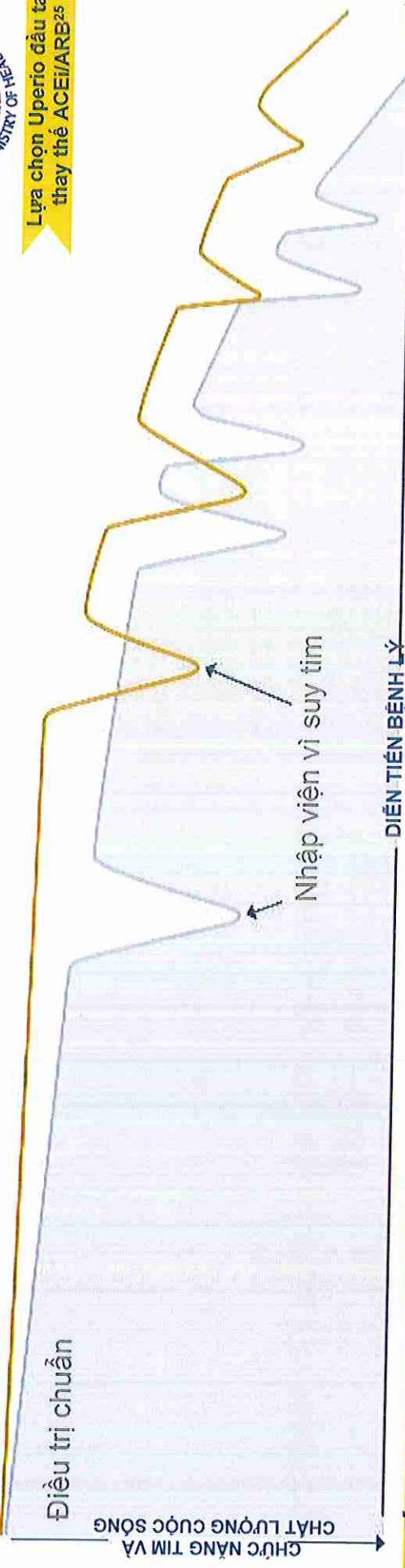
Uperio liệu pháp duy nhất chứng minh vượt trội so với ACEi

Tài liệu thông tin thuốc

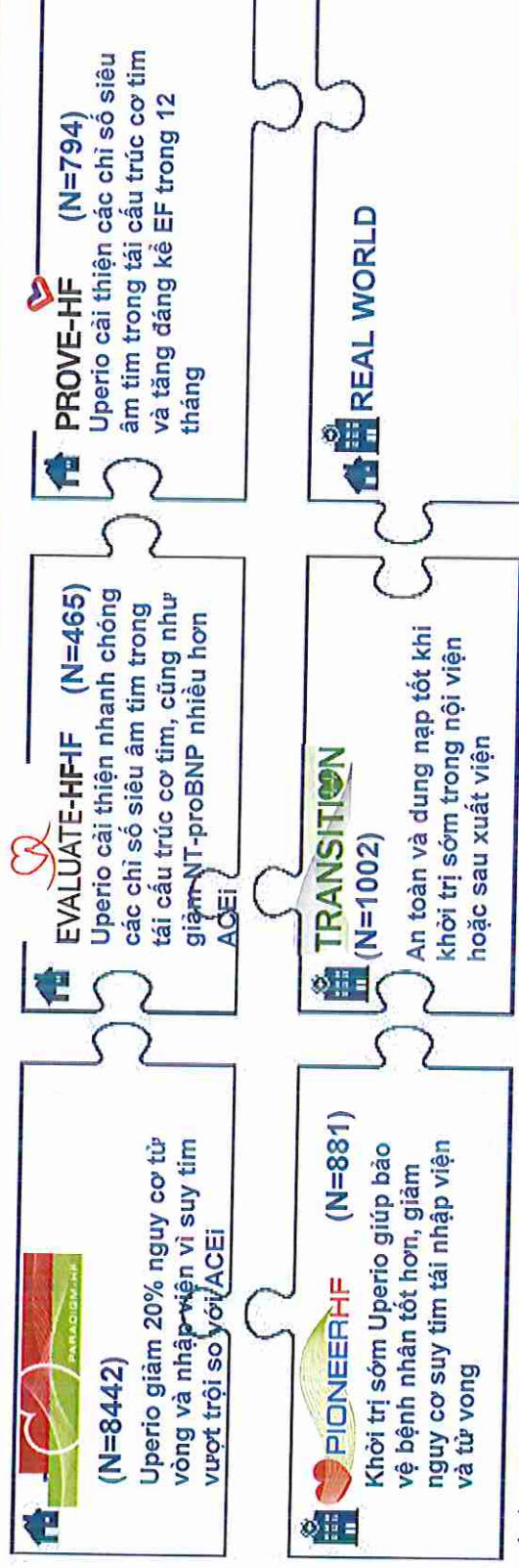


Lựa chọn Uperio đầu tay thay thế ACEi/ARB²⁵

Uperio



Bất kỳ giai đoạn nào trong diễn tiến suy tim



1. Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al; Am Heart J. 2018;199:130-136. 2. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al; [published online ahead of print September 2, 2019]. JAMA. doi:10.1001/jama.2019.12843. 3. Velazquez EJ, et al. N Engl J Med. doi:10.1056/NEJMoa181285. 4. Wachter R, et al. Poster presented at: ESC Congress 2018, August 25-28, 2018; Munich, Germany. 5. Senni M, et al. Eur J Heart Fail. 2016;18(9):1193-1202

Kết luận

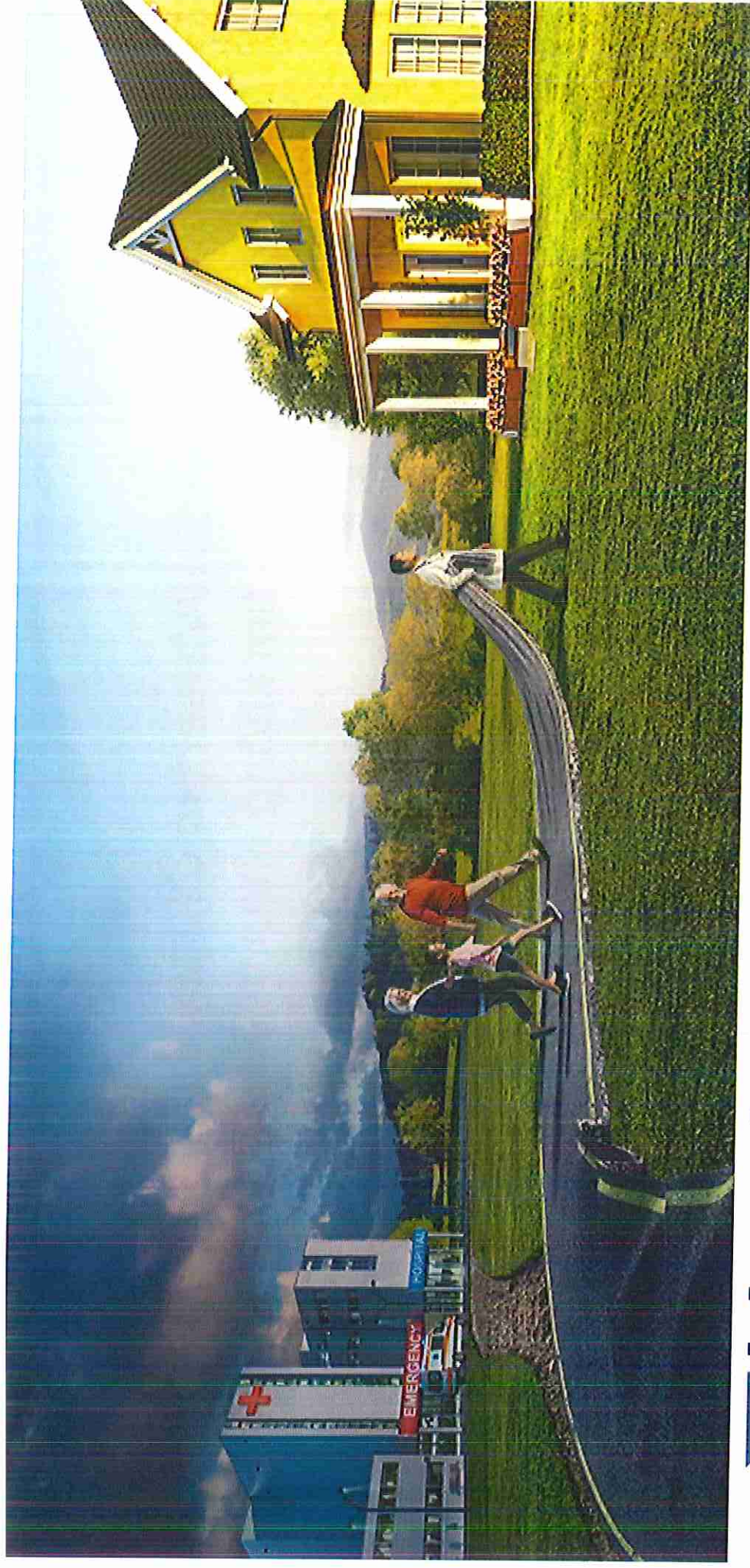
Lựa chọn **Sacubitril/Valsartan** đầu tay thay thế **ACEi/ARB** giúp bệnh nhân suy tim không nhập viện, sống khỏe hơn và sống lâu hơn.

- Theo diễn tiến của bệnh suy tim, chức năng tim và chất lượng cuộc sống của Bệnh nhân sẽ giảm dần theo thời gian
- Nghiên cứu **PARADIGM-HF** chứng minh hiệu quả vượt trội của **Uperio** so với **enalapril** giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng giới hạn vận động cho BN suy tim.
- **Sacubitril/Valsartan** được bộ y tế khuyến cáo lựa chọn đầu tay thay vì **ACEi/ARB**, khuyến cáo mức độ I bởi AHA/ACC, ESC.



ACEi=angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB=angiotensin II receptor blocker.

Tài liệu tham khảo: 1. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004. 2. Cục quản lý khám chữa bệnh, Bộ Y tế Việt Nam, Khuyến cáo quốc gia về chẩn đoán và điều trị suy tim 2020



4

Zuperio[®]
sacubitril/valsartan

Tóm tắt thông tin kê toa





Sacubitril/Valsartan

Tóm tắt thông tin kê toa

Nội dung:

1. Thành phần- Dạng bào chế
2. Chỉ định – Liều dùng
3. Cách dùng - Chống chỉ định
4. Nhóm đối tượng đặc biệt
5. Cảnh báo và thận trọng
6. Tương tác thuốc
7. Phản ứng bất lợi – Quá liều
8. Tác dụng không mong muốn
9. Bảo quản – Hạn dùng – Số đăng ký.



Thành Phần – Dạng Bào Chế

➤ 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.

• Hàm lượng:

- Uperio 50mg: gồm 24,3 mg sacubitril và 25,7 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 56,551 mg)
- Uperio 100mg: gồm 48,6 mg sacubitril và 51,4 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103 mg).
- Uperio 200mg: gồm 97,2 mg sacubitril và 102,8 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 226,206 mg).

➤ Dạng bào chế

Viên nén bao phim



Chỉ định – Liều dùng

➤ **Chỉ định:** Uperio được chỉ định điều trị suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu. Uperio đã chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim so với enalapril. Uperio cũng cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với enalapril. Uperio thường được dùng kết hợp với các thuốc điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc ức chế thụ thể (ARB).

➤ **Liều dùng:** Liều khởi đầu được khuyến cáo là 100mg, 2 lần/ngày, trừ các tình huống được mô tả dưới đây. Nên tăng gấp đôi liều sau 2-4 tuần đến liều mục tiêu 200mg, 2 lần/ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân. Nên dùng liều khởi đầu 50 mg, 2 lần/ ngày và điều chỉnh liều chậm (tăng gấp đôi sau mỗi 3-4 tuần) trên những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng các thuốc này với liều thấp. Nên xem xét dùng liều khởi đầu 50 mg, 2 lần/ ngày đối với bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥ 100 -110 mmHg. Nếu quên một liều, bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định.

Cách dùng – Chống chỉ định

- **Cách dùng:** Đường uống, có thể cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước.
- **Chống chỉ định:** Quá mẫn với các hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào. Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển. 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 ức chế thụ thể angiotensin. Phù mạch di truyền hoặc vô căn. Sử dụng đồng thời các thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc ở bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²). Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật. Phụ nữ có thai.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi: Liều dùng nên phù hợp với chức năng thận.

Suy thận: Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Xem xét dùng liều khởi đầu 50mg, 2 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình. Thận trọng ở bệnh nhân suy thận nặng, khuyến cáo dùng liều khởi đầu 50mg, 2 lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối.

Suy gan: Không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Thận trọng ở bệnh nhân suy gan trung bình, liều khởi đầu được khuyến cáo 50mg, 2 lần/ngày. Chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Bệnh nhân trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Phụ nữ có khả năng mang thai: Nên sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng Uperio và 1 tuần sau khi dùng liều thuốc cuối. **Phụ nữ có thai:** Không sử dụng Uperio trong thời kỳ có thai. **Phụ nữ cho con bú:** Không dùng Uperio trong thời gian cho con bú. **Khả năng sinh sản:** Chưa có dữ liệu về tác dụng của Uperio trên khả năng sinh sản của người.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc: Thận trọng khi sử dụng máy móc hoặc lái xe, do uống thuốc có thể gây chóng mặt, mệt mỏi.

Cảnh báo và thận trọng (1)

Phong tỏa kép hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS): Không dùng đồng thời Uperio với thuốc ức chế men chuyển do nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế men chuyển. Nếu ngừng dùng Uperio, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển không nên bắt đầu trong vòng 36 giờ sau liều cuối của Uperio; Thận trọng khi dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren. Không được dùng đồng thời Uperio với aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2; Không dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin do tác dụng chẹn thụ thể angiotensin II của Uperio. **Hạ huyết áp:** Không nên bắt đầu điều trị trừ khi huyết áp tâm thu ≥ 100 mmHg. Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi chuẩn độ liều Uperio, nên theo dõi huyết áp thường xuyên. **Suy giảm chức năng thận:** Những bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nhiều nguy cơ bị hạ huyết áp. Kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận (GFR) ước tính < 30 ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân này có nguy cơ cao nhất về hạ huyết áp. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng Uperio

Cảnh báo và thận trọng (2)

Chức năng thận xấu đi: 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). 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. 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. 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. 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. Bệnh nhân da đen có thể tăng mắc cảm với hiện tượng phù mạch.

Cảnh báo và thận trọng (3)

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 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. **Bệnh nhân suy gan:** Nên thận trọng khi dùng Uperio ở những 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. Chống chỉ định dùng Uperio ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C).

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc chống chỉ định: Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE). Aliskiren: Chống chỉ định sử dụng đồng thời Uperio cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2. **Tương tác thuốc khuyến cáo không sử dụng đồng thời:** thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB). Nên tránh dùng thuốc đồng thời với aliskiren trên bệnh nhân suy thận.

Tương tác đã được ghi nhận cần cân nhắc khi phối hợp: Các Statin. Ưc chế PDE5 bao gồm sildenafil. **Tương tác thuốc có thể xuất hiện cần được cân nhắc khi phối hợp:** 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; Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (các thuốc ức chế COX-2); Lithi; Furosemide; Nitrate như nitroglycerine; Các chất vận chuyển OATP và MRP2; Metformin. **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. Uperio ít chuyển hóa qua hệ enzym CYP 450. Uperio không gây cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP 450

Phản ứng bất lợi – Quá liều

- **Phản ứng bất lợi:** *Rất thường gặp ($\geq 1/10$):* Tăng kali máu, hạ huyết áp, suy giảm chức năng thận. *Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$):* Thiếu máu, giảm kali máu, hạ đường huyết, choáng váng, nhức đầu, ngất, chóng mặt, hạ huyết áp thể đứng, ho, tiêu chảy, buồn nôn, viêm dạ dày, suy thận, mệt mỏi, suy nhược. *Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$):* Quá mẫn, chóng mặt tư thế, ngứa, phát ban, phù mạch.
- **Quá liều:** Trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn Uperio 1200mg và 900mg đa liều (14 ngày) cho thấy dung nạp tốt. Hạ huyết áp là triệu chứng quá liều thường gặp nhất. Không loại được Uperio bằng lọc máu do thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương.

Tác Dụng Không Mong Muốn

Các phản ứng bất lợi được sắp xếp theo nhóm hệ cơ quan và sau đó theo tần suất, đầu tiên là các phản ứng thường gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

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
	Chóng mặt	Thường gặp
Rối loạn tai và mê đạo		
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
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

Bảo Quản – Hạn Dùng – Số Đăng Ký

Bảo quản

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

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số đăng ký

Uperio 50mg: VN3-50-18

Uperio 100mg: VN3-48-18

Uperio 200mg: VN3-49-18

Nhà sản xuất: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. 10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore.

Nhà đóng gói và chịu trách nhiệm xuất xưởng: Novartis Farma SpA. Via Provinciale Schito 131 80058 Torre Annunziata , Ý.

Nhà nhập khẩu: Công ty TNHH Novartis Việt Nam, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường 6, quận 3, TPHCM



Cảm ơn



BANSAO

**GIẤY CHỨNG NHẬN
ĐỦ ĐIỀU KIỆN KINH DOANH DƯỢC**



BỘ Y TẾ

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY CHỨNG NHẬN
ĐỦ ĐIỀU KIỆN KINH DOANH DƯỢC
Số hiệu: 585 /ĐKKDD- BYT
Điều chỉnh
Cấp lần 2: 441/ĐKKDD ngày 07/05/2020

Bộ Y tế chứng nhận:

1. Tên công ty: *Công ty TNHH Novartis Việt Nam*
2. Địa chỉ trụ sở chính: *Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh*
3. Địa điểm kinh doanh: *Lô số 58, đường số 3, Khu công nghiệp Tân Tạo, phường Tân Tạo A, quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh*
4. Người chịu trách nhiệm chuyên môn về dược:
+ Họ và tên: *Phan Hà Giang*
+ Trình độ chuyên môn: *Dược sỹ đại học*
+ Chứng chỉ hành nghề dược số: 2048/CCHN-D-SYT-HCM do Sở Y tế TP. Hồ Chí Minh cấp ngày 29 tháng 12 năm 2017.
5. Đủ điều kiện kinh doanh đối với hoạt động kinh doanh dược:

Xuất khẩu, nhập khẩu thuốc

- Phạm vi kinh doanh: Theo Phụ lục đính kèm
Công ty được thực hiện các hoạt động xuất khẩu, nhập khẩu thuốc theo đúng phạm vi kinh doanh quy định tại Phụ lục đính kèm.

Công ty không được thực hiện hoạt động phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc và các hoạt động liên quan đến phân phối thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại Việt Nam theo quy định tại Khoản 10 Điều 91 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP và phải tuân thủ đúng các quy định của pháp luật hiện hành.

Giấy chứng nhận có hiệu lực từ ngày. *27* . . tháng. *04* . . năm *2021* . được cấp theo Quyết định số: *2013* . . /QĐ-BYT ngày *27* . . tháng. *04* . . năm *2021* . của Bộ trưởng Bộ Y tế.

Thay thế cho Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược số 441/ĐKKDD-BYT ngày 07/05/2020.

Chứng thực bản sao đúng với bản chính.

Số chứng thực: *031334* Quyển: *5* . . SCT/BS

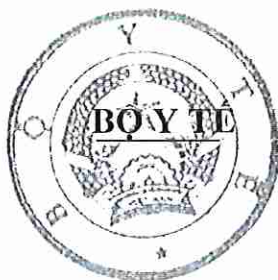
Ngày: *24-05-2024*



KT. BỘ TRƯỞNG
THỦ TRƯỞNG

Trương Quốc Cường

TRỊNH HUỖNH LIÊM KIỆT



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

PHỤ LỤC

*(Đính kèm Giấy chứng nhận đủ điều kiện kinh doanh dược
cấp cho Công ty TNHH Novartis Việt Nam*

Số hiệu: 585 /ĐKKDD-BYT ngày 27 tháng 04 năm 2021)

1.	XUẤT KHẨU, NHẬP KHẨU THUỐC
1.1	Thuốc hóa dược chứa kháng sinh nhóm β-Lactam
	1.1.1. Thuốc bảo quản ở điều kiện thường
	1.1.2. Thuốc bảo quản ở điều kiện lạnh: 2- 8°C
1.2	Thuốc hóa dược không chứa kháng sinh nhóm β-Lactam
	1.2.1. Thuốc bảo quản ở điều kiện thường
	1.2.2. Thuốc bảo quản ở điều kiện lạnh: 2- 8°C
1.4	Thuốc sinh học
	1.4.1. Thuốc bảo quản ở điều kiện thường
	1.4.2. Thuốc bảo quản ở điều kiện lạnh: 2- 8°C
1.5	Thuốc phải kiểm soát đặc biệt
	1.5.1. Thuốc bảo quản ở điều kiện thường
	1.5.2. Thuốc bảo quản ở điều kiện lạnh: 2- 8°C



Nội dung hạn chế hoặc làm rõ liên quan đến phạm vi chứng nhận:

1. Mục 1.5 áp dụng đối với:

- Thuốc độc.
- Thuốc trong danh mục thuốc, dược chất thuộc danh mục chất bị cấm sử dụng trong một số ngành, lĩnh vực.

2. Mục 1.4 và 1.5 không áp dụng đối với vắc xin.

SỞ KẾ HOẠCH VÀ ĐẦU TƯ
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
PHÒNG ĐĂNG KÝ KINH DOANH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

**GIẤY CHỨNG NHẬN ĐĂNG KÝ DOANH NGHIỆP
CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN MỘT THÀNH VIÊN**

Mã số doanh nghiệp: 0315531029

Đăng ký lần đầu: ngày 27 tháng 02 năm 2019

Đăng ký thay đổi lần thứ: 5, ngày 11 tháng 08 năm 2022

1. Tên công ty

Tên công ty viết bằng tiếng Việt: CÔNG TY TNHH NOVARTIS VIỆT NAM

Tên công ty viết bằng tiếng nước ngoài: NOVARTIS VIETNAM COMPANY
LIMITED

Tên công ty viết tắt: NOVARTIS VIETNAM CO.,LTD

2. Địa chỉ trụ sở chính

*Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị
Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Điện thoại: +84 8 3823 9090

Fax: +84 8 3823 9595

Email:

Website:

3. Vốn điều lệ

70.000.000.000 đồng

Bằng chữ: Bảy mươi tỷ đồng

*Tương đương 3.181.818 USD (Ba triệu một trăm tám mươi một nghìn tám trăm
mười tám Đô la Mỹ)*

4. Thông tin về chủ sở hữu

Tên tổ chức: NOVARTIS OVERSEAS INVESTMENTS AG

Mã số doanh nghiệp/Quyết định thành lập số: .CHE-103.011.259

Ngày cấp: 03/02/2000

Nơi cấp: Cơ quan đăng ký Thương mại, Bang Basel-Stadt,
Thụy Sĩ

Địa chỉ trụ sở chính: Lichstrasse 35, 4056 Basel, Thụy Sĩ

5. Người đại diện theo pháp luật của công ty

Giới tính: Nữ

Sinh ngày: 18/11/1981 Dân tộc: Quốc tịch: Canada

Số giấy tờ pháp lý của cá nhân: HK087168

Ngày cấp: 06/07/2016 Nơi cấp: Scarborough, Canada

Địa chỉ thường trú: 957 Bukit Timah Rd, #09-16, (589653) Singapore, Singapore

Địa chỉ liên lạc: Phòng 1001, tầng 10, Centec Tower, số 72 – 74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam



Chứng thực bản sao đúng với bản chính
Số chứng thực 05.7432 Quyển SCT/BS

Ngày: 28-08-2024

Công chứng viên



TRỊNH HUỲNH LÊM KHIẾT

Số/No.: 23/2024/POA-NVS

GIẤY ỦY QUYỀN/ POWER OF ATTORNEY

Tôi, **KARINA KA YING NG**, Tổng Giám Đốc Công ty TNHH Novartis Việt Nam, địa chỉ đăng ký tại Phòng 1001, Lầu 10, Centec Tower, Số 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam được thành lập theo Giấy Chứng Nhận Đăng Ký Doanh Nghiệp số 0315531029 do Sở Kế hoạch và Đầu tư Tp. Hồ Chí Minh cấp lần đầu ngày 27 tháng 02 năm 2019 ("Công ty"), nay chỉ định và ủy quyền:

*I, **KARINA KA YING NG**, in my capacity as the General Director of Novartis Vietnam Company Limited, having its address at Unit 1001, 10th Fl., Center Tower, No. 72-74 Nguyen Thi Minh Khai Str., Vo Thi Sau Ward, District 3, Ho Chi Minh City, duly established under Certificate of Enterprise Registration No. 0315531029 by the Department of Planning and Investment of Ho Chi Minh City, initial issued on February 27th 2019 ("Company"), hereby appoint and authorize:*

Tên/ Name: Bà/ Ms. **ĐINH NGUYỄN HUỖNH MAI**

Chức danh/ Job Title Giám đốc Ngành hàng đang tăng trưởng / *TA Head, In-market Brands*

CMND số / ID Card No.: 082179013750 cấp bởi Cục trưởng Cục cảnh sát Quản lý Hành Chính về Trật Tự Xã Hội ngày 10 tháng 5 năm 2021/ 082179013750 issued by the Head of Police Department for Administrative Management of Social Order on 10 May 2021



là người ủy quyền hợp pháp ("Người Được Ủy Quyền") của tôi, có quyền đối với, cho và thay mặt tôi, và vì lợi ích của Công ty, để thực hiện những việc sau:

as my true and lawful attorney ("Attorney"), shall have the power to, for and on my behalf, and for the benefit of the Company, to do the following:

(a) độc lập, ký, trình, nộp các đơn đề nghị, đăng ký, thông báo, giải trình, hồ sơ và các tài liệu và/ hoặc nhận bất kỳ giấy phép, giấy chấp thuận nào, liên quan đến việc xác nhận nội dung thông tin thuốc theo các hình thức được pháp luật quy định, đối với các thuốc được đăng ký lưu hành bởi Novartis Pharma Services AG hoặc bởi Công ty, với các cơ quan nhà nước có thẩm quyền liên quan, bao gồm nhưng không giới hạn bởi các Sở Y Tế, Cục Quản lý Dược, Bộ Y tế;
individually, to sign, submit, apply the requests, registrations, notices, explanations, dossiers and the documents, and/ or receive any license, approval, relating to confirmation of drug information under format provided by the relevant regulations, to the drugs registered by Novartis Pharma Services AG or by Company as marketing authorization holder, at the relevant competent authorities, including but not limited by the Department of Health, Drugs Administration of Vietnam, Ministry of Health;



(b) độc lập, ký các thư đề nghị, thư mời, thông báo, xác nhận, các thỏa thuận, hợp đồng có trị giá dưới 1.200.000.000 VNĐ (bằng chữ: một tỉ hai trăm triệu Việt Nam đồng), bao gồm các bản sửa đổi, điều chỉnh, thanh lý, chấm dứt của các thỏa thuận, hợp đồng đó, với các chuyên gia y tế, các cá nhân, các tổ chức y khoa, tổ chức giáo dục, đào tạo, các hội, hiệp hội, bao gồm nhưng không giới hạn bởi các bệnh viện, viện, trường học, hiệp hội y học, dược học liên quan đến việc giới thiệu thuốc của Công ty, tài trợ, hợp tác thực hiện các hoạt động khoa học, y tế, giáo dục, và/ hoặc đào tạo do Công ty tổ chức, tài trợ, hợp tác;
individually, to sign the request letters, invitations, notices, confirmations, the agreements, contracts which valued less than VND 1.200.000.000 (in words: one billion two hundred million

Vietnam dong), including the amendments, supplements, liquidation, termination thereof, with the healthcare professional, individuals, healthcare organization, educational/ training organization, associations, including but not limited by the hospitals, institutes, universities/ schools, medical/ pharmacy associations, in connection with the drug introduction of the Company, scientific/ medical/ educational sponsorship, collaboration and/ or training activities organized, sponsored, collaborated by the Company;

- (c) độc lập, ký các thỏa thuận, hợp đồng trị giá dưới 1.200.000.000 VNĐ (bằng chữ: một tỉ hai trăm triệu Việt Nam đồng) bao gồm các bản sửa đổi, điều chỉnh, thanh lý, chấm dứt của các thỏa thuận, hợp đồng đó, cho mục đích mua hàng hóa, sản phẩm, dịch vụ liên quan đến hoạt động, hội nghị, hội thảo khoa học, y tế, giáo dục, đào tạo do Công ty tổ chức, tài trợ hoặc hợp tác thực hiện; và
individually, to sign the agreements, contracts which valued less than VND 1.200.000.000 (in words: one billion two hundred million Vietnam dong), including the amendments, supplements, liquidation, termination thereof, for the purpose of procuring goods, products, services relating to the activities, conference, congress of scientific, healthcare, education, training organized, sponsored or collaborated by the Company;
- (d) thay mặt và đại diện cho Công ty gặp mặt, thảo luận với các cơ quan nhà nước có thẩm quyền, các tổ chức, cá nhân khác có liên quan và ký tất cả các hồ sơ, tài liệu, chứng từ, công văn, giải trình, đơn từ cho mục đích thực hiện các công việc được ủy quyền trên đây.
to represent and act on behalf of Company to meet, discuss with, and sign any and all dossiers, documents, letters, explanation letters, applications to competent governmental authorities, the other organizations and individuals in connection with, for the purpose of implementation of the works authorized herein.

Tôi cam kết phê chuẩn và xác nhận mọi hành vi của Người Được Ủy Quyền với điều kiện các hành vi đó được thực hiện phù hợp với các điều khoản và điều kiện quy định tại Giấy Ủy Quyền này, các chính sách nội bộ của Công ty và các quy định của pháp luật Việt Nam.

I undertake to ratify and confirm all the acts of my Attorney provided that the acts has been exercised in accordance with the terms and conditions set out herein, internal policies of Company and the laws and regulations of Vietnam.

Giấy Ủy Quyền này thay thế cho toàn bộ ủy quyền trước đó và không trao cho Người Được Ủy Quyền bất kỳ một quyền hạn nào được ủy quyền lại hay chọn người thay thế cho Người Được Ủy Quyền này và bất kỳ hoặc tất cả các quyền này (cho dù là hiểu theo luật pháp hay theo cách khác) đều bị loại trừ.

This Power of Attorney supersedes all previous authorizations and does not confer any rights of delegation or substitution on my Attorney and any and all such rights (whether deemed by law or otherwise) shall be specifically excluded.

Giấy Ủy Quyền này được lập và có hiệu lực kể từ ngày 01 tháng 01 năm 2024 và sẽ tiếp tục có hiệu lực đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2024 trừ khi và cho đến lúc (a) bị hủy bỏ sớm hơn bằng thông báo hủy bỏ bằng văn bản của tôi, hoặc (b) ngày chấm dứt quan hệ lao động giữa Người Được Ủy Quyền với Công ty.

This Power of Attorney shall commence as of January 01st 2024 and shall continue in full force and effect until the end of December 31st 2024, unless (a) revoked earlier by my written notice of revocation or (b) the termination date of the Attorney's employment with the Company.

ĐỂ LÀM BẰNG CHỨNG, tôi làm Giấy Ủy Quyền này thành hai (02) bản song ngữ bằng tiếng Việt và tiếng Anh với hiệu lực như nhau.

In witness whereof I hereby execute this Power of Attorney in two (02) bilingual versions in Vietnamese and English languages with the same validity.

Giấy Ủy Quyền này và tất cả các vấn đề liên quan, sẽ được điều chỉnh theo pháp luật Việt Nam.

This Power of Attorney shall in all respects be subject to, and interpreted in accordance with, the laws of Vietnam.

KÝ TÊN VÀ ĐÓNG DẤU BỞI/ SIGNED AND SEALED BY



KARINA KA YING NG
Tổng Giám Đốc/ General Director

Xác nhận và đồng ý/ Acknowledged and Agreed
KÝ BỞI NGƯỜI ĐƯỢC ỦY QUYỀN/ SIGNED BY THE ATTORNEY

ĐINH NGUYỄN HUỲNH MAI
Giám đốc Ngành hàng đang tăng trưởng / TA Head, In-market Brands

Chứng thực bản sao đúng với bản chính
Số chứng thực 03-13-33 Quyển 5 SCT/BS

Ngày: 24-05-2024



TRỊNH HUỲNH LIÊM KHIẾT





CHƯƠNG TRÌNH GP BVDK BÌNH PHƯỚC

Thời gian

: 12:00 – 13:00 ngày 22/11/2024

Địa điểm

: Nhà hàng Ốc 10000 (744 Phú Riềng Đỏ, TP. Đồng Xoài, Bình Phước)

Đối tượng khách mời

: Bác sĩ/Dược sĩ BVDK tỉnh Bình Phước

NỘI DUNG :

12:00 – 12:15

Đón tiếp khách mời, phát biểu mở đầu

12:15 – 12:45

Giới thiệu sản phẩm UPERIO

“Uperio – Cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim”

Trình bày: DS Trần Đăng Thiện – MR CSK

Thảo luận

12:45 – 13:00

Tổng kết, kết thúc buổi giới thiệu, dùng bữa.

Sản phẩm UPERIO:

- Hoạt chất : Sacubitril / Valsartan
- Qui cách đóng gói : Viên bao phim. Hộp 2 vỉ x 14 viên
- Hạn sử dụng : 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

LÝ LỊCH KHOA HỌC



A. Thông tin chung

1. Họ và tên: Trần Đăng Thiện
2. Ngày tháng năm sinh: 15/8/1992 Số CCCD: 008092000574
3. Giới tính: Nam
4. Địa chỉ: Tổ 1, Phường Nghĩa Thành, TP Gia Nghĩa, Đắk Nông
5. Điện thoại: (DD) 0978 60 00 08
6. Email: tran_dang.thien@novartis.com
7. Chức vụ: Nhân viên giới thiệu thuốc
8. Cơ quan/ đơn vị: Công ty TNHH Novartis Việt Nam
Địa chỉ cơ quan: Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Q.3, Tp.HCM.

B. Trình độ đào tạo

1. Trình độ chuyên môn: Dược sĩ Đại học
2. Chuyên ngành đào tạo: Dược sĩ
3. Quá trình công tác

Năm	Chức vụ
2015 - 08/2019	Nhân viên Trường Cao đẳng Y tế Đắk Lắk
08/2019 - nay	Nhân viên công ty TNHH Novartis Việt Nam

ĐƠN ĐỀ NGHỊ

XÁC NHẬN NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC THEO HÌNH THỨC HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC QUA PHƯƠNG TIỆN HỘI THẢO GIỚI THIỆU THUỐC

Kính gửi: Sở Y Tế tỉnh Bình Phước

- Tên cơ sở đề nghị xác nhận nội dung thông tin thuốc theo hình thức hội thảo giới thiệu thuốc qua phương tiện hội thảo giới thiệu thuốc: Công ty TNHH Novartis Việt Nam
- Địa chỉ: Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72 - 74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Số điện thoại: +84 28 3823 9090 Fax: +84 28 3823 9595
- Họ, tên, số điện thoại của người liên hệ khi cần: Trần Đăng Thiện SĐT: 0978600008
- Danh mục thuốc đề nghị xác nhận nội dung thông tin thuốc theo hình thức hội thảo giới thiệu thuốc qua phương tiện hội thảo giới thiệu thuốc:

Số TT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành thuốc/số giấy phép nhập khẩu thuốc
1	Uperio 100mg	VN3-48-18

- Thành phần tham dự: Bác sĩ/Dược sĩ/Nhân viên y tế Bệnh viện Đa khoa Bình Phước và 1 nhân viên Công ty THNN Novartis Việt Nam
- Địa điểm và thời gian dự kiến tổ chức:
 - Địa điểm: Nhà hàng Ốc 10000 – 744 Phú Riềng Đỏ, TP. Đồng Xoài, Bình Phước.
 - Thời gian: 12:00 -13:00, ngày 22/11/2024.
- Tài liệu kèm theo:
 - Nội dung thông tin thuốc;
 - Mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc hiện hành đã được Bộ Y tế phê duyệt;
 - Giấy ủy quyền của cơ sở đăng ký thuốc cho cơ sở đứng tên trên hồ sơ đề nghị xác nhận nội dung thông tin thuốc
 - Chương trình hội thảo giới thiệu thuốc;
 - Lý lịch báo cáo viên.
- Cam kết của cơ sở:
Cơ sở đã nghiên cứu và cam kết tuân thủ đầy đủ các quy định của có liên quan trong lĩnh vực dược./.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 10 năm 2024

Công ty TNHH Novartis Việt Nam



Đinh Nguyễn Huỳnh Mai

Giám đốc Ngành hàng đang tăng trưởng

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 6328e/QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 20 tháng 04 năm 2021

V/v duy trì hiệu lực giấy
đăng ký lưu hành

Kính gửi: Novartis Pharma Services AG

Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland



Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị ngày 08/03/2021 và các tài liệu liên quan của Công ty về việc duy trì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành đối với thuốc Uperio 100mg, số đăng ký VN3-48-18 do Công ty đăng ký (Mã tiếp nhận: 71394/TT88);

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành;

Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

1. Đồng ý để công ty được tiếp tục duy trì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành 12 tháng kể từ ngày ký công văn này đối với thuốc Uperio 100mg, số đăng ký VN3-48-18.

2. Thuốc được phép sản xuất trong thời hạn duy trì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành phải thực hiện theo đúng hồ sơ đăng ký đã được Bộ Y tế (Cục Quản lý Dược) phê duyệt và được phép lưu hành đến hết hạn dùng của thuốc. Cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất phải đảm bảo duy trì các điều kiện hoạt động của cơ sở đăng ký, cơ sở sản xuất theo quy định.

3. Trong thời hạn hiệu lực duy trì của giấy đăng ký lưu hành cũ mà cơ sở đăng ký được gia hạn giấy đăng ký lưu hành mới thì hiệu lực giấy đăng ký lưu hành cũ được tiếp tục có hiệu lực đồng thời với giấy đăng ký lưu hành mới trong 06 tháng kể từ ngày giấy đăng ký lưu hành mới có hiệu lực.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện theo đúng các quy định hiện hành về sản xuất và lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Ho).

CỤC TRƯỞNG



Vũ Tuấn Cường

BỘ Y TẾ
MINISTRY OF HEALTH
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM

138A Giảng Võ - Hà Nội - Việt Nam
Tel: 84.4.37366483/38464413 - Fax: 84.438234758

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Independence - Freedom - Happiness



GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM
MARKETING AUTHORIZATION

Tên thuốc : **Uperio 100mg (Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Novartis Farma SpA; địa chỉ: Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy)**
Name of Drug:

Thành phần chính, hàm lượng : **Sacubitril 48,6mg và Valsartan 51,4mg (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103mg);**
Active Ingredients, Strength:

Qui cách đóng gói, bào chế : **Hộp 2 vỉ x 14 viên; Viên nén bao phim**
Packing Size, Dosage form:

Tiêu chuẩn chất lượng : **NSX**
Quality Specification:

Hạn dùng : **36 tháng**
Shelf-life:

Số giấy phép lưu hành sản phẩm (SDK): **VN3-48-18**
Marketing Authorization Number:

Số quyết định : **170/QĐ-QLD** Ngày cấp: **27/3/2018**
Approval Decision Number: Date of Issuance:

Hiệu lực của giấy phép lưu hành sản phẩm: có giá trị 03 năm kể từ ngày cấp
Expiration Date of this Marketing Authorization:

Tên cơ sở đăng ký : **Novartis Pharma Services AG**
Name of Marketing Authorization Holder

Địa chỉ : **Lichtstrasse 35, 4056 Basel - Switzerland**
Address:

Tên cơ sở sản xuất : **Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd**
Name of Manufacturer:

Địa chỉ : **10Tuas Bay Lane, 637461 Singapore - Singapore**
Address:

Tên cơ sở đóng gói :
Name of Assembler

Địa chỉ :
Address.

Hà Nội, ngày 27 tháng 3 năm 2018.
KT. CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
FOR GENERAL-DIRECTOR OF THE DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM
PHÓ CỤC TRƯỞNG
DEPUTY GENERAL-DIRECTOR

Ghi chú: (Note)

1- Giấy phép lưu hành sản phẩm này được cấp theo đúng hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế phê duyệt.

This marketing authorization has been issued in accordance with the dossier approved by the Vietnam Ministry of Health.

2- Bất cứ sự thay đổi nào về nội dung của giấy phép phải được Cục Quản lý dược - Bộ Y tế xác nhận.

Any variations of the contents of the marketing authorization are required to be adopted by the Drug Administration of Vietnam.



ĐỖ VĂN ĐÔNG



Ký bởi: Cục Quản
lý Dược
Cơ quan: Bộ Y tế
Ngày ký: 23-09-
2022 16:40:49
+07:00

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 573 /QĐ-QLD

Hà Nội, ngày 23 tháng 09 năm 2022

QUYẾT ĐỊNH

**Về việc ban hành danh mục 169 thuốc nước ngoài
được gia hạn giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 110**

CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC



Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06/4/2016;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20/6/2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Quyết định số 7868/QĐ-BYT ngày 28/12/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Cục Quản lý Dược thuộc Bộ Y tế;

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Thông tư số 29/2020/TT-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế sửa đổi, bổ sung và bãi bỏ một số văn bản quy phạm pháp luật do Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành, liên tịch ban hành;

Căn cứ ý kiến của Hội đồng tư vấn cấp giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc - Bộ Y tế;

Theo đề nghị của Trưởng phòng Đăng ký thuốc - Cục Quản lý Dược.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành kèm theo Quyết định này danh mục 169 thuốc nước ngoài được gia hạn giấy đăng ký lưu hành tại Việt Nam - Đợt 110, bao gồm:

1. Danh mục 154 thuốc nước ngoài được gia hạn giấy đăng ký lưu hành hiệu lực 05 năm - Đợt 110 (tại Phụ lục 1 kèm theo). Các thuốc tại Danh mục này được giữ nguyên thông tin số đăng ký đã cấp và có hiệu lực 05 năm kể từ ngày ký ban hành Quyết định này.

2. Danh mục 15 thuốc nước ngoài được gia hạn giấy đăng ký lưu hành hiệu lực 03 năm - Đợt 110 (tại Phụ lục 2 kèm theo). Các thuốc tại Danh mục này được giữ nguyên thông tin số đăng ký đã cấp và có hiệu lực 03 năm kể từ ngày ký ban hành Quyết định này.

Điều 2. Cơ sở sản xuất và cơ sở đăng ký thuốc có trách nhiệm:

1. Cung cấp thuốc vào Việt Nam theo đúng các hồ sơ tài liệu đã đăng ký với Bộ Y tế và phải in hoặc dán số đăng ký được Bộ Y tế cấp lên nhãn thuốc.

2. Chấp hành đầy đủ pháp luật của nước CHXHCN Việt Nam và các quy định của Bộ Y tế về nhập khẩu thuốc và lưu hành thuốc tại Việt Nam, nếu có bất

cứ thay đổi gì trong quá trình lưu hành thuốc ở nước sở tại và ở Việt Nam thì phải báo cáo ngay cho Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế Việt Nam.

3. Thực hiện việc cập nhật tiêu chuẩn chất lượng của thuốc theo quy định tại Thông tư số 11/2018/TT-BYT ngày 04/5/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định về chất lượng thuốc, nguyên liệu làm thuốc.

4. Cập nhật nhãn thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo hình thức thay đổi, bổ sung giấy đăng ký lưu hành thuốc quy định tại Thông tư 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế đối với thuốc chưa được phê duyệt cập nhật nội dung nhãn thuốc, tờ hướng dẫn sử dụng thuốc theo quy định tại Thông tư 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế, cụ thể như sau:

a) Đối với thuốc thuộc danh mục thuốc độc và nguyên liệu độc làm thuốc theo quy định tại Thông tư 06/2017/TT-BYT ngày 03/5/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành danh mục thuốc độc và nguyên liệu độc làm thuốc: chỉ được lưu hành sau khi được Cục Quản lý Dược phê duyệt nội dung cập nhật này.

b) Đối với các thuốc có số thứ tự 39, 69, 70, 73, 74, 75, 76, 81, 82, 83, 90, 97, 114, 115, 118, 119, 122, 132, 133, 136, 140, 150 tại Phụ lục I và các thuốc có số thứ tự 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13 tại Phụ lục II phải thực hiện việc cập nhật này trong thời hạn 06 tháng kể từ ngày được gia hạn giấy đăng ký lưu hành.

5. Sau 06 tháng kể từ ngày ký ban hành Quyết định này, các thuốc được gia hạn giấy đăng ký lưu hành tại Phụ lục I và Phụ lục II có thay đổi về nội dung hành chính (*bao gồm cả mẫu nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng*) phải nhập khẩu, lưu hành với các nội dung đã được phê duyệt thay đổi trong hồ sơ đăng ký gia hạn.

6. Phối hợp với các cơ sở điều trị để thực hiện theo đúng các quy định hiện hành về thuốc kê đơn, theo dõi an toàn, hiệu quả, tác dụng không mong muốn của thuốc trên người Việt Nam và tổng hợp, báo cáo theo quy định tại Điều 5 Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc đối với các thuốc thuộc Danh mục tại Phụ lục 2 ban hành kèm theo Quyết định này.

7. Cơ sở đăng ký phải đảm bảo duy trì điều kiện hoạt động của cơ sở đăng ký trong thời gian hiệu lực của giấy đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Trong trường hợp không còn đáp ứng đủ điều kiện hoạt động, cơ sở đăng ký phải có trách nhiệm thực hiện thay đổi cơ sở đăng ký theo quy định tại Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ trưởng Bộ Y tế trong thời hạn 30 ngày kể từ ngày cơ sở đăng ký không còn đủ điều kiện hoạt động.

8. Cơ sở đăng ký thuốc phải báo cáo Bộ Y tế về cập nhật tình trạng đáp ứng Thực hành tốt sản xuất của cơ sở sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Trường hợp cơ sở sản xuất bị thu hồi giấy phép sản xuất hoặc không đáp ứng

Thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc ở nước sở tại, cơ sở phải thực hiện việc báo cáo trong thời hạn 15 ngày kể từ ngày có thông báo của cơ quan quản lý có thẩm quyền nước sở tại theo quy định tại điểm d khoản 1 Điều 100 Nghị định số 54/2017/NĐ-CP ngày 08/5/2017 của Chính phủ quy định chi tiết một số điều và biện pháp thi hành Luật Dược.

Điều 3. Quyết định có hiệu lực kể từ ngày ký ban hành.

Điều 4. Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương, giám đốc nhà sản xuất và cơ sở đăng ký có thuốc tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

Nơi nhận:

- Như Điều 4;
- Q. Bộ trưởng (để b/c);
- TTr. Đỗ Xuân Tuyên (để b/c);
- Cục Quân Y - Bộ Quốc phòng, Cục Y tế - Bộ Công an; Cục Y tế GTVT - Bộ Giao thông vận tải; Tổng Cục Hải quan - Bộ Tài chính;
- Bảo hiểm Xã hội Việt Nam;
- Bộ Y tế: Vụ PC, Cục QLYDCT, Cục QLKCB, Thanh tra Bộ.
- Viện KN thuốc TƯ, Viện KN thuốc TP. HCM;
- Tổng Công ty Dược VN-CTCP; Các Công ty XNK dược phẩm;
- Các Bệnh viện & Viện có giường bệnh trực thuộc BHYT;
- Các phòng Cục QLD: QLGT, QLKDD, QLCLT, PCTTra, VP Cục; Website Cục QLD.
- Lưu: VT, ĐKT (10b).



CỤC TRƯỞNG

Vũ Tuấn Cường

Phụ lục I

**DANH MỤC 154 THUỐC NƯỚC NGOÀI ĐƯỢC GIA HẠN GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH
TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 5 NĂM - ĐỢT 110**

(Ban hành kèm theo quyết định số: ...573...../QĐ-QLD, ngày 23../09../2022 của Cục Quản lý Dược)

1. Cơ sở đăng ký: A. Menarini Singapore Pte. Ltd (địa chỉ: 30 Pasir Panjang Road, #08-32 Mapletree Business City, Singapore 117440 - Singapore)

1.1. Cơ sở sản xuất: A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l. (địa chỉ: Via Campo di Pile, 67100 L'Aquila (AQ), Italy - Italy)

Cơ sở kiểm nghiệm: A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.l. (địa chỉ: Via Sette Santi, 3 - 50131 Firenze (FI) - Italy)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
1	Bilaxten	Bilastine 20mg	Viên nén	60 tháng	NSX	Hộp 1 vỉ x 4 viên; Hộp 1 vỉ x 10 viên; Hộp 2 vỉ x 10 viên; Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 4 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên	VN2-496-16	01

1.2. Cơ sở sản xuất: Menarini - von Heyden GmbH (địa chỉ: Leipziger Straße 7-13, 01097 Dresden - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
2	Priligy 30 mg	Dapoxetine (dưới dạng Dapoxetine hydrochloride) 30mg	Viên nén bao phim	36 tháng	Tiêu chuẩn nhà sản xuất	Hộp 1 vỉ x 1 viên, hộp 1 vỉ x 3 viên, hộp 1 vỉ x 6 viên.	VN-20121-16	01
3	Priligy 60 mg	Dapoxetine (dưới dạng Dapoxetine hydrochloride) 60mg	Viên nén bao phim	36 tháng	Tiêu chuẩn nhà sản xuất	Hộp 1 vỉ x 3 viên, hộp 1 vỉ x 6 viên.	VN-20122-16	01

1.3. Cơ sở sản xuất: Patheon Inc (địa chỉ: 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canada L5N 7K9 - Canada)

Cơ sở xuất xưởng: Actelion Pharmaceuticals Ltd. (địa chỉ: Trại sở: Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil; Địa điểm SX: Gewerbestrasse 12, 4123 Allschwil, Switzerland - Thụy Sĩ)

48.2. Cơ sở sản xuất: Lek S.A (địa chỉ: Podlipie Str.16, 95-010 Strykow - Poland)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
121	Meglucon 1000	Metformin hydrochloride 1000mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 15 viên	VN-20288-17	01

48.3. Cơ sở sản xuất: Lindopharm GmbH (địa chỉ: Neustrasse 82, 40721 Hilden - Germany)

Cơ sở xuất xưởng: Salutas Pharma GmbH (Địa chỉ: Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
122	ACC 200	Acetylcystein 200 mg	Bột pha dung dịch uống	24 tháng	Tiêu chuẩn cơ sở	Hộp 20 gói; Hộp 50 gói; Hộp 100 gói	VN-19978-16	01

48.4. Cơ sở sản xuất: Novartis Farmacéutica S.A. (địa chỉ: Ronda de Santa Maria 158, 08210 Barberà del Vallés Barcelona - Spain)

Cơ sở xuất xưởng: Lek S.A (địa chỉ: ul. Domaniewska 50 C, 02-672 Warszawa - Poland)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
123	Valsartan 160mg	Valsartan 160mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 14 viên	VN-17721-14	01

48.5. Cơ sở sản xuất: Sandoz GmbH (địa chỉ: Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl - Austria)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
124	Curam 1000mg + 200mg	Amoxicillin (dưới dạng Amoxicillin natri) 1000 mg; Acid clavulanat (dưới dạng Kali clavulanat) 200 mg	Bột pha dung dịch tiêm	12 tháng	Nhà sản xuất	Hộp 1 lọ	VN-16902-13	01

49. Cơ sở đăng ký: Novartis Pharma Services AG (địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel - Switzerland)

49.1. Cơ sở sản xuất: Alcon Cusi, S.A. (địa chỉ: Camil Fabra, 58, 08320 El Masnou, Barcelona - Spain)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
125	Tobrex Eye Ointment	Tobramycin 0,3%	Thuốc mỡ tra mắt	24 tháng	NSX	Hộp 1 Tuýp x 3,5 gam	VN-16935-13	01

49.2. Cơ sở sản xuất: Novartis Farma S.p.A. (địa chỉ: *Via Provinciale Schito 131 80058 Torre Annunziata (NA) - Italy*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
126	Tegretol CR 200	Carbamazepine 200 mg	Viên nén bao phim giải phóng có kiểm soát	24 tháng	NSX	Hộp 5 vỉ x 10 viên	VN-18777-15	01

49.3. Cơ sở sản xuất: Novartis Pharma Stein AG (địa chỉ: *Schaffhauserstrasse, 4332 Stein - Switzerland*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
127	Afinitor 5mg	Everolimus 5 mg	Viên nén	36 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VN-20043-16	01

49.4. Cơ sở sản xuất: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. (địa chỉ: *10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore - Singapore*)

Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Novartis Farma SpA (địa chỉ: *Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA) - Italy*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
128	Uperio 100mg	Sacubitril 48,6mg và Valsartan 51,4mg (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103mg)	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 14 viên	VN3-48-18	01

50. Cơ sở đăng ký: Pfizer (Thailand) Limited (địa chỉ: *No. 323 United Center Building, Floors 36th and 37th, Silom Road, Silom Sub-District, Bang Rak District, Bangkok Metropolis - Thailand*)

50.1. Cơ sở sản xuất: Pfizer Manufacturing Belgium NV (địa chỉ: *Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium - Belgium*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
129	Sayana Press	Medroxyprogesterone acetate 104 mg/0,65ml	Hỗn dịch tiêm	36 tháng	Nhà sản xuất	Hộp, 1 dụng cụ tiêm đóng sẵn thuốc 0,65ml; Hộp, 200 dụng cụ tiêm đơn liều đóng sẵn thuốc 0,65ml	VN2-617-17	01

50.2. Cơ sở sản xuất: Wyeth Lederle S.r.l. (địa chỉ: *Via Franco Gorgone Z.I., 95100 Catania (CT) - Italy*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
130	Tygacil	Tigecyclin 50mg	Bột đông khô pha tiêm	24 tháng	NSX	Hộp 10 lọ	VN-20333-17	01

51. Cơ sở đăng ký: Pierre Fabre Medicament (địa chỉ: *45 Place ABEL GANCE 92100 Boulogne - France*)

51.1. Cơ sở sản xuất: Pierre Fabre Medicament production (địa chỉ: *Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Béarn, Idron, 64320 - France*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
131	Navelbine	Vinorelbine (dưới dạng Vinorelbine ditartrate) 10mg/ml	Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền	36 tháng	NSX	Hộp 10 lọ 1 ml	VN-20070-16	01

52. Cơ sở đăng ký: PT. Novell Pharmaceutical Laboratories (địa chỉ: *Jl. Pos Pengumben Raya No. 8, Sukabumi Selatan, Kebon Jeruk, Jakarta Barat 11560 - Indonesia*)

52.1. Cơ sở sản xuất: PT. Novell Pharmaceutical Laboratories (địa chỉ: *Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962 - Indonesia*)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
132	Haiblok	Bisoprolol hemifumarate 5mg	Viên nén bao phim	24 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VN-19731-16	01

53. Cơ sở đăng ký: Sakar Healthcare Limited (địa chỉ: Block No.: 10 – 13, Sarkhej-Bavla Highway, Changodar, Dist. Ahmedabad-382 213 - India)

53.1. Cơ sở sản xuất: SAKAR HEALTHCARE LIMITED (địa chỉ: Block No.: 10 – 13, Sarkhej-Bavla Highway, City: Changodar - 382213, Dist. Ahmedabad, Gujarat State - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
133	Cefax - 250 capsule	Cefalexin (dưới dạng cefalexin monohydrate) 250 mg	Viên nang cứng	24 tháng	BP	Hộp 10 vỉ x 10 Viên	VN-18078-14	01

54. Cơ sở đăng ký: Sanofi-Aventis Singapore Pte. Ltd. (địa chỉ: 38 Beach Road #18-11, South Beach Tower, Singapore (189767) - Singapore)

54.1. Cơ sở sản xuất: Sanofi S.p.A. (địa chỉ: Via Valcanello, 4 - 03012 Anagni (FR) - Italy)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
134	Targosid	Teicoplanin 400mg	Bột đông khô pha tiêm	36 tháng	TCCS	Hộp, 1 lọ bột đông khô + 1 ống nước cất pha tiêm 3ml	VN-19906-16	01

54.2. Cơ sở sản xuất: SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (địa chỉ: 1, rue de la Vierge, Ambarès et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex - France)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
135	Plavix	Clopidogrel hydrogen sulphate 391,5 mg tương đương với Clopidogrel base 300 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 Viên	VN-18879-15	01
136	Depakine Chrono	Natri valproate 333,00 mg; Acid valproic 145,00 mg	Viên nén bao phim phóng thích kéo dài	36 tháng	NSX	Hộp 1 lọ x 30 viên	VN-16477-13	01
137	CoAprovel® 300/12.5 mg	Irbesartan 300 mg; Hydrochlorothiazide 12,5 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 14 viên	VN-17392-13	01

55. Cơ sở đăng ký: Santen Pharmaceutical Asia Pte. Ltd. (địa chỉ: 6 Temasek Boulevard, #37-01, Suntec Tower Four, Singapore 038986 - Singapore)

55.1. Cơ sở sản xuất: Santen Pharmaceutical Co., Ltd. - Nhà máy Noto (địa chỉ: 2-14, Shikinami, Hodatsushimizu-cho, Hakui-gun, Ishikawa - Japan)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
138	Sanlein 0,1	Natri hyaluronat tinh khiết 5mg/5ml	Dung dịch nhỏ mắt	36 Tháng	Tiêu chuẩn cơ sở	Hộp 1 lọ x 5ml	VN-17157-13	01
139	Sanlein Mini 0.3	Natri hyaluronat tinh khiết 1,2 mg/ 0,4ml	Dung dịch nhỏ mắt	36 tháng	JP 17	Hộp 1 Túi x 10 vi x 10 Lọ x 0,4 ml; Hộp 1 Túi x 03 vi x 10 Lọ x 0,4 ml	VN-19739-16	01
140	Cravit 1.5%	Levofloxacin hydrat 75mg/5ml	Dung dịch nhỏ mắt	36 Tháng	Tiêu chuẩn cơ sở	hộp 1 lọ x 5 ml	VN-20214-16	01

56. Cơ sở đăng ký: SRS Life Sciences Pte. Limited (địa chỉ: 71 Robinson Road, # 14-01, Singapore (068895) - Singapore)

56.1. Cơ sở sản xuất: Bharat Parenterals Ltd. (địa chỉ: Survey No. 144 & 146, Jarod Samlaya Road., Tal-Savli, City: Haripura., Dist: Vadodara, Gujarat - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
141	Recosan 200	Celecoxib 200 mg	Viên nang cứng	24 tháng	NSX	Hộp 3 vi x 10 viên	VN-19356-15	01
142	Sanflox	Levofloxacin hemihydrate tương đương với Levofloxacin 25mg/ 5ml	Dung dịch nhỏ mắt	24 tháng	NSX	Hộp 1 lọ	VN-19357-15	01

57. Cơ sở đăng ký: Sun Pharmaceutical Industries Ltd (địa chỉ: UB Ground, 5 & AMP; 6th floors, Sun House, CTS No. 201 B/1, Ram Nagar, Western Express Highway, Goregaon East, Mumbai, 400063, Maharashtra - India)

57.1. Cơ sở sản xuất: Sun Pharmaceutical Industries Limited (địa chỉ: Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025, District Sirmour, Himachal pradesh - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
143	Raciper 40mg	Esomeprazole (dưới dạng Esomeprazole magnesium vô định hình) 40 mg	Viên nén bao phim kháng acid dạ dày	24 tháng	NSX	Hộp 2 vi x 7 viên; Hộp 4 vi x 7 viên	VN-16033-12	01

144	Raciper 20mg	Esomeprazole (dưới dạng Esomeprazole magnesium vô định hình) 20 mg	Viên nén bao phim kháng acid dạ dày	24 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 7 viên; Hộp 4 vỉ x 7 viên	VN-16032-12	01
-----	-----------------	--	-------------------------------------	----------	-----	---	-------------	----

58. Cơ sở đăng ký: Tedis (địa chỉ: 9 avenue d'Ouessant, 91140 Villebon-sur-Yvette - France)

58.1. Cơ sở sản xuất: Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. (địa chỉ: Via Matteo Civitali, 1-20148 Milano (MI) - Italy)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
145	Zanedip 10mg	Lercanidipine HCl 10 mg tương ứng Lercanidipine 9,4 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 14 viên	VN-18798-15	01

59. Cơ sở đăng ký: Torrent Pharmaceuticals Limited (địa chỉ: Torrent House, Off Ashram Road, Ahmedabad 380009, Gujarat - India)

59.1. Cơ sở sản xuất: Torrent Pharmaceuticals Ltd (địa chỉ: Indrad- 382 721, Tal: Kadi, City: Indrad, Dist: Mehsana - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
146	Deplat	Clopidogrel (dưới dạng Clopidogrel bisulfat) 75 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên, Alu Alu Blister strips	VN-18582-14	01
147	Torolan 5	Olanzapine 5 mg	Viên nén không bao phim tán trong miệng	36 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên, Alu Alu	VN-16400-13	01
148	Torsartan 40	Olmesartan medoxomil 40mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 10 vỉ x 10 viên, Alu Alu Blister strips	VN-17614-13	01
149	Androz-50	Sildenafil (dưới dạng Sildenafil citrat) 50 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên, Alu-Alu Blister strips; Hộp 1 vỉ x 4 viên, Alu-PVC/PVDC Blister strips	VN-17605-13	01
150	Tormita 100	Topiramate 100 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 10 vỉ 10 viên	VN-17611-13	01

60. Cơ sở đăng ký: TROIKA PHARMACEUTICALS LTD. (địa chỉ: Commerce House-1, Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad – 380 054 - India)

60.1. Cơ sở sản xuất: TROIKAA PHARMACEUTICALS LTD (địa chỉ: C-1, Sara Industrial Estate, Selaqui, Dehradun-248197, Uttarakhand - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
151	Telmikaa 40	Telmisartan 40mg	Viên nén	24 tháng	NSX	Hộp x 3 vỉ x 10 viên, Vỉ nhôm với lá nhôm nhẵn 155 mm x 0,04 mm và lá nhôm có in chữ 155 mm x 0,04 mm.	VN-16921-13	01

61. Cơ sở đăng ký: Wörlag Pharma GmbH & Co. KG (địa chỉ: Calwer Straße 7, 71034 Böblingen - Germany)

61.1. Cơ sở sản xuất: Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH (địa chỉ: Göllstraße 1, 84529 Tittmoning - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
152	Milgamma mono 150	Benfotiamine 150 mg	Viên bao đường	36 tháng	TCCS	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VN-18480-14	01

62. Cơ sở đăng ký: Zuellig Pharma Pte. Ltd. (địa chỉ: 15 Changi North Way, #01-01, Singapore (498770) - Singapore)

62.1. Cơ sở sản xuất: AstraZeneca AB (địa chỉ: SE-151 85 Sodertälje - Sweden)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
153	Losec Mups	Omeprazol (dưới dạng omeprazol magesi) 20mg	Viên nén kháng dịch dạ dày	36 tháng	NSX	Hộp 2 vỉ x 7 viên	VN-19558-16	01

62.2. Cơ sở sản xuất: LEO Laboratories Ltd (địa chỉ: 285 Cashel Road, Crumlin, Dublin 12, D12 E923 - Ireland)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
154	Daivobet	Mỗi gam chứa Calcipotriol (dưới dạng Calcipotriol monohydrate 52,2 mcg) 50mcg; Betamethasone (dưới dạng Betamethasone dipropionate 0,643mg) 0,5 mg	Thuốc mỡ	24 tháng	NSX	Hộp 1 tuýp x 15 gam; Hộp 1 tuýp x 30 gam	VN-20354-17	01

Phụ lục II

DANH MỤC 15 THUỐC NƯỚC NGOÀI ĐƯỢC GIA HẠN GIẤY ĐĂNG KÝ LƯU HÀNH TẠI VIỆT NAM HIỆU LỰC 3 NĂM - ĐỢT 110

(Ban hành kèm theo quyết định số: ...573...../QĐ-QLD, ngày 23.../09.../2022 của Cục Quản lý Dược)

1. Cơ sở đăng ký: Baxter Healthcare (Asia) Pte. Ltd. (địa chỉ: 150 Beach Road, #30-01/08 Gateway West, 189720 - Singapore)

1.1. Cơ sở sản xuất: Baxter Oncology GmbH. (địa chỉ: Kantstrasse 2, 33790 Halle - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
1	Holoxan	Ifosfamide 1 gam	Bột pha tiêm	48 tháng	NSX	Hộp 1 lọ	VN-9945-10	01

2. Cơ sở đăng ký: Boehringer Ingelheim International GmbH (địa chỉ: Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein - Germany)

2.1. Cơ sở sản xuất: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (địa chỉ: Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
2	Giotrif	Afatinib (Dưới dạng Afatinib dimaleate) 50mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 4 vỉ x 7 viên	VN2-604-17	01
3	Giotrif	Afatinib (Dưới dạng Afatinib dimaleate) 40mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 4 vỉ x 7 viên	VN2-603-17	01
4	Giotrif	Afatinib (Dưới dạng Afatinib dimaleate) 30mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 4 vỉ x 7 viên	VN2-602-17	01

3. Cơ sở đăng ký: Công ty cổ phần dược phẩm Pha No (địa chỉ: 9 Hồ Biểu Chánh, Phường 11, Quận Phú Nhuận, TP. Hồ Chí Minh - Việt Nam)

3.1. Cơ sở sản xuất: Laboratorios Normon, S.A. (địa chỉ: Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid) - Spain)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
5	Pecabine 150mg	Capecitabin 150 mg	Viên nén bao phim	30 tháng	NSX	Hộp 6 vỉ x 10 viên	VN3-115-19	01

4. Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Novartis Việt Nam (địa chỉ: Phòng 1001, lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường 06, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh - Việt Nam)

4.1. Cơ sở sản xuất: Novartis Pharma Stein AG (địa chỉ: Schaffhauserstrasse, 4332 Stein - Switzerland)

Cơ sở đóng gói: Novartis Pharma Produktions GmbH (đ/c: Öflinger Str. 44, 79664 Wehr - Germany)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
6	Jadenu 90 mg	Deferasirox 90 mg	Viên nén bao phim	36 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên; Hộp 9 vỉ x 10 viên	VN3-173-19	01

5. Cơ sở đăng ký: F.Hoffmann - La Roche Ltd (địa chỉ: Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel - Switzerland)

5.1. Cơ sở sản xuất: F. Hoffmann-La Roche Ltd. (địa chỉ: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel - Switzerland)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
7	Tarceva	Erlotinib hydrochloride 163,93 mg (tương đương với 150mg Erlotinib)	Viên nén bao phim	48 tháng	NSX	Hộp 3 vỉ x 10 viên	VN-11868-11	01

6. Cơ sở đăng ký: Les Laboratoires Servier (địa chỉ: 50 rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex - France)

6.1. Cơ sở sản xuất: Les Laboratoires Servier Industrie (địa chỉ: 905, Route de Saran, 45520 Gidy - France)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
8	Triveram 20mg/10mg/5 mg	Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrate 21,64 mg) 20 mg; Perindopril arginin (tương đương Perindopril 6,79 mg) 10 mg; Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besilate 6,935 mg) 5 mg;	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 30 viên	VN3-162-19	01

9	Triveram 20mg/10mg/10mg	Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat 21,64 mg) 20 mg; Perindopril arginin (tương đương Perindopril 6,79 mg) 10 mg; Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besilate 13,87 mg) 10 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 30 viên	VN3-161-19	01
10	Triveram 40mg/10mg/10mg	Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrate 43,28 mg) 40 mg; Perindopril arginin (tương đương Perindopril 6,79 mg) 10 mg; Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besilate 13,87 mg) 10 mg	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 30 viên	VN3-164-19	01
11	Triveram 20mg/5mg/5mg	Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat 21,64 mg) 20 mg; Perindopril arginin (tương đương Perindopril 3,395 mg) 5 mg; Amlodipine (dưới dạng Amlodipine besilate 6,935 mg) 5 mg;	Viên nén bao phim	24 tháng	NSX	Hộp 1 lọ 30 viên	VN3-163-19	01

7. Cơ sở đăng ký: Lundbeck Export A/S (địa chỉ: Ottiliavej 9, DK-2500 Valby - Denmark)

7.1. Cơ sở sản xuất: Rottendorf Pharma GmbH - Germany (địa chỉ: Ostfelder Strasse 51-61 D-59320 Ennigerloh - Germany)

Cơ sở đóng gói: Merz Pharma GmbH & Co. KGaA (địa chỉ: Ludwigstrasse 22, D-64354 Reinheim - Germany)

Cơ sở xuất xưởng: H. Lundbeck A/S (địa chỉ: Ottiliavej 9, 2500 Valby - Denmark)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
12	Ebixa	Memantin 16,62mg (dưới dạng Memantin hydrochlorid 20mg)	Viên nén bao phim	48 tháng	TCCS	Hộp 04 vỉ x 14 viên	VN3-96-18	01

13	Ebixa	Memantin 8,31mg (dưới dạng Memantin hydrochlorid 10mg)	Viên nén bao phim	48 tháng	TCCS	Hộp 04 vỉ x 14 viên	VN3-95-18	01
----	-------	--	----------------------	-------------	------	------------------------	-----------	----

8. Cơ sở đăng ký: Novartis Pharma Services AG (địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel - Switzerland)

8.1. Cơ sở sản xuất: Novartis Farma S.p.A. (địa chỉ: Via Provinciale Schito, 131, Torre Annunziata (NA) - Italy)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
14	Voltaren	Natri diclofenac 75 mg	Viên nén phóng thích chậm	36 tháng	NSX	Hộp 10 vỉ x 10 viên	VN-11972-11	01

9. Cơ sở đăng ký: SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD (địa chỉ: UB Ground, 5 & AMP; 6th floors, Sun House, CTS No. 201 B/1, Ram Nagar, Western Express Highway, Goregaon East, Mumbai, 400063, Maharashtra - India)

9.1. Cơ sở sản xuất: Sun Pharmaceutical Industries Ltd. (địa chỉ: Halol-Baroda Highway, Halol-389 350, Dist. Panchmahal, Gujarat State - India)

STT	Tên thuốc	Hoạt chất chính – Hàm lượng	Dạng bào chế	Tuổi thọ	Tiêu chuẩn	Quy cách đóng gói	Số Đăng ký	Lần gia hạn
15	Zolotraz	Anastrozole 1mg	Viên nén bao phim	36 tháng	USP 43	Hộp 2 vỉ x 14 viên	VN2-587-17	01

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 23008e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã được cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 21 tháng 08 năm 2024



Kính gửi: Novartis Pharma Services AG

Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 96778/TT91 ngày 18/6/2024 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Uperio 100mg (Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Novartis Farma SpA (địa chỉ: Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy), số đăng ký VN3-48-18.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt. Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT ()

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm



BẢNG SO SÁNH THAY ĐỔI CƠ SỞ ĐĂNG KÝ
UPERIO 100MG (VN3-48-18)

Tên và địa chỉ	Cơ sở đăng ký đã được phê duyệt	Cơ sở đăng ký đề nghị thay đổi
Tiếng Anh	Novartis Pharma Services AG Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland	Novartis Vietnam Company Limited Unit 1001, Floor 10 th , Centec Tower, 72-74 Nguyen Thi Minh Khai, Vo Thi Sau Ward, District 3, Ho Chi Minh City, Vietnam
Tiếng Việt	Novartis Pharma Services AG Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Thụy Sĩ	Công ty TNHH Novartis Việt Nam Phòng 1001, Lầu 10, Centec Tower, 72-74 Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Số: 7149e/QLD-ĐK

V/v thay đổi, bổ sung đối với thuốc
đã được cấp GĐKLH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 28 tháng 03 năm 2024



Kính gửi: Novartis Pharma Services AG

Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Trả lời hồ sơ số tiếp nhận số 1853/21/TĐNN ngày 29/07/2021 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi, bổ sung đối với thuốc đã được cấp giấy đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 08/2022/TT-BYT ngày 05/9/2022 của Bộ Y tế quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung của công ty, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý với nội dung đề nghị thay đổi, bổ sung được phê duyệt kèm theo công văn này đối với thuốc Uperio 100mg (Cơ sở đóng gói và xuất xưởng: Novartis Farma SpA (địa chỉ: Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Italy), số đăng ký VN3-48-18.

Ngoài nội dung được phê duyệt, các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Các nội dung thay đổi, bổ sung nêu trên được thực hiện kể từ ngày ký công văn này. Riêng nội dung thay đổi, sau 12 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty phải thực hiện theo nội dung thay đổi đã được phê duyệt.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định về đăng ký lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Cục trưởng (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT ().

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Thành Lâm

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

Số 2134/QLD-ĐK
V/v thay đổi mẫu nhãn hộp

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Hà Nội, ngày 30 tháng 3 năm 2020



Kính gửi: Novartis Pharma Services AG

Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Cục Quản lý Dược nhận được hồ sơ thay đổi/ bổ sung của Công ty số tiếp nhận 2830/TĐNN ngày 20/11/2019 về việc thay đổi mẫu nhãn hộp đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý về việc thay đổi mẫu nhãn hộp đối với thuốc Uperio 100mg, số giấy đăng ký lưu hành: VN3-48-18, cụ thể:

Mẫu nhãn hộp mới được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, thuốc trên không được nhập khẩu với mẫu nhãn hộp cũ.

Cục Quản lý Dược thông báo để Công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (AH).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Thành Lâm



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TĐ/BS ngày 30 tháng 12 năm 2013
(theo công văn 2931/QLD-DK)

Uperio[™] 100mg
sacubitril/valsartan

Film-coated tablet/Viên nén bao phim

Uperio[™] 100mg
sacubitril/valsartan

Oral use / Đường uống

Box of 2 blisters x 14 film-coated tablets/ Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

DNKK:

Mọi thắc mắc về sản phẩm, xin vui lòng gọi XXXXXXXXXX.

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 Pharma SpA
Via Provinciale Schio 131, 36058 Torre Annunziata (NA), Ý.
Sản xuất tại Singapore.

Rx

Uperio[™] 100mg

Viên nén bao phim chứa 48,6 mg sacubitril và 51,4 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103mg).
Each film coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex 113.103mg).

Thuốc kê 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 leaflet 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 và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS
SDK: VN3-48-18

Printing Colours:

Black
PANTONE 7545 C
PANTONE 144 C

Technical Colours: Cutting

Varnishfree



16/4/99

Uperio™ 100 mg
sacubitril/valsartan

Film-coated tablet/Viên nén bao phim



Uperio™ 100 mg

sacubitril/valsartan

Oral use / Đường uống

Box of 2 blisters x 14 film-coated tablets/ Hộp 2 vỉ x 14 viên nén bao phim.

Nhà nhập khẩu: Công ty cổ phần Dược Hậu 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 Ferma SpA,
Via Provvidenza Schito 131, 80058 Torre Annunziata (NA), Ý.
Xuất xứ: Ý.

Rx

Uperio™ 100 mg

Viên nén bao phim chứa 48,6 mg sacubitril và 51,4 mg valsartan (dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri 113,103mg).
Each film coated tablet contains 48.6 mg sacubitril and 51.4 mg valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex 113.103mg).

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 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: 27/1/2018

				Telephone +353 (0)1 440 3222 novartis@perigord-as.com www.perigord-as.com	Unit 1, Lyndon Court IDA Business & Technology Park Sloughborough Rd Blanchardstown Dublin 15
Live Text:	☒ Yes / ☐ No / ☐ Both	Production Site: Torre			
WO:	1592436	CTM: Gloria, Maria Maddalena			
Comp. Description:	FB_UPERIO_FCT_100 MG_U12	Printing Colours: Black PANTONE 7545 C PANTONE 144 C			
Comp. No. New:	1592436_U12	Technical Colours: Colour Varnish Free			
Comp. No. Old:	N/A				
Format/Dimension:	74 x 148 x 21 mm				
Tech. Drawing No.:	5271/A				
Min. Font Size Text:	7 pt				
Font Type:	News Gothic Std				
Version No.:	1	Date:	22 Mar 2017	J.N.:	305813
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!



Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet

Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet
Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet	Uperlo™ 100 mg Sach bi 48.6mg and Valstatin 51.4mg (ta sach bi 113.103-g) Phuoc chong tablet

Perigord The science of new solutions		Telephone +353 (0)1 410 3222 novartis@perigord-as.com www.perigord-as.com	Unit 1, Lyncon Court IDA Business & Technology Park Enghelborough Rd Blanchardstown Dublin 15
Live Test: ☒ Yes / ☐ No / ☐ Both WO: 1592903 Comp. Description: FOIL UPERIO_FCT_100 MG_U12 Comp. No. Nav: 1592903_U12 Comp. No. Old: N/A Format/Dimension: 140 x 70 mm Tech. Drawing No.: 5348 - 5261 Min. Font Size Text: 7 pt Font Type: News Gothic Std Version No: 1 Date: 31 Mar 2017 J.N:305931 Braille: N/A	Production Site: Torre CTM: Gloria, Maria Maddalena Printing Colours: Black Technical Colours: Colour Perigord Guides Perigord		

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**



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 KỶ 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,

SI
VP
ATC
HAI
IA
★

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 KỶ CỦA THUỐC).
- Với việc sử dụng đồng thời aliskiren ở bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ 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 khuyên 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 sưng chỉ 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

U
P
E
R
I
O

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, nít huyết tiền 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 khuyên 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 phổi 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 phôi-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 Upeiro 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 khuyên 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 phần 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. Tê 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 chặn 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

Được 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:

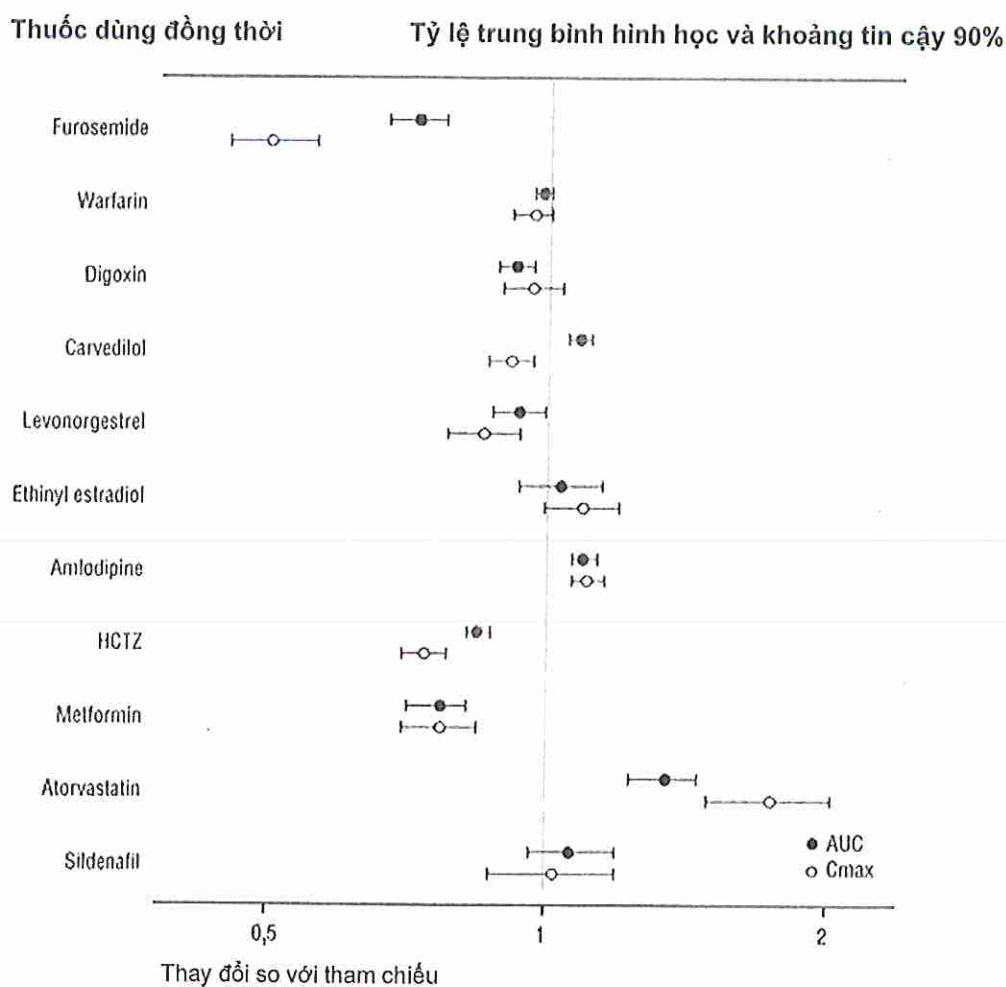
Vì sự chuyển hóa của sacubitril và valsartan qua trung gian enzym CYP450 là tối thiểu nên việc dùng đồng thời với các thuốc tác động đến enzym CYP450 được dự kiến sẽ không ảnh hưởng đến dược động học của Uperio. Các nghiên cứu chuyên biệt về tương tác thuốc đã cho thấy việc sử dụng đồng thời furosemide, 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 IB1) và OATP1B3. Ảnh hưởng của Uperio đến dược động học của các thuốc dùng đồng thời được tóm tắt trong Hình 1.

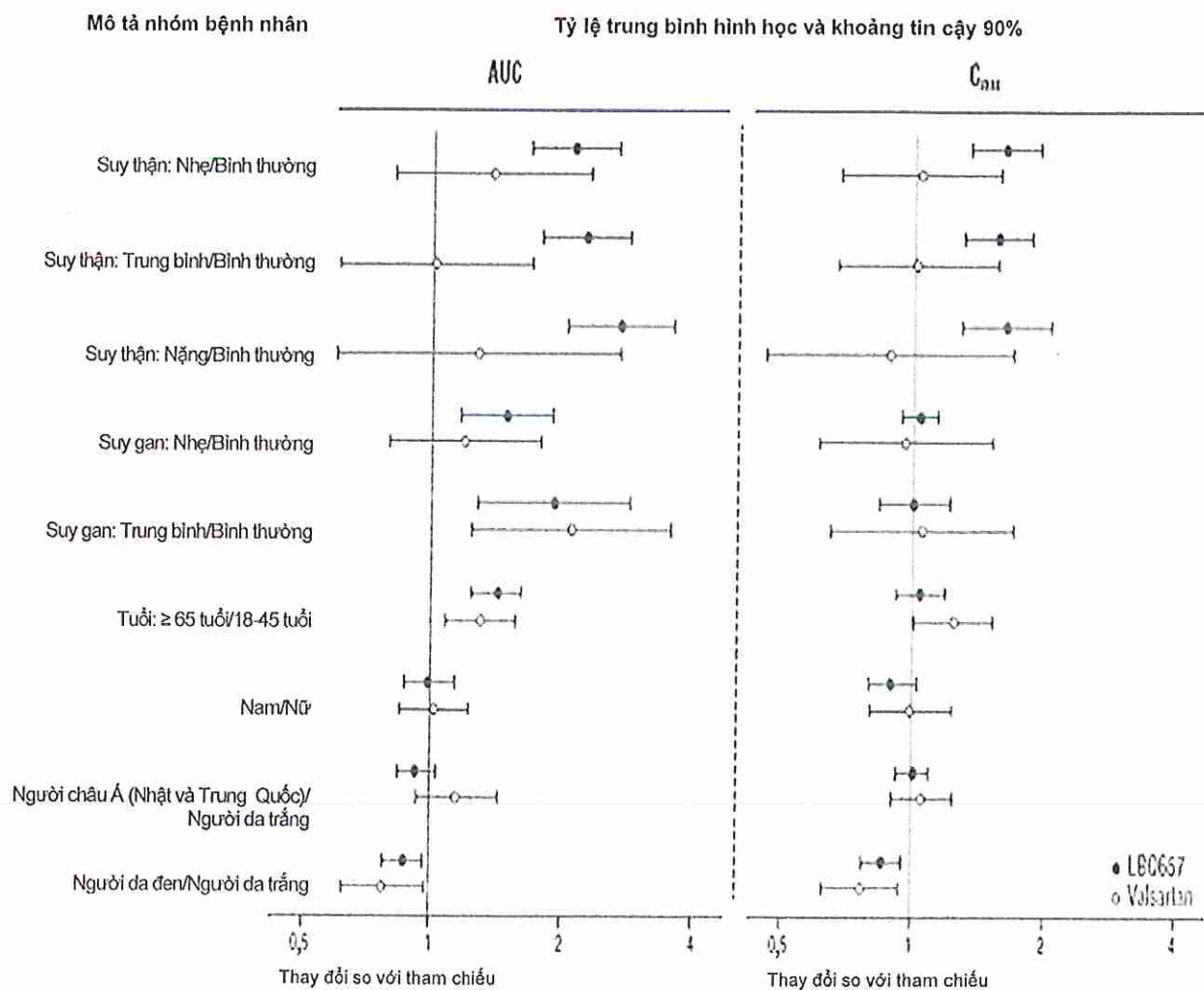
Hình 1: Ảnh hưởng của Uperio đến dược động học của các thuốc dùng đồng thời



Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Ảnh hưởng của các nhóm bệnh nhân đặc biệt đến dược 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



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 khoáng (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 cố đầu tiên	377 (9,0)	459 (10,9)		
Nhập viện do suy tim là biến cố 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

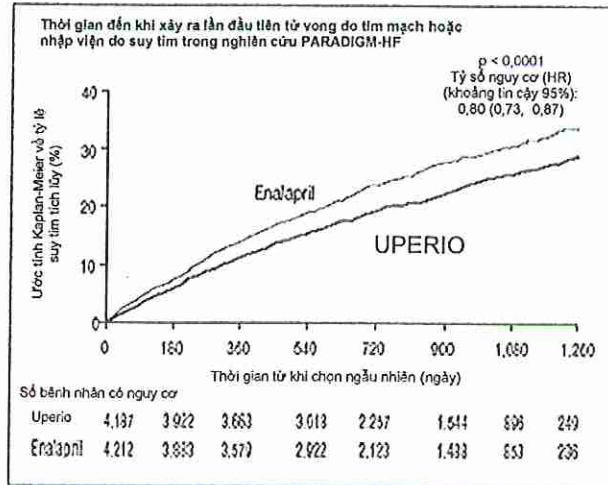
* Phân tích các thành phần của tiêu chí chính tổng hợp không được lập kế hoạch theo thời gian để được điều chỉnh về tính đa dạng.

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

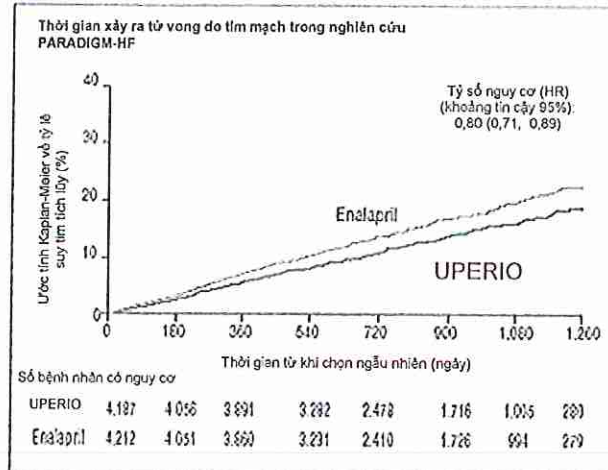
Các đường cong Kaplan-Meier được trình bày dưới đây (Hình 3) cho thấy thời gian đến khi xảy ra lần đầu tiên của tiêu chí chính tổng hợp (3A), và thời gian đến khi tử vong do tim mạch ở bất kỳ thời điểm nào (3B) và lần nhập viện đầu tiên do suy tim (3C).

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)

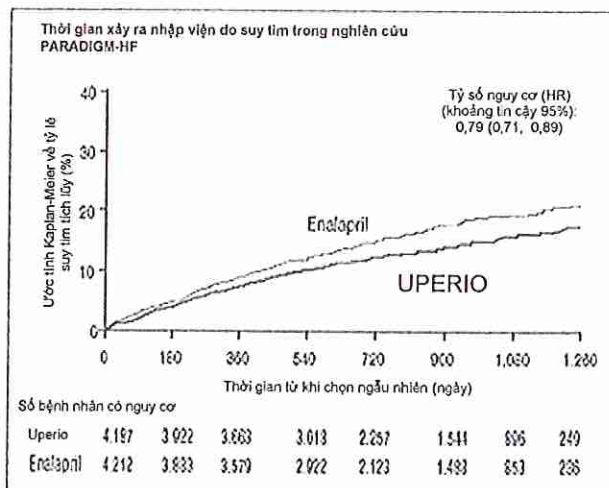
Hình A



Hình B

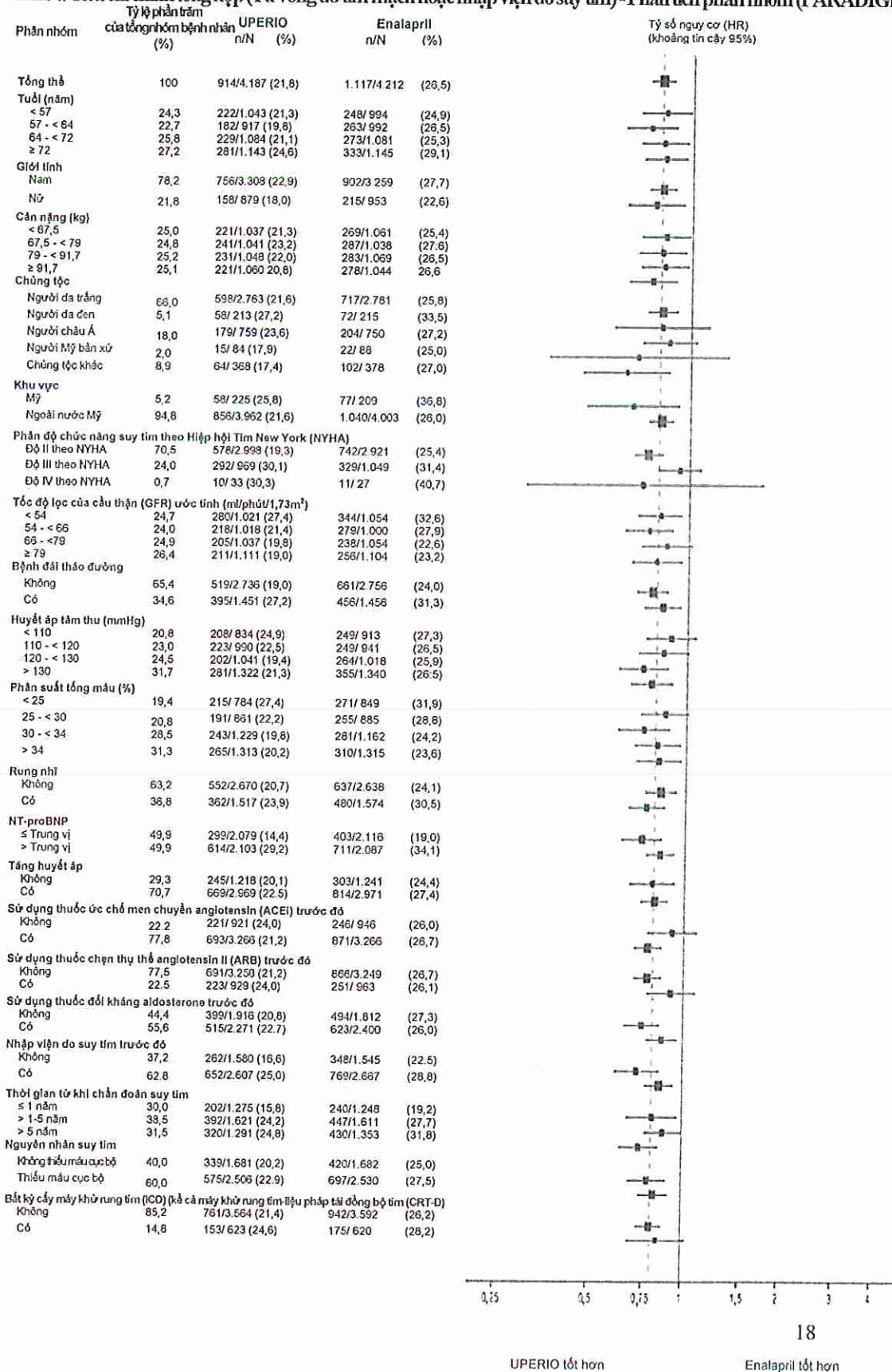


Hình C



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 chặn 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 chặn 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 chặn 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) Giá trị p 0,06
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)

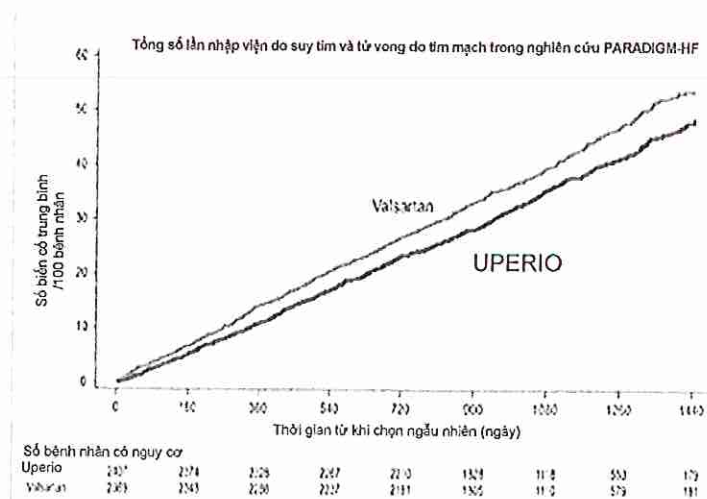
Chữ viết tắt: RR = tỷ số tỷ lệ (rate ratio), HR = tỷ số nguy cơ.

^a Tỷ lệ biến cố/100 bệnh nhân-năm.

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

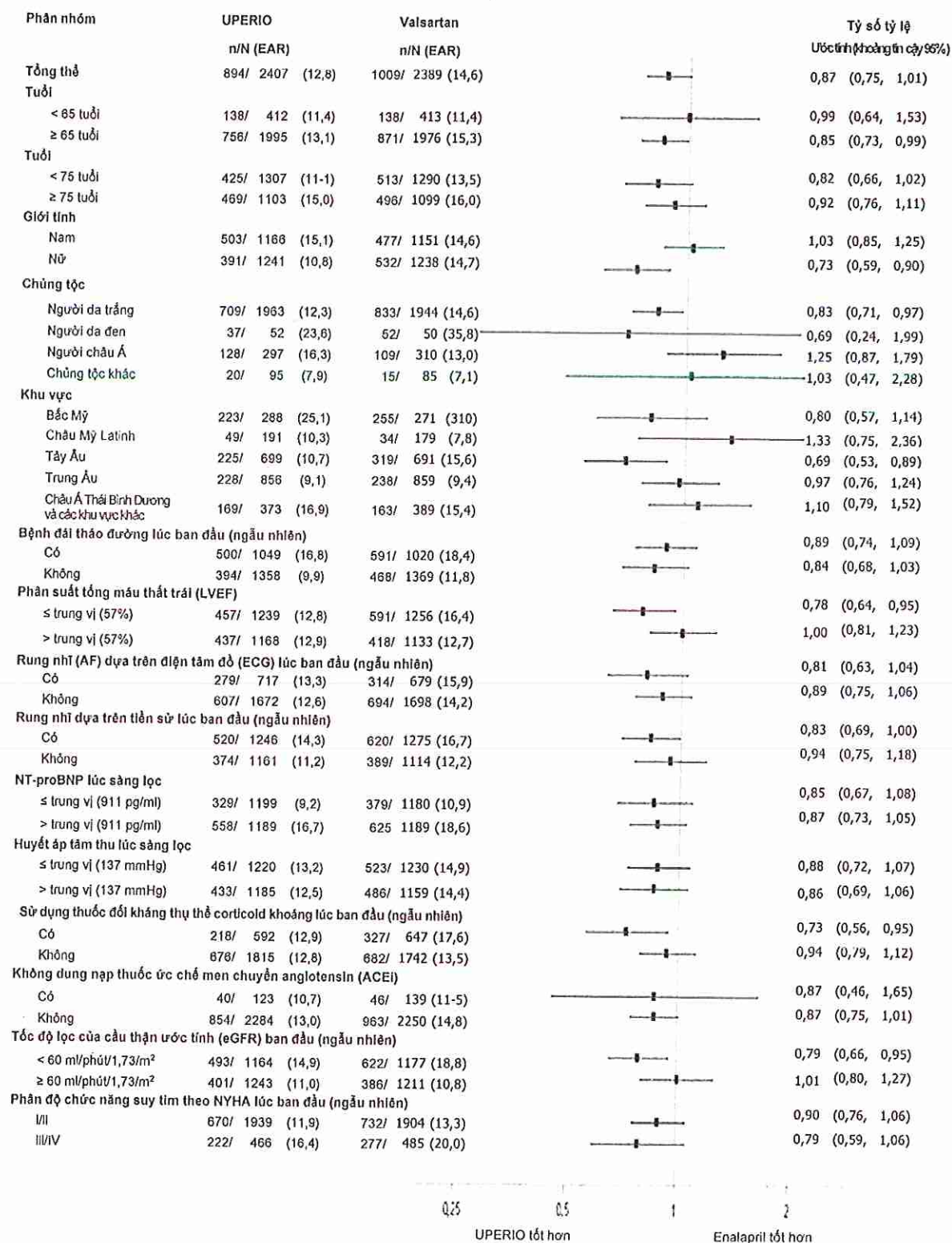
Hình 5 cho thấy số lượng trung bình của các biến cố theo tiêu chí tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch theo thời gian.

Hình 5: Số biến cố trung bình theo thời gian đối với tiêu chí chính tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch



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).

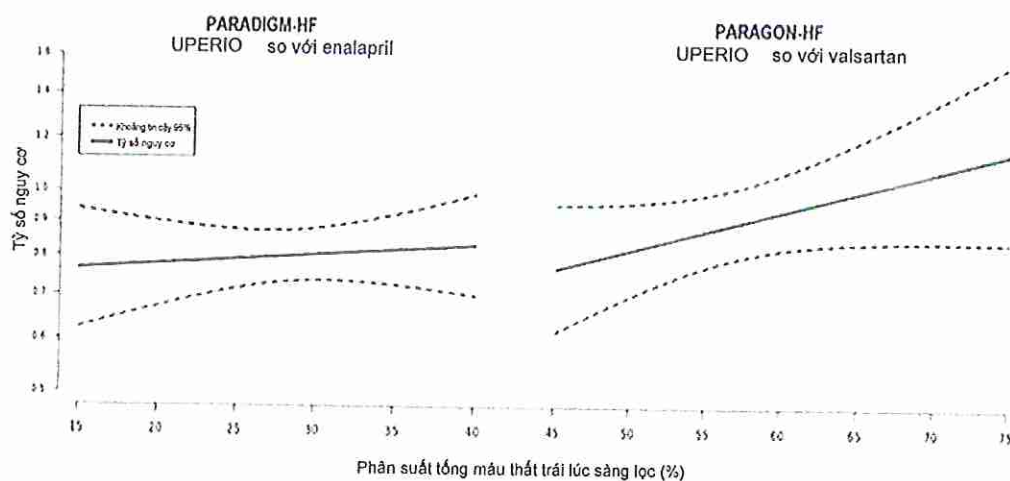
Hình 6: Tiêu chí chính tổng hợp về tổng số lần nhập viện do suy tim và tử vong do tim mạch – Phân tích phân nhóm (PARAGON-HF)



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 tổng 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 tổng 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 tổng máu 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/m^2 .

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 khỉ 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 khỉ 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.



VIỆT NAM
DƯỢC
CÔNG
TY

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



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số 18812 / QLD-ĐK
V/v cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng

Hà Nội, ngày 06 tháng 11 năm 2019



Kính gửi: Novartis Pharma Services AG

Địa chỉ: Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Tiếp theo công văn số 22709/QLD-ĐK ngày 12/12/2018 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 02.5.2019 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận 364/BSTĐNN) về việc cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 32/2018/TT-BYT ngày 12/11/2018 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc; Thông tư số 01/2018/TT-BYT ngày 18/01/2018 của Bộ Y tế quy định ghi nhãn thuốc, nguyên liệu làm thuốc và tờ hướng dẫn sử dụng;

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được cập nhật tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Uperio 100mg, số đăng ký: VN3-48-18; thuốc Uperio 200mg, số đăng ký: VN3-49-18 và thuốc Uperio 50mg, số đăng ký: VN3-50-18, cụ thể:

Bảng so sánh thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu các thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- CT. Vũ Tuấn Cường (để b/c);
- Lưu: VT, ĐKT (AH).

KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Thành Lâm



Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (chủ tịch) MINH GPL Aug2015/VN-Jun 2017) UperioTM 50mg UperioTM 100mg UperioTM 200mg Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Đề xa tâm tay trẻ em. Thuốc bán theo đơn. TR/35 ngày 06 tháng 11 năm 2019 (chào công văn 18812/QĐ-D-DH)			Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1) RxUperioTM 50mg RxUperioTM 100mg RxUperioTM 200mg Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Đề xa tâm tay trẻ em. Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Đề xa tâm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc. Thuốc bán theo đơn.		Lý do thay đổi Bổ sung ký hiệu Rx ở góc trên bên trái tên thuốc và cập nhật lại các câu khuyến cáo theo quy định tại thông tư ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT
MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN Dạng bào chế Viên nén bao phim. 50 mg: viên bao phim màu tím nhạt lõi 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 lõi với các cạnh vát, khắc chìm chữ "NVR" trên một mặt và "L1" trên mặt còn lại.			MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN Dạng bào chế Viên nén bao phim 50 mg: viên bao phim màu tím nhạt lõi 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 lõi với các cạnh vát, khắc chìm chữ "NVR" trên một mặt và "L1" trên mặt còn lại.		Chuyển xuống dưới mục THÀNH PHẦN, do cập nhật cách trình bày theo thông tư ghi nhãn



Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cấp nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
200 mg: viên bao phim màu hồng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khác 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. ...	200 mg: viên bao phim màu hồng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khác chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L11” trên mặt còn lại. <u>Thành phần Hoạt chất</u> <u>Áp dụng tên sacubitril/valsartan hoặc tên hoạt chất tại nước sở tại:</u> 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 LBQ657) và valsartan. ...	thuốc 01/2018/TT-BYT Chuyển sang cách ghi khác của dạng muối
Tá được Cellulose vi tinh thể, cellulose được thay thế hydroxypropyl mức thấp, crospovidon, magnesium stearat (nguồn gốc thực vật), talc và silicon dioxide dạng keo. Tá được màng bao phim: Hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, sắt oxyd đỏ (E 172) Viên 50 và 200 mg: sắt oxyd đen (E 172). Viên 100mg: sắt oxyd vàng (E 172).	<u>Thành phần tá được</u> Cellulose vi tinh thể, cellulose được thay thế hydroxypropyl mức thấp, crospovidon, magnesium stearate (nguồn gốc thực vật), talc và silicon dioxide dạng keo. Tá được màng bao phim: Hypromellose, titanium dioxide (E 171), Macrogol 4000, talc, sắt oxyd sắt đỏ (E 172) Viên 50 và 200 mg: sắt oxyd sắt đen (E 172). Viên 100mg: sắt oxyd sắt vàng (E 172).	Sửa lại cách ghi tên tá được
	<u>DANG BẢO CHẾ</u> <u>Viên nén bao phim.</u> <u>50 mg: viên bao phim màu tím nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát, khác chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L1” trên mặt còn lại.</u>	Chuyển từ trên xuống, do cấp nhật cách trình bày theo thông tư ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
	<u>100 mg: viên bao phim màu vàng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát khác chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L1” trên mặt còn lại.</u> <u>200 mg: viên bao phim màu hồng nhạt hai mặt lõm với các cạnh vát khác chìm chữ “NVR” trên một mặt và “L11” trên mặt còn lại.</u>	
CHỈ ĐỊNH Uperio được chỉ định điều trị suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu. Uperio đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim so với enalapril. Uperio cũng cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với enalapril.	CHỈ ĐỊNH Uperio được chỉ định điều trị suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu. Uperio đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim so với enalapril. Uperio cũng cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với enalapril. Uperio thường được dùng kết hợp với các thuốc điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc ức chế thụ thể (ARB).	Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017
LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG Liều mục tiêu của Uperio là 200 mg, hai lần/ngày. Liều khởi đầu được khuyến cáo của Uperio là 100 mg, hai lần/ngày. Liều khởi đầu 50 mg dùng hai lần/ngày được khuyến cáo cho bệnh nhân đang không sử dụng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) và được cân nhắc trước đây đã dùng các thuốc này ở liều thấp (xem mục CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Nên tăng gấp đôi liều của Uperio sau mỗi 2-4 tuần đến liều mục tiêu 200 mg dùng 2 lần/ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.	LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG Liều mục tiêu của Uperio là 200 mg, hai lần/ngày. <u>Liều lượng</u> Liều khởi đầu được khuyến cáo của Uperio là 100 mg, hai lần/ngày. Liều khởi đầu 50 mg dùng hai lần/ngày, trừ các tình huống được khuyến cáo cho bệnh nhân đang không sử dụng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) và được cân nhắc trước đây đã dùng các thuốc này ở liều thấp (xem mục CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Nên tăng gấp đôi liều của Uperio sau mỗi 2-4 tuần đến liều mục tiêu 200 mg dùng 2 lần/ngày tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân- (xem phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG).	Sửa lại mục Liều dùng và cách dùng phù hợp với tờ hướng dẫn sử dụng EMA SmPC đã được phê duyệt tại Châu Âu.

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
Do nguy cơ phù mạch tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển, không nên bắt đầu dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Không nên dùng đồng thời Uperio với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II do tác dụng chẹn thụ thể angiotensin II của Uperio (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời, chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng Uperio. Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc có huyết áp tâm thu < 100 mmHg (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 50 mg, hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân có huyết áp tâm thu $\geq 100-110$ mmHg.	Do nguy cơ phù mạch tăng lên khi dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển, không nên bắt đầu dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Không nên dùng đồng thời Uperio với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II do tác dụng chẹn thụ thể angiotensin II của Uperio (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời, chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng Uperio (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Uperio được dùng cùng với các liều pháp điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) (xem phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Nên dùng liều khởi đầu 50 mg, hai lần mỗi ngày và điều chỉnh liều chậm (tăng gấp đôi sau mỗi 3-4 tuần) trên những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng các thuốc này với liều thấp (xem mục "Nghiên cứu TITRATION" trong phần NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG). Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc có huyết áp tâm thu < 100 mmHg (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 50 mg, hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân có huyết áp tâm thu $\geq 100-110$ mmHg. Không nên dùng Uperio cùng với thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc ức chế thụ thể (ARB). Do tiềm ẩn nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển, không bắt đầu sử dụng	

Những đối tượng đặc biệt Nhóm bệnh nhân cao tuổi Liều dùng nên phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.	<u>Uperio trong vòng ít nhất 36 giờ sau khi ngừng liều pháp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRONG VÀ TƯƠNG TÁC. TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC).</u> <u>Valsartan chứa trong Uperio có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các công thức thuốc viên nên khác trên thị trường (xem phần ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).</u> <u>Nếu quên một liều, bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định.</u>	
Suy thận 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 LÝ 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 thận 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 LÝ 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	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	

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cấp nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 VI.1)	Lý do thay đổi
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).	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). <i>Nhóm bệnh nhân trẻ em</i> 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 <u>Cách dùng</u> Dùng đường uống. Có thể dùng Uperio cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). <u>Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước.</u> <u>Hướng dẫn sử dụng sử dụng, xử lý và hủy bỏ</u> <u>Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.</u>	Cập nhật cách trình bày theo thông tư ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
CHÔNG CHỈ ĐỊNH - Quả mẫn với hoạt chất, sacubitril, valsartan hoặc bất cứ thành phần tá được 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).	CHÔNG CHỈ ĐỊNH - Quả mẫn với <u>các</u> hoạt chất, sacubitril, valsartan hoặc bất cứ thành phần tá được nào <u>được</u> liệt kê trong mục Thành phần tá được. - Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỬA 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- (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). - Phù mạch di truyền hoặc vô căn (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). - Sử dụng đồng thời với các thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc ở bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1.73 m²) (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỬA THUỐC). - 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).	Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017 và EU SmPC

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT_CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
	Phụ nữ có thai (xem mục PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, MANG-THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).	
CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG <i>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.</i> <i>Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.</i> Phong tỏa kép hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) - Không dùng đồng thời Uperio với thuốc ức chế men chuyển do nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế men chuyển. Nếu ngừng dùng Uperio, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển không nên bắt đầu trong vòng 36 giờ sau liều cuối của Uperio (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). - Thận trọng khi dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). Không được dùng đồng thời Uperio với aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). - Không dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin do tác dụng chen lấn thụ thể angiotensin II của Uperio	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. Phong tỏa kép hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) - Không dùng đồng thời Uperio với thuốc ức chế men chuyển do nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu dùng Uperio trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế men chuyển. Nếu ngừng dùng Uperio, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển không nên bắt đầu trong vòng 36 giờ sau liều cuối của Uperio (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH, mục LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG, và mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC). - Thận trọng khi dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH và mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC). Không được dùng đồng thời Uperio với aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). - Không dùng đồng thời Uperio với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin do tác dụng chen lấn thụ thể angiotensin II của Uperio	Chuyển các câu cảnh báo lên trên đầu tờ HDSD Cập nhật cách trình bày theo thông tư ghi nhãn thuốc 01/2018/TT-BYT

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
(xem mục LIÊU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và mục TƯƠNG TÁC THUỐC). - Hạ huyết áp - Suy giảm chức năng thận ... - Chức năng thận xấu đi 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 ... 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). ...	(xem mục LIÊU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG và mục TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC). - Hạ huyết áp ... - Suy giảm chức năng thận ... - Chức năng thận xấu đi 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, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC). Nên xem xét giảm liều ở những bệnh nhân phát sinh giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng. Tăng kali máu ... 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. <u>hoặc bệnh nhân phù mạch di truyền.</u> (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). ...	Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG_IT_CDS Jul 2017/VN Dec 2018_V1.1)	Lý do thay đổi
PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC	PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC	Chuyển mục Phản ứng bất lợi của thuốc xuống dưới mục Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc
<u>Tóm tắt hồ sơ về an toàn</u>	<u>Tóm tắt hồ sơ về an toàn</u>	
...	...	
<i>Suy thận</i>	<i>Suy thận</i>	
Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, suy thận đã được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân điều trị bằng Uperio và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.	Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, suy thận đã được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân điều trị bằng Uperio và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.	
<i>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</i>	<i>Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.</i>	Chuyển lên trên đầu của tờ HDSD
TƯƠNG TÁC THUỐC	TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC	
...	...	
Tương tác đã được ghi nhận cần cân nhắc khi phối hợp Các Statin: Các dữ liệu <i>in vitro</i> cho thấy sacubitril ức chế các hệ vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, Uperio có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với Uperio làm tăng gấp đôi nồng độ C _{max} của atorvastatin và các chất chuyển hóa của thuốc và làm tăng đến 1,3 lần diện tích dưới đường cong AUC. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời Uperio với các statin.	Tương tác đã được ghi nhận cần cân nhắc khi phối hợp Các Statin: Các dữ liệu <i>in vitro</i> cho thấy sacubitril ức chế các hệ vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, Uperio có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với Uperio làm tăng gấp đôi nồng độ C _{max} của atorvastatin và các chất chuyển hóa của thuốc và làm tăng đến 1,3 lần diện tích dưới đường cong AUC. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời Uperio với các statin.	Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (PPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
Úc chế PDES bao gồm sildenafil: ... 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.	Thân trọng khi dùng đồng thời Uperio với các statin. Không có tương tác lâm sàng giữa thuốc-thuốc được quan sát thấy khi dùng chung simvastatin và Uperio. Úc chế PDES bao gồm sildenafil: ... 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. Furosemide Sử dụng đồng thời Uperio và furosemide không ảnh hưởng đến được động học của Uperio nhưng làm giảm C_{max} và AUC của furosemide lần lượt là 50% và 28%. Mặc dù không có sự thay đổi liên quan đến lượng nước tiểu, sự bài tiết natri qua nước tiểu đã giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng đồng thời. Liệu trung bình hàng ngày của furosemide không thay đổi so với ban đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân điều trị bằng Uperio. Nitrate như nitroglycerine Không có tương tác thuốc - thuốc giữa Uperio và nitroglycerine tiêm tĩnh mạch liên quan đến việc giảm huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerine và Uperio có liên quan đến sự khác biệt điều trị 5 bpm của nhịp tim so với liều pháp chỉ dùng nitroglycerine. Có thể xảy ra một tác động tương tự lên nhịp tim khi Uperio được dùng cùng với nitrate ngâm dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nói chung không cần điều chỉnh liều.	Bổ sung theo yêu cầu của Cục quản lý Dược theo công văn số 22709/QLD-ĐK

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
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 MPR2 (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.	Các chất vận chuyển OATP và MRP2: Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657sacubitrilat) 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 MPR2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ LBQ657sacubitrilat hoặc valsartan tương ứng trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với các thuốc này.	Bổ sung theo yêu cầu của Cục quản lý Dược theo công văn số 22709/QLD-ĐK
Tương tác không có ý nghĩa ...	<u>Metformin</u> Sử dụng đồng thời Uperio với metformin đã giảm C_{max} và AUC của metformin lên đến 23%. Chưa biết rõ sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này. Do đó, khi bắt đầu điều trị bằng Uperio ở bệnh nhân dùng metformin, cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Tương tác không có ý nghĩa ...	
Các tương tác qua trung gian CYP 450: Các nghiên cứu chuyển hóa <i>in vitro</i> 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.	Các tương tác qua trung gian CYP 450: Các nghiên cứu chuyển hóa <i>in vitro</i> 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. Tính tương kỵ Không áp dụng.	Trình bày theo quy định của thông tư nhân 01/2018/TT-BYT
PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN	PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN	Trình bày theo quy định của

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 VI.1)	Lý do thay đổi
...	...	thông tư nhân 01/2018/TT-BYT
ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC	ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC	Trình bày theo quy định của thông tư nhân 01/2018/TT-BYT
...	<u>PHẢN ỨNG BẤT LỢI</u> <u>Tóm tắt hồ sơ về an toàn</u> ... <u>Symptom</u> Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, suy thân đã được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân điều trị bằng Uperio và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.	Chuyển từ trên xuống.
QUÁ LIỆU	<u>QUÁ LIỆU VÀ CÁCH XỬ TRÍ</u>	Sửa lại theo thông tư nhân 01/2018/TT-BYT
ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC	ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC	...
Cơ chế tác dụng (MOA)	...	...
Uperio ức chế theo cơ chế tác dụng mới của chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin (ARNI) bằng cách ức chế đồng thời neprilysin	...	...

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT_CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
(endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657- là chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc sacubitril và bằng cách ức chế thụ thể angiotensin II typ 1 (AT1) của valsartan. Hiệu quả bổ trợ trên tim mạch và tác dụng trên thân của Uperio trên bệnh nhân suy tim là do LBQ657 làm tăng nồng độ các peptid bị neprilysin như natriuretic peptides (NP) và tác dụng ức chế đồng thời tác dụng bất lợi của angiotensin II bởi valsartan. ... Tác dụng được lực học (PD) ... Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện chưa được biết rõ (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG). Được động học (PK) Hấp thu Sau khi dùng liều Uperio hai lần/ngày, nồng độ của sacubitril, đó được chuyển hóa thành LBQ657, và valsartan. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết 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	Cơ chế tác dụng (MOA) Uperio ức chế theo cơ chế tác dụng mới của chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin (ARNI) bằng cách ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657-sacubitrilat - là chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc sacubitril và bằng cách ức chế thụ thể angiotensin II typ 1 (AT1) của valsartan. Hiệu quả bổ trợ trên tim mạch và tác dụng trên thân của Uperio trên bệnh nhân suy tim là do LBQ657-sacubitrilat làm tăng nồng độ các peptid bị phân hủy bởi neprilysin như natriuretic peptides (NP) và tác dụng ức chế đồng thời tác dụng bất lợi của angiotensin II bởi valsartan. ... Tác dụng được lực học (PD) ... Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện chưa được biết rõ (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG). Được động học (PK) ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC Hấp thu Sau khi dùng đường uống, Uperio giải phóng sacubitril, chất này sau đó được chuyển hóa thành LBQ657-sacubitrilat, và valsartan. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết 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%. Valsartan trong Uperio có tính sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các dạng bào chế viên nên đang lưu hành trên thị trường khác.	Viết lại dạng muối Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
nồng độ của valsartan trong tuần hoàn khi dùng Uperio cùng với thức ăn, việc giám này không kèm theo việc giám tác dụng điều trị trên lâm sàng. Do đó, Uperio có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.	Sau khi dùng liều Uperio hai lần/ngày, nồng độ của sacubitril, LBQ657sacubitrilat 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 LBQ657sacubitrilat 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, LBQ657sacubitrilat 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 giám này không kèm theo việc giám tác dụng điều trị trên lâm sàng. Do đó, Uperio có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.	Viết lại dạng muối
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.	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, LBQ657sacubitrilat 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.	
Chuyển hóa sinh học/Chuyển hóa Sacubitril dễ chuyển thành LBQ657 bởi các men esterase; LBQ657 sau đó không được tiếp tục chuyển hóa với mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa ở mức độ tối thiểu, chỉ khoảng 20% liều được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa được xác định ở nồng độ thấp trong huyết tương (<10%). Do sacubitril và valsartan ít chuyển hóa qua trung gian CYP450, sử dụng đồng thời thuốc này với các loại thuốc tác động trên hệ CYP450 không gây ảnh hưởng đến động học của thuốc.	Chuyển hóa sinh học/Chuyển hóa Sacubitril dễ chuyển thành LBQ657sacubitrilat bởi các men esterase; LBQ657sacubitrilat sau đó không được tiếp tục chuyển hóa với mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa ở mức độ tối thiểu, chỉ khoảng 20% liều được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa được xác định ở nồng độ thấp trong huyết tương (<10%). Do sacubitril và valsartan ít chuyển hóa qua trung gian CYP450, sử dụng đồng thời thuốc này với các loại thuốc tác động trên hệ CYP450 không gây ảnh hưởng đến động học của thuốc.	Viết lại dạng muối
Thải trừ Sau khi dùng đường uống, 52%-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua nước tiểu; 37%-48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó thải trừ qua phân.		

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
Sacubitril, LBQ657 và valsartan được thái trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) tương ứng khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ. Tuyến tính/Không tuyến tính Được động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan tuyến tính trong khoảng liều thử nghiệm (50 - 400 mg Uperio). Quần thể đặc biệt Bệnh nhân cao tuổi Nồng độ LBQ657 và valsartan tăng ở các đối tượng trên 65 tuổi theo thứ tự là 42% và 30% so với các đối tượng trẻ hơn. Suy giảm chức năng thận Một sự tương quan đã được quan sát thấy giữa chức năng thận và nồng độ LBQ657 toàn thân ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Nồng độ LBQ657 ở những bệnh nhân suy thận trung bình (30 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²) và suy thận nặng (15 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) cao hơn gấp 1,4 lần và 2,2 lần so với những bệnh nhân suy thận nhẹ (60 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 90 ml/phút/1,73 m²) - nhóm bệnh nhân lớn nhất tham gia vào nghiên cứu PARADIGM-HF. Nồng độ valsartan tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng so với những bệnh nhân suy thận nhẹ. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở những bệnh nhân đang được thăm phân. Tuy nhiên, LBQ657 và valsartan gắn kết	Thái trừ Sau khi dùng đường uống, 52%-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657sacubitrilat) và khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được thái trừ qua nước tiểu; 37%-48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657sacubitrilat) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó thái trừ qua phân. Sacubitril, LBQ657sacubitrilat và valsartan được thái trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) tương ứng khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ. Tuyến tính/Không tuyến tính Được động học của sacubitril, LBQ657sacubitrilat và valsartan tuyến tính trong khoảng liều thử nghiệm (50 - 400 mg Uperio). Quần thể đặc biệt Bệnh nhân cao tuổi Nồng độ LBQ657sacubitrilat và valsartan tăng ở các đối tượng trên 65 tuổi theo thứ tự là 42% và 30% so với các đối tượng trẻ hơn. Suy giảm chức năng thận Một sự tương quan đã được quan sát thấy giữa chức năng thận và nồng độ LBQ657sacubitrilat toàn thân ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Nồng độ LBQ657sacubitrilat ở những bệnh nhân suy thận trung bình (30 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²) và suy thận nặng (15 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) cao hơn gấp 1,4 lần và 2,2 lần so với những bệnh nhân suy thận nhẹ (60 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 90 ml/phút/1,73 m²) - nhóm bệnh nhân	

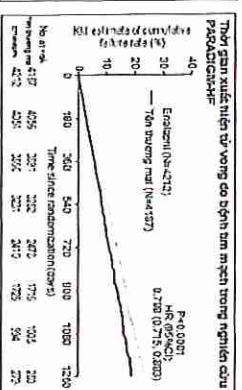
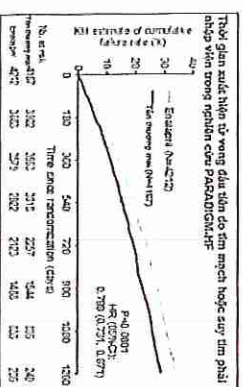
Từ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Từ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
cão với protein huyết tương và do đó không được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm phân.	lớn nhất tham gia vào nghiên cứu PARADIGM-HF. Nồng độ valsartan tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng so với những bệnh nhân suy thận nhẹ. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở những bệnh nhân đang được thẩm phân. Tuy nhiên, LBQ657sacubitril và valsartan gắn kết cao với protein huyết tương và do đó không được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm phân.	
Suy giảm chức năng gan Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ sacubitril tăng theo thứ tự gấp 1,5 lần và 3,4 lần, LBQ657 tăng gấp 1,5 lần và 1,9 lần, và valsartan tăng gấp 1,2 lần và 2,1 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ LBQ657 tự do tăng theo thứ tự gấp 1,47 lần và 3,08 lần, và nồng độ valsartan tự do tăng theo thứ tự là 1,09 lần và 2,20 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Uperio chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ở mật (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRÔNG).	Suy giảm chức năng gan Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ sacubitril tăng theo thứ tự gấp 1,5 lần và 3,4 lần, LBQ657sacubitril tăng gấp 1,5 lần và 1,9 lần, và valsartan tăng gấp 1,2 lần và 2,1 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ LBQ657sacubitril tự do tăng theo thứ tự gấp 1,47 lần và 3,08 lần, và nồng độ valsartan tự do tăng theo thứ tự là 1,09 lần và 2,20 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Uperio chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ở mật (xem phần CHÔNG CHỈ ĐỊNH và CẢNH BÁO VÀ THẬN TRÔNG).	
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).	Bệnh nhi (dưới 18 tuổi) Uperio không nghiên cứu trên bệnh nhi. Nhóm chủng tộc Được động học của Uperio (sacubitril, LBQ657sacubitril 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.		

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT_CDS Jul 2017/VN Dec 2018_V1.1)	Lý do thay đổi
	<i>Ảnh hưởng của giới tính</i> Được động học của Uperio (sacubitril, LBQ657sacubitrilat và valsartan) không có sự khác biệt trên phụ nữ và nam giới.	
CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG ... Hình 1 Đường cong Kaplan-Meier cho tiêu chí gộp đánh giá chính và tử vong do bệnh tim mạch	CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG ... Hình 1 Đường cong Kaplan-Meier cho tiêu chí gộp đánh giá chính và tử vong do bệnh tim mạch	Sửa lại chú thích trong hình cho rõ hơn

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt
(IPL Aug2015/VN Jun 2017)

Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật
(Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)

Lý do thay đổi



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 ($p=0,0488$).

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 ($p=0,0488$).

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ... Khả năng sinh sản và phát triển Uperio không cho thấy bất cứ ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản trên chuột cống với liều lên đến 150 mg/kg/ngày ($\leq 1,0$ lần và $\leq 0,18$ lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người tương ứng dựa trên AUC của valsartan và LBQ657). Điều trị bằng Uperio trong giai đoạn hình thành các cơ quan dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong của thai nhi trên chuột cống ở mức liều ≥ 100 mg/kg/ngày [$\leq 0,72$ lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người dựa trên AUC] và trên thỏ ở mức liều ≥ 10 mg/kg/ngày [2 lần và 0.03 lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người tương ứng dựa trên AUC của valsartan và LBQ657]. ...	DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ... Khả năng sinh sản và phát triển Uperio không cho thấy bất cứ ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản trên chuột cống với liều lên đến 150 mg/kg/ngày ($\leq 1,0$ lần và $\leq 0,18$ lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người tương ứng dựa trên AUC của valsartan và LBQ657). Điều trị bằng Uperio trong giai đoạn hình thành các cơ quan dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong của thai nhi trên chuột cống ở mức liều ≥ 100 mg/kg/ngày [$\leq 0,72$ lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người dựa trên AUC] và trên thỏ ở mức liều ≥ 10 mg/kg/ngày [2 lần và 0.03 lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người tương ứng dựa trên AUC của valsartan và LBQ657]. ...
Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng khác Ảnh hưởng của Uperio trên nồng độ amyloid-β trong dịch não tủy và mô não được đánh giá trên khi đuôi dài (2-4 tuổi) dùng Uperio (50 mg/kg/ngày) trong 2 tuần. Trong nghiên cứu này, Uperio có tác dụng được lực trên độ thanh thải Aβ trong dịch não tủy, tăng nồng độ Aβ 1-40, 1-42 và 1-38 trong dịch não tủy, tuy nhiên không tương ứng với mức tăng nồng độ Aβ trong não. Không ghi nhận được sự tăng Aβ 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy trong một nghiên cứu kéo dài 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Hơn nữa, trong nghiên cứu độc tính trên khi đuôi dài dùng Uperio ở mức liều 300 mg/kg/ngày trong 39 tuần, không ghi nhận sự tích lũy amyloid-β trong não. TUONG-KY  Không áp dụng	Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng khác Ảnh hưởng của Uperio trên nồng độ amyloid-β trong dịch não tủy và mô não được đánh giá trên khi đuôi dài (2-4 tuổi) dùng Uperio (50 mg/kg/ngày) trong 2 tuần. Trong nghiên cứu này, Uperio có tác dụng được lực trên độ thanh thải Aβ trong dịch não tủy, tăng nồng độ Aβ 1-40, 1-42 và 1-38 trong dịch não tủy, tuy nhiên không tương ứng với mức tăng nồng độ Aβ trong não. Không ghi nhận được sự tăng Aβ 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy trong một nghiên cứu kéo dài 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Hơn nữa, trong nghiên cứu độc tính trên khi đuôi dài dùng Uperio ở mức liều 300 mg/kg/ngày trong 39 tuần, không ghi nhận sự tích lũy amyloid-β trong não.

Viết lại dạng muối

Cập nhật theo dữ liệu nguồn của công ty phiên bản CDS Jul 2017

Chuyển nội dung Tính tương kỵ lên

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)		Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)		Lý do thay đổi
				mục Tương tác thuốc
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.		ĐIỀU KIỆN 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.		Chuyển nội dung cảnh báo lên đầu tờ HDSD
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI ...		QUY CÁCH ĐÓNG GÓI ...		
HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC Không áp dụng.		HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC Không áp dụng.		Chuyển lên mục Liều dùng và cách dùng
		TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG TCCS. 		Bổ sung theo quy định tại thông tư 01/2018/TT-BYT

Tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt (IPL Aug2015/VN Jun 2017)	Tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật (Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1)	Lý do thay đổi
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.	<u>CƠ SỞ SẢN XUẤT</u> Cơ sở sản xuất: Nhà sản xuất: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd. 10 Tuas Bay Lane, 637461 Singapore, Singapore. NhàCơ sở đóng gói và chịu trách nhiệm xuất xưởng lô: Novartis Farma SpA. Via Provinciale Schito 131 80058 Torre Annunziata (NA), Ý.	Trình bày lại theo quy định tại thông tư 01/2018/TT-BYT
Phiên bản: IPL Aug2015/VN Jun 2017 TM = trademark	Phiên bản: IPL Aug2015/VN Jun 2017 TM = trademark <u>PHIÊN BẢN</u> Uperio SG IT CDS Jul 2017/VN Dec 2018 V1.1	Cập nhật phiên bản tờ HDSD

Chú giải:

~~Phân chữ đỏ gạch ngang:~~ phân trong tờ hướng dẫn sử dụng được duyệt bị bỏ đi để cập nhật theo tờ hướng dẫn sử dụng mới.

~~Phân chữ xanh gạch chân:~~ phân thêm vào trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.

~~Phân chữ xanh lá:~~ phân nội dung được chuyển vị trí trong tờ hướng dẫn sử dụng cập nhật.



Date: 10/04/2024

Confirmation letter

We hereby confirm the attached Vietnamese PI is the final full PI approved by DAV or self-updated as DAV request for your further use. The English PI, corresponding to the approved Vietnamese PI, is controlled and attached by RA in this file for your reference only.

Product	Uperio 50mg, Uperio 100mg, Uperio 200mg
Strength, dosage form	Film-coated tablet
Manufacturing site	Bulk manufacturer: Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd., Singapore Packager and batch releaser: Novartis Farma SpA, Italy
Registration number	VN3-50-18, VN3-48-18 and VN3-49-18
Version	Uperio_SG_IT_US PI Feb2021_V2
Date of DAV approval / DAV request (for self-update)	28-Mar-2024
Note	NA

RA

Sinh
Nguyen
Thi

Digitally signed by
Sinh Nguyen Thi
Date: 2024.04.10
17:42:59 +07'00'

QA

Ngoc
Nguyen Thi

Digitally signed by Ngoc Nguyen
Thi
DN: dc=com, dc=novartis,
ou=people, ou=TO,
serialNumber=2423588, cn=Ngoc
Nguyen Thi
Reason: I have reviewed this letter
Date: 2024.04.17 17:13:51 +07'00'



NOVARTIS

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
Switzerland

BẢN SAO

**KÍNH GỬI: CƠ QUAN LIÊN QUAN
TO WHOM IT MAY CONCERN**

**THƯ ỦY QUYỀN
LETTER OF AUTHORIZATION**

Novartis Pharma Services AG, một công ty được thành lập theo pháp luật của Thụy Sĩ, có địa chỉ tại Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Thụy Sĩ ("Novartis"), tại đây ủy quyền cho:

Novartis Pharma Services AG, a company incorporated in accordance with the laws of Switzerland, located at Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland ("Novartis"), hereby authorize:

Công ty TNHH Novartis Việt Nam, một công ty được thành lập theo pháp luật của Việt Nam, Giấy Chứng nhận Đăng ký Doanh nghiệp số 0315531029 được cấp lần đầu ngày 27 tháng 2 năm 2019 bởi Sở Kế hoạch và Đầu tư Tp. Hồ Chí Minh, có địa chỉ tại Phòng 1001, Lầu 10, Centec Tower, 72-74 đường Nguyễn Thị Minh Khai, Phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam ("Novartis Việt Nam"), thực hiện các hoạt động sau đây:

Novartis Vietnam Co., Ltd, a company incorporated in accordance with the laws of Vietnam, Enterprise Registration Certificate No. 0315531029 by the Department of Planning and Investment of Ho Chi Minh City, initial issued on 27 Feb 2019, located at Unit 1001, 10th Floor, Centec Tower, 72 - 74 Nguyen Thi Minh Khai Str., Vo Thi Sau Ward, Dist. 3, Ho Chi Minh City, Vietnam ("Novartis Vietnam"), to conduct the following activities:

- (a) đứng tên và nộp hồ sơ đề nghị xác nhận nội dung thông tin, quảng cáo thuốc đối với các sản phẩm do Novartis đăng ký lưu hành tại Việt Nam ("**Sản phẩm**"), tại các cơ quan thẩm quyền tại Việt Nam, bao gồm nhưng không giới hạn bởi Bộ Y tế, Cục Quản lý Dược, Sở Y tế hoặc các cơ quan khác theo quy định của pháp luật Việt Nam;

*to be the applicant on, and submit the application dossiers for certification of the drug information, drug advertising for the products registered by Novartis in Vietnam ("**Products**") at the relevant authorities in Vietnam, including but not limited to the Ministry of Health, Drug Administration of Vietnam, the Department of Health or other relevant authorities as required by the laws of Vietnam;*

- (b) sử dụng các tài liệu thông tin thuốc được cấp cho Novartis và/hoặc văn phòng đại diện của Novartis tại Tp. Hồ Chí Minh cho đến khi được cấp giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc cho Novartis Việt Nam;

to use the drug information materials approved for Novartis and/or the Representative Office of Novartis in Ho Chi Minh City, until new certification of drug information of the Products is issued under name of Novartis Vietnam;



- (c) thực hiện các hoạt động thông tin thuốc liên quan đến các Sản Phẩm phù hợp với các quy định của pháp luật Việt Nam;

to perform drug information for Products in accordance with the laws of Vietnam;

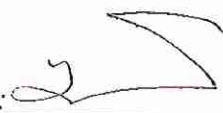
Thư ủy quyền này sẽ có hiệu lực kể từ ngày ký và vẫn còn hiệu lực cho đến hết ngày 31/12/2024 trừ khi bị chấm dứt sớm hơn theo thông báo của Novartis.

This Letter of Authorization shall be effective from the date of signing below and remain fully valid until the end of 31 December 2024 unless earlier terminated in written by Novartis.

Thư Ủy Quyền này và tất cả các vấn đề liên quan, sẽ được điều chỉnh theo pháp luật Việt Nam. Bản Tiếng Anh sẽ được ưu tiên áp dụng

This Letter of Authorization shall, in all respects be subject to, and interpreted in accordance with the laws of Vietnam. Only the English version shall prevail.

Novartis Pharma Services AG

Bởi/ By: 

Tên đầy đủ/ Full name: **Yee Ying Look**
Business Partner
Chức vụ/ Title: **Novartis Pharma Services AG**

Ngày/ Date: **31 JAN 2023**

Bởi/ By: 

Tên đầy đủ/ Full name: **Chantale Matter**
Senior Legal Counsel
Chức vụ/ Title: **Novartis Pharma Services AG**

Ngày/ Date: **31 JAN 2023**



ATTESTATION

I, the undersigned Civil Law Notary of Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith that the signatures attached heretofore are the genuine signatures of **Ms. Yee Ying Lock**, Singaporean citizen, residing in Basel, Switzerland; and of **Ms. Chantale Mattar**, Lebanese citizen, residing in Delémont, Switzerland; both acting for **Novartis Pharma Services AG**, in Basel, Switzerland, both as authorized signatories, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 2nd (second) day of February 2023 (two thousand and twenty-three)



M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 112 /2023



Legalisation

we hereby certify that the signature of Mr/Mrs

Dr. iur. Matthias Staehelin

Notary Public

is genuine.

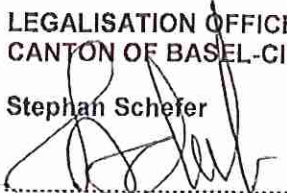
No. 245163

tax: CHF 15.00

Basel, 02.02.2023

LEGALISATION OFFICE OF THE
CANTON OF BASEL-CITY

Stephan Schefer




ĐẠI SỨ QUÁN VIỆT NAM TẠI THUY SỸ
EMBASSY OF VIET NAM IN SWITZERLAND

CHỨNG NHẬN / HỢP PHÁP HOÁ LÃNH SỰ
CONSULAR AUTHENTICATION

1. Quốc gia: Việt Nam
Country

Giấy tờ, tài liệu này
This public document

2. do Ông (Bà): Stephan Schefer ký
has been signed by

3. với chức danh:
acting in the capacity of

4. và con dấu của: Văn phòng Bang Basel - City
bears the seal/stamp of
được chứng nhận / hợp pháp hoá lãnh sự
Certified

5. tại: BERN
at

6. ngày 09/02/2023
the

7. Cơ quan cấp: Embassy of Viet Nam in Switzerland
by

8. Số: 02/39/CNLS/HPHLS
Nº

Ký tên và đóng dấu
Signature and seal/stamp
TL. ĐẠI SỨ
BÍ THƯ THỨ NHẤT

Nguyễn Thị Phương



Chứng thực bản sao đúng với bản chính
Số chứng thực: 016118... Ouvre 3... SCT/BS

Ngày: 26-03-2024



TRỊNH HUỲNH LIÊM KIỆT