

# Хэрэглэх заавар

## Эмийн бэлдмэлийн эмнэлгийн хэрэглээний заавар

**ЮПЕРИО™  
(UPERIO®)**

### **Найрлага:**

- *Үйлчлэгч бодис:*
  - Юперио™24мг/26мг тунтай хальсан бүрхүүлтэй 1 шахмалын агууламж: сакубитрил ба валсартаны гидратжуулсан бүрдэлт натрийн давс 56,551 мг (усгүй хүчлийн хэлбэртэй 50мг-тай тэнцэхүйц).
  - Юперио™49мг/51мг тунтай хальсан бүрхүүлтэй 1 шахмалын агууламж: сакубитрил ба валсартаны гидратжуулсан бүрдэлт натрийн давс 113.103 мг (усгүй хүчлийн хэлбэртэй 100мг-тай тэнцэхүйц).
  - Юперио™97мг/103мг сакубитрил ба валсартаны гидратжуулсан бүрдэлт натрийн давс 226.206 мг (усгүй хүчлийн хэлбэртэй 200мг-тай тэнцэхүйц).
- *Туслах бодис.*
  - Бичил талстат целлюлоз, бага халагдсан гидроксипропилцеллюлоз, кросповидон, магнийн стеарат (ургамлын гаралтай), тальк ба коллоид кремнийн диоксид.
- *Хальсан бүрхүүлийн туслах бодис:*
  - Юперио™24мг/26мг ба Юперио™97мг/103мг-д: гипромеллоз, титаны диоксид (E 171), Макрогол 4000, тальк, төмрийн улаан исэл (E 172), төмрийн хар исэл (E 172).
  - 49мг/51мг-д: гипромеллоз, титаны диоксид (E 171), Макрогол 4000, тальк, төмрийн улаан исэл (E 172), төмрийн шар исэл (E 172).

### **Эмийн хэлбэр:**

Хальсан бүрхүүлтэй шахмал.

### **Эмийн эмчилгээний бүлэг:**

- Ренин-ангиотензиний системд нөлөөлөх эмийн бодис.
- Ангиотензина II-н рецепторын антагонист, бусад хослол. Валсартан ба сакубитрил.
- АТС код C09DX04

### **Эмнэлзүйн онцлогууд:**

#### **Хэрэглэх заалт:**

- Систолын үйл ажиллагаа алдагдсан өвчтөний зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшлын эмчилгээ (NYHA ангилалаар II-IV).
- Юперио™ бэлдмэл нь эналаприлтэй харьцуулбал зүрх-судасны эмгэгийн улмаас нас баралт болон зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай холбоотойгоор эмнэлэгт хэвтэлтийг багасгадаг.
- Мөн түүнчлэн Юперио™ нь эналаприлтэй харьцуулбал бүх шалтгаанаар нас баралтыг багасгадаг байна.
- Юперио™ бэлдмэлийг зүрхний дутагдлын бусад төрлийн эмчилгээтэй хослуулан АХФ саатуулагч эсвэл АР хориглогч бэлдмэлүүдийн оронд хэрэглэдэг.

#### **Хориглох заалт:**

- Идэвхтэй бодис болох сакубитрил, валсартанд буюу аль нэгэн туслах бодист хэт мэдрэгшсэн өвчтөнд хэрэглэхгүй.
- АХФ-г саатуулах эмүүдтэй хамт хэрэглэхгүй. Юперио™ бэлдмэлийг АХФ-г саатуулах эмийг хэрэглэхээ зогсоосноос хойш 36 цагийн дотор хэрэглэхгүй.
- Урьд нь АХФ-г саатуулагч болон АРХ эм хэрэглэсний улмаас судас-мэдрэлийн хаван үүсэж байсан өгүүлэмжтэй өвчтөнд хэрэглэхгүй.

- Удамшлын шалтгаант судас-мэдрэлийн хаван.
- 2-р хэв шинжийн чихрийн шижинтэй өвчтөнд алискирентай хамт хэрэглэхгүй.
- Жирэмсэн үед хэрэглэхгүй.

### **Хэрэглэх арга ба тун:**

- Юперо™ бэлдмэлийг 97мг/103мг-н зорилтот тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэнэ.
- Эхлээд Юперо™ бэлдмэлийг 49мг/51мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэж эхэлдэг. Харин ангиотензин-хувиргагч ферментийг саатуулагч (АХФ) буюу ангиотензин II рецепторыг хориглогч (БРА) эмийг одоо хэрэглэж байгаа өвчтөнд Юперо™ 24мг/26мг тунтай бэлдмэлийг өдөрт 2 удаа хэрэглэж эхлэх бөгөөд мөн урьд нь АХФ-г саатуулагч эмийг бага тунгаар хэрэглэж байсан өвчтөнд энэхүү тунгаар хэрэглэж болно
- Зохимжоос хамааран Юперо™ бэлдмэлийн тунг 2-4 долоо хоног тутамд хоёр дахин нэмэгдүүлэх замаар зорилтот тун болох Юперо™ 97мг/103мг тунд хүргэж өдөрт 2 удаа хэрэглэнэ.
- Юперо™ бэлдмэлийг АХФ-г саатуулагчидтай хамт хэрэглэвэл судас-мэдрэлийн хаван үүсэх эрсдэлтэй тул Юперо™ бэлдмэлийг АХФ-г саатуулах эмийг хэрэглэхээ зогсоосноос хойш 36 цагийн дотор хэрэглэхгүй
- Юперо™ бэлдмэлийг АР-г хориглогчидтой хамт хэрэглэдэггүй, учир нь Юперо™ бэлдмэлийн найрлаганд ангиотензин II рецепторыг хориглогч бодис байгаа болно
- Хэрэв өвчтөнд зохимжгүй ямар нэгэн асуудал үүсвэл (шинж тэмдгийн гипотензи, гиперкалиеми, бөөрний үйл ажиллагаа өөрчлөгдөх), Юперо™ бэлдмэлийн дагалдах эмчилгээг зохицуулах буюу тунг түр зуур багасгаж болох юм.

### **Тусгай бүлэг хүмүүст:**

#### **Бөөрний үйл ажиллагааны дутмагшил:**

- Бөөрний үйл ажиллагааны хүнд хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд (рСКФ (түүдгэнцэрийн хурдыг тооцсоноор) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) Юперо™ 24мг/26мг-г өдөрт 2 удаа хэрэглэнэ. Тийм өвчтөнд Юперо™ бэлдмэлийг түүний хэрэглэсэн тухай өгөгдөхүүн хязгаартай тул ихээхэн болгоомжтой хэрэглэх нь зүйтэй
- Бөөрний үйл ажиллагааны хөнгөн хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) буюу дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд (рСКФ 30-60мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) Юперо™ бэлдмэлийн тунг зохицуулах шаардлагагүй.

#### **Элэгний үйл ажиллагааны дутмагшил:**

- **Элэгний үйл ажиллагааны дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд (Чайлд-Пью-ийнхаар В ангилал) Юперо™ 24мг/26мг бэлдмэлийг өдөрт 2 удаа хэрэглэнэ.**
- Элэгний үйл ажиллагааны хөнгөн хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд (Чайлд-Пью-ийнхаар А ангилал) Юперо™ бэлдмэлийн тунг зохицуулах шаардлагагүй.
- Элэгний үйл ажиллагааны хүнд хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд (Чайлд-Пью-ийнхаар С ангилал) судалгаа хийгдээгүй. Тиймээс энэ тохиолдолд Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэхийг зөвлөдөггүй

#### **Хүүхэд ба 18 хүртэлх насны өсвөр үеийнхэнд:**

ЮПЕРИО™ бэлдмэл хүүхэд болон 18-с доош насны өсвөр үеийнхэнд аюулгүй хийгээд үр дүнтэй ээх нь тогтоогдоогүй.

#### **65-с дээш настай өндөр настанд:**

65-с дээш насны өвчтөнд тунг зохицуулах шаардлагагүй.

#### **Хэрэглэх арга:**

- Ууж хэрэглэнэ.

- Юперо™-г хоол хүнснээс хамааралгүйгээр хэрэглэж болно

### Эмнэлзүйн судалгаа

Эмнэлзүйн судалгаануудад хэрэглэгдсэн тун Юперо™ бэлдмэл дэх хоёр бодисын нийт хэмжээнд үндэслэгдсэн, өөрөөр хэлбэл 24/26 мг, 49/51 мг болон 97/103 мг буюу тус бүр 50 мг, 100 мг болон 200 мг.

### Гаж нөлөө:

- Зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнд Юперо™ бэлдмэлийн аюулгүй байдлын үнэлгээг PARADIGM-HF горимоор 3 шатны эмнэлзүйн судалгаагаар үнэлсэн бөгөөд уг судалгаанд Юперо™-г 97мг/103мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэсэн (n=4 203) буюу эналаприлийг 10мг тунгаар хэрэглэсэн (n=4 229) өвчтөнүүдийг өөр хооронд нь харьцуулсан үзсэн байна. Зориудын бус сонголтын бүлгийн өвчтөнд ЮПЕРИО™ бэлдмэлийг 4.3 жилийн туршид хэрэглэсэн ба эмчилгээний хугацаа нь дунджаар 24 сар үргэлжилсэн, нийт 3271 өвчтөн нэг жилээс илүү хугацаанд эмчилгээ хийлгэсэн байна.
- PARADIGM-HF горимын давхар нуувар судалгааны үед НЯ үүссэний улмаас эмчилгээг зогсоосон тохиолдол Юперо™ бүлэгт 450 (10,71%), харин эналаприлийн бүлэгт 516 (12,20%) байсан. Дийлэнх тохиолдолд гипотензи, гиперкалиеми ба бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлтийн улмаас тунг зохицуулах буюу хааяа эмчилгээг зогсоож байжээ.
- Зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай Юперо™ хэрэглэсэн өвчтөнд илэрсэн эмийн сөрөг урвалын ерөнхий давтамж нь эналаприл хэрэглэсэн өвчтөнд илэрсэн сөрөг нөлөөний давтамжтай ойролцоо байжээ. Эмийн сөрөг урвалын шинж чанар нь Юперо™ бэлдмэлийн эм судлалын онцлог ба өвчтөний үндсэн эмгэгтэй тохирч байжээ.
- Эмийн сөрөг урвалын ерөнхий давтамж нь өвчтөний хүйс, нас ба арьсны өнгөнөөс хамааралгүй байжээ.
- Эмийн сөрөг урвал нь эрхтэн-системийн ангиллаар эрэмбэлэгдсэн ба дараа нь давтамжаар, давтамж олонтойгоос нь эхлээд дараах нөхцөлөөр тэмдэглэгдсэн: Маш түгээмэл ( $\geq 1/10$ ); түгээмэл ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); цөөн ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ); ховор ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ); маш ховор ( $< 1/10\ 000$ ) /тусгай тохиолдлыг оролцуулаад/. Давтамжийн бүлэг бүрд сөрөг урвалууд нь тэдгээрийн ач холбогдол хийгээд өсөлтөөрөө эрэмбэлэгдсэн болно.

### Хүснэгт 7-1. PARADIGM-HF горимын судалгаагаар аюулгүй байдлыг үнэлэхэд илэрсэн эмийн сөрөг урвалууд

Эмийн сөрөг урвалууд	Юперо™ 97мг/103мг, 1x2 (%)	ЭНАЛАПРИЛ 10мг, 1x2 (%)	Давтамжын категори
<b>Бодисын солилцоо ба тэжээлийн талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Гиперкалиеми	11,61	14,00	Маш түгээмэл
Гипокалиеми	3,31	2,53	Түгээмэл
<b>Мэдрэлийн системийн талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Толгой эргэх	6,33	4,87	Түгээмэл
Байрлалаас хамааран толгой эргэх	0,57	0,28	Цөөн

Толгой өвдөх	2,45	2,51	Түгээмэл
<b>Сонсгол ба тэнцвэрийн эрхтний талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Толгой эргэх	1,45	1,40	Түгээмэл
<b>Судасны өөрчлөлт</b>			
Гипотензи	17,61	11,97	Маш түгээмэл
Муужрах	2,24	2,70	Түгээмэл
Ортостатик гипотензи	1,52	0,80	Түгээмэл
<b>Цээжний ба голтын эрхтэн, амьсгалын эрхтний талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Ханиалгах	8,78	12,60	Түгээмэл
<b>Ходоод-гэдэсний хямрал</b>			
Суулгах	4,62	4,47	Түгээмэл
Дотор муухайрах	2,09	2,36	Түгээмэл
<b>Арьс, арьсан доорх эдийн талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Судас-мэдрэлийн хаван	0,45	0,24	Цөөн
<b>Бөөр, шээс ялгаруулах замын талаас илрэх өөрчлөлт</b>			
Бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлт	10,14	11,52	Маш түгээмэл
Бөөрний үйл ажиллагааны дутмагшил (бөөрний дутагдал, бөөрний цочмог дутагдал)	4,76	5,30	Түгээмэл
<b>Ерөнхий ба хэрэглэсэн хэсэгт илрэх өөрчлөлт</b>			
Хэт ядрамтгай болох	2,97	3,05	Түгээмэл
Астени	2,09	1,84	Түгээмэл

\* Аюулгүй байдлыг үнэлсэн хүн ам

Ном товхимол болон эмч мэргэжилтнүүд, өвчтөнүүдийн ирүүлсэн гаж нөлөөний талаарх мэдээлэл (давтамж тодорхойгүй). Ном товхимол болон эмч мэргэжилтнүүд, өвчтөнүүдийн ирүүлсэн мэдээллээр маркетингийн дараах Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэх явцад дараах гаж нөлөөллүүд илэрсэн байна. Хэдийгээр уг гаж нөлөөллийн мэдээг тооны хувьд тодорхой бус хүн ам сайн дураар өгдөг хэдий боловч уг гаж нөлөөллүүдийн давтамжийг тодорхой үнэлэх боломжгүй. Ийм учраас тодорхойгүй гэж ангилагддаг. Бэлдмэлийн гаж нөлөөнүүдийг MedDRA дахь эрхтэн тогтолцооны ангиллын дагуу жагсаасан.

Хүснэгт 7-2 Ном товхимол болон эмч мэргэжилтнүүд, өвчтөнүүдийн ирүүлсэн эмийн бэлдмэлийн гаж нөлөөнүүд

<b>Дархлаа тогтолцооны системийн хямрал</b>
Хэт мэдрэгшил (үүнд: тууралт, загатнаа болон анафилакси)

### **Тун хэтрэлт:**

- Өвчтөнд Юперио™ бэлдмэлийн тун хэтэрсэн тухай мэдээлэл хомс. Сайн дурынханд Юперио™ бэлдмэлийг 583мг/617мг ба 437мг/463мг нэг удаагийн тунгаар (14 хоног) хэрэглэн судлахад тэдэнд зохимж сайтай байжээ. Тун хэтэрвэл илэрч болох хамгийн магадлалтай шинж тэмдэг бол гипотензи юм. Энэ тохиолдолд шинж тэмдгийн эмчилгээ хийх хэрэгтэй.
- Тэрээр цусны сийвэнгийн уурагтай ихээхэн холбогддог тул Юперио™ бэлдмэлийг гемодиализаар гадагшлуулах боломж багатай.

### **Жирэмсэн ба хөхүүл үеийн хэрэглээ:**

- *Нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдэд (ба жирэмслэлтээс хамгаалах арга хэмжээ шаардлагатай үед):*
  - Нөхөн үржихүйн үйл ажиллагаа нь хэвийн байгаа эмэгтэйд бэлдмэлийг хэрэглэх хугацаанд болон сүүлийн удаа хэрэглэснээс хойших хэдэн долоо хонгийн туршид Юперио™ бэлдмэл нь жирэмсэн үед сөрөг үр дагавартай болох тухай хийгээд Юперио™ бэлдмэлийн эмчилгээний үед жирэмслэлтээс хамгаалж байх ёстойг ойлгуулан тайлбарлаж байх хэрэгтэй.
- *Жирэмслэлт:*
  - Жирэмсэн үед РААС, Юперио™-н үйлдэлд шууд нөлөө үзүүлэх аль нэг эмийг хэрэглэж болохгүй. Юперио™ бэлдмэл нь ангитензины II рецепторт дамаар хориг үүсгэдэг. Үүний улмаас урагт эрсдэл үүсгэж болохыг үгүйсгэхгүй. Жирэмсэн үед валсартаныг хэрэглэхэд урагийн гажиг үүсгэж байсан тухай мэдээлэл бий (жишээ нь: үр зулбах, ургийн ус багасах болон нярайн бөөрний үйл ажиллагаа өөрчлөгдөх гэх мэт). Юперио™ жирэмсэн болсон тохиолдолд Юперио™-н хэрэглээг аль болох эрт зогсоож эмчид яаралтай мэдэгдэх хэрэгтэй.
- *Хөхүүл үед:*
  - Юперио™ бэлдмэл хөхний сүүгээр ялгардаг эсэх нь тодорхойгүй. Юперио™ бэлдмэлийн найрлагад байгаа сакубитрил ба валсартан нь хархны хөхний сүүгээр ялгардаг («эмнэлзүйн өмнөх аюулгүйн судалгааны өгөгдөхүүн» хэмээх хэсэгт үзнэ үү). Юперио™ бэлдмэл нь хөхөө хөхөж байгаа нярай болон бага насны хүүхдэд сөрөг нөлөө үзүүлэх ноцтой эрсдэлтэй тул түүнийг хөхүүл үед хэрэглэхийг зөвлөдөггүй болно. Хөхүүл эхэд Юперио™ бэлдмэлийг хэрэглэх зайлшгүй шаардлагатай байвал хүүхдээ хөхөөр хооллохоос татгалзах хэрэгтэй.
- *Үр тогтолтод:*
  - Юперио™ бэлдмэл эмэгтэй хүний үр тогтолтод хэрхэн нөлөөлөх тухай судалгаа байхгүй. Эр болон эм харханд Юперио™ бэлдмэлийг хэрэглэхэд үр тогтолтод өөрчлөлт үүсгэсэн тухай тэмдэглэгдээгүй. Юперио™.

### **Тусгай анхааруулга ба урьдчилан сэргийлэх арга хэмжээ:**

- Ренин-ангиотензин-альдостероны системийг (РААС) давхар хориглогч:
  - Юперио™ бэлдмэлийг АХФ-г хориглогчидтой хамт хэрэглэж болохгүй. Учир нь судас-мэдрэлийн хаван үүсэх эрсдэлтэй. АХФ-г саатуулагчдын сүүлчийн тунгаас хойш 36 цагийн

- дотор Юперо™ бэлдмэлийн эмчилгээг эхэлж болохгүй. Юперо™ бэлдмэлийн эмчилгээг зогсоосноос хойш 36 цагийн дотор АХФ-г саатуулагчдын эмчилгээг мөн эхэлж болохгүй.
- Юперо™ бэлдмэлийг алискирен зэрэг ренинийг шууд хориглогч эмүүдтэй хамт хэрэглэх бол ихээхэн болгоомжтой хандах хэрэгтэй.
  - Юперо™ бэлдмэлийг ангиотензиний рецепторийг хориглогч эмүүдтэй хамт хэрэглэж болохгүй. Учир нь уг бэлдмэлийн найрлагад ангиотензин II рецепторыг хориглогч бодис агуулагддаг.
- Артерийн даралт багасах:
    - Юперо™ бэлдмэл хэрэглэсэн өвчтөнүүдэд эмнэлзүйн судалгааны үед цусны даралт багасаж байсан тохиолдлууд бүртгэгдсэн. Хэрэв цусны даралт багасвал шээс хөөх эмүүд болон бусад цусны даралт багасгах эмүүдийн тунг зохицуулах буюу цусны даралт багасгаж болох бусад шалтгаануудыг арилгах хэрэгтэй (гиповолеми гэх мэт). Хэрэв эдгээр арга хэмжээнд цусны даралт багасалт нь засрахгүй байвал Юперо™ бэлдмэлийн тунг багасгах буюу уг бэлдмэлийн хэрэглээг түр зогсоож болох юм. Гэхдээ эмчилгээг бүр мөсөн зогсоох шаардлага бүр мөсөн гардаггүй. Цусны даралт багасах явдал нь ихэнхдээ шээс эмийн эмчилгээ, давс бага хэрэглэх, суулгах болон бөөлжих зэрэг эргэлдэх цусны ерөнхий эзлэхүүн багасгах хүчин зүйлүүдтэй холбоотой үүсдэг. Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэж эхлэхийн өмнө бие махбодын натрийн түвшин болон эргэлдэх цусны эзлэхүүнийг хянан зохицуулсан байх шаардлагатай.
  - Бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлт:
    - Ренин-ангиотензин-альдостероны системд нөлөөлдөг бусад эмүүдийн нэгэн адилаар Юперо™ бэлдмэл нь мөн бөөрний үйл ажиллагааг доройтуулж болох юм. PARADIGM-HF горимын судалгааны үед эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлт бага байсан ба үүнтэй холбоотойгоор Юперо™ бэлдмэлийн хэрэглээг зогсоох явдал (0.65%) эналаприлтэй (1.28%) харьцуулбал цөөн байжээ. Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий бөөрний үйл ажиллагааны дутмагшил илэрвэл Юперо™ бэлдмэлийн тунг багасгах тухай асуудлыг шийдэх хэрэгтэй. Бөөрний үйл ажиллагааны хүнд хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэх бол ихээхэн болгоомжтой хандах нь зүйтэй.
  - Гиперкалиеми:
    - Ренин-ангиотензин-альдостероны системд нөлөөлдөг бусад эмүүдийн нэгэн адилаар Юперо™ бэлдмэл нь гиперкалиеми үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг. PARADIGM-HF горимын судалгааны үед эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гиперкалиеми үүсэх давтамж бага байсан ба харин зарим тохиолдолд Юперо™ бэлдмэлийг зогсоох явдал 0,26% эналаприлийг зогсоох явдал 0,35% тус тус тохиолджээ. Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэж байх хугацаанд цусны калийг ихэсгэх нөлөөтэй эмийн бэлдмэлүүдийг хавсруулан хэрэглэх бол ихээхэн болгоомжтой хандах хэрэгтэй (кали-хадгалагч шээс хөөх эмүүд ба калийн бэлдмэлүүд гэх мэт). Эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий гиперкалиеми үүссэн тохиолдолд кали агуулсан хүнсний хэрэглээ багасгах буюу бусад эмийн тунг багасгах зэрэг арга хэмжээг авах нь зүйтэй. Бөөрний үйл ажиллагааны дутмагшил, чихрийн шижин, гипоальдостеронизм болон калийн агууламж өндөртэй хүнс зэрэг гиперкалиеми үүсэх эрсдэлтэй өвчтөнд цусны сийвэнд калийн хэмжээг тодорхойлон хянаж байхыг зөвлөдөг.
  - Судас-мэдрэлийн хаван:
    - Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэж байгаа өвчтөнд судас-мэдрэлийн хаван үүсэж байсан тухай мэдээлэгдсэн. Хэрэв судаслаг хаван үүсвэл Юперо™ бэлдмэлийн хэрэглээг яаралтай зогсоогоод тохирох эмчилгээг хийж шинж тэмдгийг бүрэн шийдтэл сайтар хянаж байх хэрэгтэй. Энэ тохиолдолд Юперо™ бэлдмэлийн хэрэглээг дахин эхлэх шаардлагагүй. Нүүр уруул хавагнах шинж тэмдэг дагалдсан судас мэдрэлийн хаван нь ихэнх тохиолдолд тусгайлсан эмчилгээ хийлгүйгээр зөвхөн гистаминий эсрэг эмийг хэрэглэх замаар шийдэгддэг.

- Харин төвөнх хавагнах хам шинж дагалдсан судас мэдрэлийн хаван үхэлд хүргэж болзошгүй. Хэрэв хаван нь хэл, дууны хөвч буюу төвөнхрүү тархвал амьсгал боогдох эрсдэлтэй тул яаралтай арга хэмжээ авах шаардлагатай байдаг. Тухайлбал, эпинфрин/адреналин 1:1000 (0,3мл-0,5мл) уусмалыг арьсан дор тарих буюу амьсгал дамжуулах замыг чөлөөлөх бусад шаардлагатай арга хэмжээг авах хэрэгтэй.
  - Судас мэдрэлийн хаван үүсэж байсан өгүүлэмжтэй өвчтөнд хийгдсэн судалгаа байхгүй. Хэрэв өвчтөн тийм өгүүлэмжтэй бол Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэвэл судас мэдрэлийн хаван үүсэх эрсдэл ихээхэн өндөр байх тул маш болгоомжтой хандах шаардлагатай. АХФ-г саатуулагчид болон ангиотензины рецепторыг хориглогчдын хэрэглээтэй холбоотой юмуу судаслаг хаван үүсэж байсан өвчтөнд Юперо™ бэлдмэлийг хэрэглэж болохгүй.
  - Негроид арьстай өвчтөнд судаслаг хаван үүсэх эрсдэл өндөртэй байдаг.
- **Бөөрний артерийн нарийсалтай өвчтөн:**

Ренин-ангиотензин-альдостероны системд нөлөөлдөг бусад эмүүдийн нэгэн адилаар Юперо™ бэлдмэл нь бөөрний артерийн нэг талийн буюу 2 талын нарийсалтай өвчтөний цусанд мочецин болон креатининийг ихэсгэж болзошгүй. Бөөрний артерийн нарийсалтай өвчтөнд уг бэлдмэлийг бөөрний үйл ажиллагааны хяналтын дор болгоомжтой хэрэглэх нь зүйтэй.

## **Бусад эмийн бэлдмэлүүдтэй харилцан нөлөөлөл ба бусад хэлбэрийн харилцан нөлөөлөл:**

- **Хориглох заалтанд хүргэхүйц, үүсэж болзошгүй харилцан нөлөөлөл:**
  - АХФ саатуулагчид: Юперо™ бэлдмэлийг АХФ саатуулагчидтай хамт хэрэглэх нь хориглох заалттай. Учир нь неприлин дарангуйлагдахын зэрэгцээ АХФ-г саатуулагчдын улмаас судаслаг хаван үүсэх эрсдэл нэмэгддэг. АХФ-г саатуулагчдын сүүлчийн тунг хэрэглэснээс хойш 36 цагийн дотор Юперо™ бэлдмэлийн эмчилгээг эхэлж болохгүй. Мөн Юперо™ бэлдмэлийн сүүлчийн тунг хэрэглэснээс хойш 36 цагийн дотор АХФ-г саатуулагчдын эмчилгээг эхэлж болохгүй.
- **Алискирен:**

2-р хэлбэрийн чихрийн шижинтэй өвчтөнд Юперо™ бэлдмэл ба алискиренийн хамт хэрэглэх нь хориглох заалттай.
- **Хамт хэрэглэх боломжгүй үүсч болох харилцан нөлөөлөл:**
  - Юперо™ бэлдмэлийн найрлаганд ангиотензин II рецепторыг хориглогч агуулагддаг тул түүнийг ангиотензиний рецепторыг хориглогчидтой хамт хэрэглэдэггүй.
  - Бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлттэй өвчтөнд ( $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ ) түүнийг алискирентай хамт хэрэглэхээс зайлсхийх хэрэгтэй.
- **Ажиглагддаг, тооцох ёстой харилцан нөлөөлөл:**
  - Статинууд: “*in vitro*” судалгаагаар, сакубитрил нь OATP1B1 ба OATP1B3 дамжуулагчдыг саатуулдаг. Тэгэхээр, Юперо™ бэлдмэл нь может OATP1B1 ба OATP1B3, зэрэг статинуудын системийн нөлөөг ихэсгэж болох юм. Хамт хэрэглэвэл Юперо™ бэлдмэл нь аторвастатиний  $C_{\text{max}}$  ба түүний метаболитуудыг 2 дахин, AUC (зураглалд концентрацийн муруйн доорх талбай)-г 1,3 дахин ихэсгэж байжээ. Тиймээс, Юперо™ бэлдмэлийг статинуудтай хамт хэрэглэх бол ихээхэн болгоомжтой хандах хэрэгтэй.
  - Юперо™ бэлдмэлийг симвастатинтай нэгэн зэрэг хэрэглэх үед эмнэлзүйд мэдэгдэхүйц харилцан үйлчлэл ажиглагдаагүй.
  - Силденафил: Цусны даралт ихтэй Юперо™ бэлдмэл хэрэглэж буй өвчтөнд силденафилийг нэг удаагийн тунгаар нэмэн хэрэглэхэд зөвхөн Юперо™ бэлдмэл хэрэглэж байсан өвчтөнтэй харьцуулахад даралтыг улам их буулгаж байжээ. Тиймээс, Юперо™ бэлдмэлийг силденафил зэрэг ФДЭ-5-г хориглогчидтой хамт хэрэглэх бол ихээхэн болгоомжтой хандах хэрэгтэй.

▪ **Үүсэж болзошгүй, тооцох ёстой харилцан нөлөөлөл:**

- **Кали:** Кали-хадгалагч шээс хөөх эмүүд (ж-нь: триамтерен, амилорид), минералокортикоидын антагонистууд (ж-нь: спиронолактон, эплеренон), калийн бэлдмэлүүд буюу кали-агуулсан давс орлуулагчдыг хамт хэрэглэвэл цусны сийвэнд калийн болон креатининий концентраци ихэсч болох юм. Хэрэв Юперо™ бэлдмэлийг дээрх эмүүдтэй хамт хэрэглэх бол цусны сийвэн дэх калийн хэмжээг тодорхойлон хянаж байхыг зөвлөдөг.
- **Циклооксигеназа-2-г сонгомлоор саатуулагчдыг (ЦОГ-2 саатуулагчид) оролцуулаад стероид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг эмүүд:** Өндөр настан, гиповолеми-тэй өвчтөн (шээс хөөх эм хэрэглэж буй өвчтөнийг оролцуулаад) буюу Юперо™ бэлдмэл хэрэглэж байгаа бөөрний үйл ажиллагааны өөрчлөлттэй өвчтөнд стероид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг эмүүд бөөрний үйл ажиллагаа доройтох эрсдэлийг ихэсгэж болзошгүй. Тиймээс, Юперо™ бэлдмэлийг стероид бус бүтэцтэй үрэвслийн эсрэг эмүүдтэй хамт хэрэглэж байгаа өвчтөнд бөөрний үйл ажиллагааг сайтар хянаж байхыг зөвлөдөг.
- **Литийн бэлдмэл:** Юперо™ бэлдмэл ба литийн бэлдмэлүүдийн харилцан нөлөөлөл судлагдаагүй. АХФ-г саатуулагчид буюу ангиотензин II рецепторын антагонистуудтай хамт литийг хэрэглэхэд сийвэнд литийн концентраци эргэх шинж чанартайгаар ихсэж байсан нь мэдээлэгдсэн. Тиймээс, Юперо™ бэлдмэл ба литийн бэлдмэлүүдийг хамт хэрэглэж байгаа өвчтөнд цусны сийвэнд литийн концентрацийн түвшинг тодорхойлон хянаж байхыг зөвлөдөг. Дээр нь шээс хөөх эмийг нэмэг хэрэглэж буй тохиолдолд литийн хорт нөлөөний эрсдэл улам ихсэх магадлалтай.
- **Дамжуулагч-уургууд:** Сакубитрилийн идэвхитэй метаболит болох LBQ657 ба валсартан нь OATP1B1, OATP1B3 ба OAT3-н субстратууд болох бөгөөд валсартан нь мөнхүү MRP2-н субстрат болно. Тиймээс, Юперо™ бэлдмэлийг OATP1B1, OATP1B3, OAT3-г саатуулагчидтай (ж-нь: рифампин, циклоспорин) буюу MRP2 (ж-нь: ритонавир)-тай хамт хэрэглэвэл сакубитрилат буюу валсартаны системийн үйлдэл хүчжиж болзошгүй. Дээрх эмүүдийг хамт хэрэглэж эхлэх болон эмчилгээг дуусгах үедээ ихээхэн анхааралтай хандах хэрэгтэй.

▪ **Ач холбогдол бүхий эмийн харилцан нөлөөлөлгүй нь:**

- Юперо™ бэлдмэлийг фуросемид, дигоксин, варфарин, гидрохлоротиазид, амлодипин, метформин, омега-3, карведилол, венийн судсаар тарьж хэрэглэх нитроглицеринтэй буюу левоноргестрел + этинилэстрадиолтой хамт хэрэглэхэд эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий ямар нэгэн харилцан нөлөөлөл ажиглагдаагүй байна.
- Мөн атенолол, индометацин, глибурид буюу циметидинтэй хамт хэрэглэхэд ямар нэгэн сөрөг харилцан нөлөөлөл үүсгэхгүй.

▪ **CYP450-тай харилцан нөлөөлөл:**

- Хувиралтыг “*in vitro*” хийсэн судалгаагаар, CYP450-н хамааралтай эмийн ноцтой харилцан нөлөөлөл бага, учир нь Юперо™ бэлдмэл CYP450 ферментийн оролцоотойгоор хувиралд орох нь хязгаарлагдмал болно.
- Юперо™ бэлдмэл CYP450 ферментийг өдөөх буюу саатуулах нөлөө үзүүлдэггүй болно.

**Эм судлалын онцлог:**

▪ **Үйлдлийн механизм:**

- Юперо™ бэлдмэл нь ангиотензин-неприлизиний (ARNI) рецепторыг хориглох шинэ механизмтайн зэрэгцээ мөн неприлизинийг хориглох (нейтраль эндопептидаза; НЭП) давхар механизмтай бөгөөд энэ нь сакубитрилийн идэвхитэй метаболит сакубитрилатыг үүсгэх болон ангиотензин II 1 тип (AT1) валсартаны ангиотензин II 1 тип (AT1)-г хориглох үйлдлээр тайлбарлагдана. Натрийуретик пептид (НП) зэрэг неприлизиний оролцоотойгоор задардаг пептидүүдийн ихсэлтээр нөхцөлддөг зүрх судасны дутмагшилтай өвчтөнд Юперо™ бэлдмэл зүрх судасны систем ба бөөрөнд харилцан дэмжилцэх нөлөө үзүүлдэг нь LBQ657-н дам үйлдлээр болон валсартаны ангиотензин II-г нэгэн зэрэг саатуулах үйлдлээр тайлбарлагдана.

- НП нь гуанилатциклазатай холбоотой мембран-холбох рецепторыг идэвхижүүлж, хоёрдогч дам дохиологч болох цагирагт гуанозинмонофосфат (цГМФ)-н концентрацийг ихэсгэх бөгөөд тэр нь судас тэлэх, шээсний ялгаралтыг ихэсгэх, түүдгэнцэрийн фильтрацийн хурдыг түргэсгэх ба бөөрний цусны урсгалыг сайжруулах, ренин ба альдостероны үүсэлтийг нэмэгдүүлэх, симпатик мэдрэлийн системийн идэвхийг дарангуйлах, мөн түүнчлэн антигипертрофик ба антифибротик нөлөө үзүүлдэг байна.
- Ренин-ангиотензин-альдостероны систем удаан хугацаагаар идэвхижих нь судас агчих, бөөрөөр натри ба усны гадагшлалт саатах, эсийн өсөлт ба пролифераци ихсэх, улсаар зүрх-судасны системийн үйл ажиллагаа тэнцвэрээ алдахад хүргэдэг.
- Валсартан нь АТ1 рецепторыг сонгомлоор хориглох болон мөн түүнчлэн ангиотензин II-хамааралт альдостероны ялгаралтыг дарангуйлах замаар ангиотензин II-н зүрх судасны систем ба бөөрөнд үзүүлэх сөрөг нөлөөг дарангуйлдаг байна.

#### ▪ **Фармакодинамик:**

- Юперо™ бэлдмэлийн фармакодинамик нөлөөг сайн дурын эрүүл хүмүүс болон зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнүүдэд уг эмийг нэг удаа болон олон удаагийн тунгаар хэрэглэж үнэлсэн бөгөөд судалгааны үр дүн нь неприлизинийг саатуулах болон РААС-г нэгэн зэрэг хориглох нөлөөтэйг харуулсан байна.
- Зүүн ховдлын шахан гаргах чадвар нь (СНсФВ) багассан зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнд валсартантай харьцуулсан 7 хоногийн судалгаа хийсэн бөгөөд Юперо™ бэлдмэл нь натрийн гадагшлалтыг тогтмол бусаар боловч ач холбогдолтойгоор ихэсгэх, шээсэнд цГМФ-н хэмжээг нэмэгдүүлэх, цусны сийвэнд тосгуурын натрийуретик пептидийн (MR-proANP) болон тархины натрийуретик пептидийн (NT-proBNP) урьдал болох N-төгсгөлийн фрагментийг валсартантай харьцуулвал илүү багасгаж байжээ.
- СНсФВ-тэй өвчтөнүүдийг оролцуулсан 21 хоногийн судалгаагаар Юперо™ бэлдмэл шээсэнд тосгуурын натрийуретик пептид (ANP) ба цГМФ-н хэмжээг, сийвэнд цГМФ-н хэмжээг ач холбогдолтойгоор ихэсгэж байсан ба улмаар сийвэнд NT-proBNP, альдостерон ба эндотелин-1-н хэмжээг анхны түвшинтэй нь харьцуулвал багасгаж байжээ.
- Юперо™ бэлдмэл мөн АТ1 рецепторыг хориглодог, энэ нь цусны сийвэнд рениний концентраци ба идэвхи нэмэгддэгээр батлагдана.
- PARADIGM-HF горимын судалгаагаар Юперо™ бэлдмэл нь сэналаприлтэй харьцуулвал сийвэнд NT-proBNP-н концентрацийг багасгахын зэрэгцээ тархины натрийуретик пептидийн (BNP) концентрацийг ихэсгэн, шээсэнд цГМФ-н концентрацийг ихэсгэж байжээ.
- Гэхдээ BNP бол неприлизиний субстрат, харин NT-proBNP бол тийм биш юм. Тэгэхээр, NT-proBNP (харин BNP биш) нь Юперо™ бэлдмэл хэрэглэж байгаа зүрхний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнийг хянахад илүү тохиромжтой биомаркер юм.
- QTc зайг нарийвчлан судалсан эрүүл сайн дурын эрэгтэйчүүдэд хийсэн эмнэлзүйн судалгаагаар Юперо™ бэлдмэлийг 194мг/206мг ба 583мг/617мг тунгаар нэг удаа хэрэглэхэд зүрхний реполяризаци-д нөлөө үзүүлээгүй байна.
- Неприлизин нь тархи ба нугасны шингэний амилоид-бета (**А-бетета**)-ийн солилцоонд оролцдог ферментүүдийн нэг болно. Эрүүл сайн дурынханд Юперо™ бэлдмэлийг 194мг/206мг тунгаар өдөрт нэг удаа 2 долоо хоногийн туршид хэрэглэхэд плацебо-той харьцуулвал тархи нугасны шингэнд **А-бета 1-38-н** ихсэлт нь хамааралтай байсан ба харин тархи нугасны шингэнд **А-бета 1-40** ба **1-42-н** концентрацийн өөрчлөлт илрээгүй байна. Гэхдээ дээрх үр дүн нь эмнэлзүйн ач холбогдолтой эсэх нь тодорхойгүй байгаа болно.

#### ▪ **Фармакокинетик**

##### ▪ Шимэгдэлт:

- Ууж хэрэглэсний дараа Юперо™ бэлдмэл нь задарч сакубитрил ба валсартан үүсгээд, цаашид сакубитрил нь хувирч сакубитрилат үүсгэдэг ба цусны сийвэнд хамгийн өндөр

концентрацидаа ууж хэрэглэснээс хойш сакубитрил нь 0.5 цагийн дараа, сакубитрилат нь 2 цагийн дараа, валсартан нь 1.5 цагийн дараа хүрдэг. Ууж хэрэглэхэд туйлын биохүрэхүй нь сакубитрилд 60%, валсартанд 23% байдаг.

- Юперо™ бэлдмэл дэх Валсартаны биохүртэхүй бусад бэлдмэлд байх валсартантай харьцуулахад өндөр байдаг
- Юперо™ бэлдмэлийг өдөрт 2 удаа ууж хэрэглэсний дараа тэнцвэртэй концентрацидаа сакубитрил, сакубитрилат ба валсартан нь 3 хоногийн дараа хүрдэг. Тэнцвэртэй концентрацийн үед сакубитрил ба валсартан нь илэрхий хуримтлал үүсгэдэггүй ба харин сакубитрилат нь 1,6 дахин хуримтлагддаг. Юперо™ бэлдмэлийн системийн үйлдэлд, тухайлвал сакубитрил, сакубитрилат ба валсартаны алинд нь ч хоол хүнсний зүйл эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий нөлөө үзүүлдэггүй. Гэхдээ Юперо™ бэлдмэлийг хоолтой хамт хэрэглэхэд валсартаны үйлдэл буурч эмчилгээний үйлдэл нь эмнэлзүйн ач холбогдолтойгоор доройтдог. Гэвч Юперо™ бэлдмэлийг хоолтой ба өлөн аль ч үед хэрэглэж болох юм.

▪ Тархалт:

- Юперо™ бэлдмэл сийвэнгийн уурагтай ихээр холбогддог (94% - 97%).
- Нугасны шинг ба сийвэн дэх харьцуулах үзүүлэлтийг үндэслэвэл, сакубитрилат нь цустархины хоригийг бага хэмжээгээр нэвтэрнэ (0,28%).
- Юперо™ бэлдмэлийн тооцсон тархалтын эзлэхүүн нь 75-103 литрийн хүрээнд байдаг.

▪ Биотрансформаци/хувиралт:

- Сакубитрил нь эстераза ферментийн нөлөөгөөр сакубитрилат болон хувирдаг ба сакубитрилат нь цаашид нилээд хэмжээгээр хувирдаг байна.
- Валсартан нь бага хувирдаг бөгөөд хэрэглэсэн тунгийн зөвхөн 20% нь л метаболит хэлбэрээр тодорхойлогддог.
- Сийвэнд гидроксил-метаболит (<10%) бага хэмжээгээр тодорхойлогдоно.
- СYP450 фермент сакубитрил ба валсартаны хувиралтанд бага оролцдог бөгөөд СYP450-д нөлөөлдөг бэлдмэлүүдтэй хамт хэрэглэхэд фармакокинетикт бараг нөлөөлөхөөргүй байна.

▪ Ялгаралт:

- Ууж хэрэглэсний дараа сакубитрилын 52-68% нь (ихэнх нь сакубитрилат хэлбэрээр) ба валсартан ба түүний метаболитийн 13% нь шээсээр, сакубитрилын 37-48% нь (ихэнх нь сакубитрилат хэлбэрээр) ба валсартан ба түүний метаболитийн 86% нь өтгөнөөр гадагшилдаг.
- Цусны сийвэнгээс дунджаар сакубитрил нь 1.43 цаг, LBQ657 нь 11.48 цаг, валсартан нь 9.90 цагийн хагас ялгаралтын хугацаатайгаар гадагшилна.

▪ Шугаман ба шугаман бус чанар:

Сакубитрил, сакубитрилат ба валсартаны фармакокинетик судлагдсан тунгийн хүрээнд (24мг/26мг-97мг/103мг Юперо™) шугаман шинж чанартай болох нь судалгаагаар нотлогдсон.

▪ Тусгай бүлэг хүмүүст:

▪ Өндөр настанд (65-с дээш насанд):

- Өндөр настанд сакубитрилат-ийн хувиралт 42%-с дээш, харин валсартаных 30%-с дээш байдаг нь илүү залуу хүмүүсийнхтэй харьцуулвал ойролцоо байна. Гэхдээ, энэ нь эмнэлзүйн ач холбогдолтой байгаагүй тул тун зохицуулалт шаардагддаггүй байна.

▪ 18-с доош насны хүүхдэд:

- Юперо™ бэлдмэл 18-с доош насны өвчтөнд судлагдаагүй.

▪ **Бөөрний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнд:**

- Бөөрний үйл ажиллагаа ба сакубитрилат -ийн системийн үйлдлийн хооронд хамааралтай байсан ба харин валсартанд тийм хамаарал ажиглагдаагүй. Бөөрний үйл ажиллагааны хөнгөн буюу дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд ( $30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2 \leq \text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ ) АУС нь сакубитрилат-д бөөрний үйл ажиллагаа хэвийн өвчтөнөөс 2 дахин их байсан. Бөөрний үйл ажиллагааны хөнгөн буюу дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд тунг зохицуулах шаардлагагүй. Бөөрний үйл ажиллагааны хүнд хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд ( $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ ) АУС нь сакубитрилат-д 2.7 дахин ихэссэн байв. Тиймээс энэхүү бүлэг өвчтөнд эхлээд уг бэлдмэлийг 24мг/26мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэнэ. Ер нь энэхүү бүлэг өвчтөнд уг бэлдмэлийг хэрэглэсэн мэдээлэл хомс тул ЮПерио™ бэлдмэлийг маш болгоомжтой хэрэглэх ёстой.
- Диализд буй өвчтөнд судалгаа хийгдээгүй. Гэхдээ сакубитрилат ба валсартан цусны сийвэнгийн уурагтай сайтар холбогддогийг тооцвол диализаар гадагшлах магадлал багатай болно.

▪ **Элэгний үйл ажиллагааны дутмагшилтай өвчтөнд:**

- Элэгний үйл ажиллагааны хөнгөн буюу дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд сакубитрилын хувиралт 1,5 ба 3,4 дахин ихэссэн, харин сакубитрилат-ийн хувиралт 1,5 ба 1,9 дахин ихэссэн ба валсартаны хувиралт 1,2 ба 2,1 дахин ихэссэн нь эрүүл сайн дурын тухайн насныханыхтай ойролцоо байжээ.
- Цөсний замын бөглөрөлтийг оруулаад элэгний үйл ажиллаганы хөнгөн хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд (Чайлд-Пью-гийнхаар А ангилал) ЮПерио™ бэлдмэлийг хэрэглэхдээ тунг зохицуулах шаардлагагүй. элэгний үйл ажиллаганы дунд зэргийн дутмагшилтай өвчтөнд (Чайлд-Пью-гийнхаар В ангилал) эхлээд 24мг/26мг тунгаар өдөрт 2 удаа хэрэглэхийг зөвлөдөг. Элэгний үйл ажиллаганы хүд хэлбэрийн дутмагшилтай өвчтөнд ЮПерио™ бэлдмэл судлагдаагүй. Тиймээс энэхүү бүлэг өвчтөнд хэрэглэхийг зөвлөдөггүй болно.

▪ **Угсаа гарвалын нөлөө:**

- ЮПерио™ (сакубитрил, сакубитрилат ба валсартан)-гийн фармакокинетик янз бүрийн арьстай болон угсаа гарвалтай хүмүүст ялгаагүй хоорондоо адил байдаг (европеоид, негроид, азиат, япончууд г.м.).

▪ **Хүйсний нөлөө:**

- ЮПЕРИО™ (сакубитрил, сакубитрилат ба валсартан)-гийн фармакокинетик эрэгтэй ба эмэгтэй хүмүүст ялгаагүй адил байдаг.

**Эм зүйн онцлогууд:**

▪ **Физик-химийн үндсэн онцлогууд:**

- ЮПерио™ 24мг/26мг: Нил-цайвар өнгөтэй, зууван хэлбэртэй, хоёр тал нь гүдгэр, налуу ирмэгтэй, гилгэр гадаргуутай, нэг талдаа «NVR» хэмээх, нөгөө талдаа «LZ» хэмээх сийлээстэй хальсан бүрхүүлтэй шахмал.
- ЮПерио™ 49мг/51мг: Тод шар өнгөтэй, зууван хэлбэртэй, хоёр тал нь гүдгэр, налуу ирмэгтэй, гилгэр гадаргуутай, нэг талдаа «NVR» хэмээх, нөгөө талдаа «L1» хэмээх сийлээстэй хальсан бүрхүүлтэй шахмал.
- ЮПерио™ 97мг/103мг: Тод-ягаан өнгөтэй, зууван хэлбэртэй, хоёр тал нь гүдгэр, налуу ирмэгтэй, гилгэр гадаргуутай, нэг талдаа «NVR» хэмээх, нөгөө талдаа «L11» хэмээх сийлээстэй хальсан бүрхүүлтэй шахмал.

**Хадгалах нөхцөл:**

- 30°C-с дээшгүй хэмд хадгална. Өөрийн савлагаанд нь чийгшилтээс хамгаалж хадгална.
- Хүүхэд хүрэхгүй газарт хадгална.

**Савлалт:** 14 шахмалаар блистерт, цаасан хайрцагтаа 2 блистертэй савлагдана.

**Олгох нөхцөл:** Жороор олгоно.

**Үйлдвэрлэгч:**

- Новартис Фарма С.п.А., Италия
  - *Байрлал:* ул. Провинциале Скито 131, 80058 г.  
ТорреАннунциата (провинции Неаполь), Италия
- Новартис Сингапур Фармасьютикал Мануфактуринг Прайвет Лтд., Сингапур
  - *Байрлал:* 10 Туас Бай Лейн, 637461, Сингапур.

Таагүй илрэл үүсэх үед ба/буюу чанарын шаардлага хангасан эсэх талаарх мэдээллийг цахим хаягаар: [drugsafety.cis@novartis.com](mailto:drugsafety.cis@novartis.com) МЭДЭГДЭНЭ үү.

Баркод:7612797402658

**Logistic Cover Sheet N° CH010401121552  
to Batch Certificate**

<b>Product Name:</b>	ENTRE FCT 49/51MG DUP (2X14) R108		
<b>Customer's Product Name:</b>	Uperio 2X14 tabs 49/51 mg		
<b>Global Valuated Material N°:</b>	740265	<b>Batch N°:</b>	TPNF5
<b>Global Non Valuated Material N°:</b>		<b>Batch Certificate N°:</b>	IT100200311827

<b>Customer N°:</b>	137773		
<b>Customer Name:</b>	MONGOL EM IMPEX CONCERN LLC , ULAANBAATAR , Mongolia		
<b>Ship to N°:</b>	137773	<b>Country Code:</b>	MN
<b>Ship to Party:</b>	MONGOL EM IMPEX CONCERN LLC , ULAANBAATAR , Mongolia		

<b>Pharma Outbound Delivery No:</b>	5002626692. 10	<b>Sales Order No vs. End Customer:</b>	1002234185
<b>Purchase Order N° of End Customer:</b>	PO-03.06.2025_MEIC(R)	<b>Shipped Quantity:</b>	4,000.000
		<b>Unit:</b>	PC

**Additional Logistic Information:**

<b>Logistic Manager:</b>	Nina Versec	<b>Date:</b>	20-NOV-2025
--------------------------	-------------	--------------	-------------