

1/15



Liều khởi đầu được khuyến cáo của sacubitri/valsartan là 100 mg (1 viên Dorvan 100) x 2 lần/ngày, ngoại trừ trong các trường hợp được đề cập dưới đây. Liều nên được tăng gấp đôi sau 2 - 4 tuần đến liều mục tiêu là một viên 200 mg (2 viên Dorvan 100) x 2 lần/ngày tùy theo dung nạp của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] $\leq$ 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), khuyến cáo nên điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngừng dùng **Dovran 100** (xem mục “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”).

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Sacubitril/ Valsartan được dùng kết hợp với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB) (Xem “**Đặc tính dược lực học**”). Kinh nghiệm còn hạn chế ở những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng liều thấp các sản phẩm thuốc này. Vì vậy, liều khởi đầu là 50 mg x 2 lần/ngày và tăng liều chậm (gấp đôi liều sau 3 – 4 tuần) ở những bệnh nhân trên.

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 (SBP) < 100 mmHg (xem mục “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”). Nên cân nhắc liều khởi đầu với liều 1 viên 50 mg x 2 lần/ngày cho những bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥ 100 đến 110 mmHg.

Suy tim ở trẻ em:

Bảng 1 cho thấy liều khuyến cáo cho bệnh nhân nhi. Liều khuyến cáo nên uống hai lần mỗi ngày. Liều nên được tăng lên sau mỗi 2 - 4 tuần đến liều mục tiêu, tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Viên nén bao phim **Dovran 100** không phù hợp với trẻ em có cân nặng dưới 40 kg.

Bảng 1: Liều lượng khuyến cáo

Cân nặng của bệnh nhân	Dùng 2 lần/ngày			
	Một nửa liều khởi đầu*	Liều khởi đầu	Liều trung gian	Liều mục tiêu
Bệnh nhi dưới 40 kg	0,8 mg/kg [#]	1,6 mg/kg [#]	2,3 mg/kg [#]	3,1 mg/kg [#]
Bệnh nhi từ 40 kg dưới 50 kg	0,8 mg/kg [#]	24 mg/26 mg (50 mg) 1 viên Dovran 50 ⁽¹⁾	49 mg/51 mg (100 mg) 1 viên Dovran 100 hoặc 2 viên Dovran 50 ⁽¹⁾	72 mg/78 mg (150 mg) 1 viên Dovran 100 và 1 viên Dovran 50 ⁽¹⁾ hoặc 3 viên Dovran 50 ⁽¹⁾
Bệnh nhân nhi từ 50 kg trở lên	24 mg/26 mg (50 mg) 1 viên Dovran 50 ⁽¹⁾	49 mg/51 mg (100 mg) 1 viên Dovran 100 hoặc 2 viên Dovran 50 ⁽¹⁾	72 mg/78 mg (150 mg) 1 viên Dovran 100 và 1 viên Dovran 50 ⁽¹⁾ hoặc 3 viên Dovran 50 ⁽¹⁾	97 mg/103 mg (200 mg) 2 viên Dovran 100 hoặc 1 viên Dovran 200 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Dovran 50 hàm lượng Sacubitril/ Valsartan 24,3 mg/25,7 mg.

⁽²⁾ Dovran 200 hàm lượng Sacubitril/ Valsartan 97,2 mg/102,8 mg.

* Khuyến cáo dùng một nửa liều khởi đầu ở những bệnh nhân chưa dùng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc đã dùng liều thấp các thuốc này, bệnh



hận suy thận (tỷ lệ lọc cầu thận ước tính [eGFR] < 60 ml/phút/1,73 m²) và bệnh nhân suy gan vừa (Xin xem “**Đối tượng bệnh nhân đặc biệt**”).

0,8 mg/kg, 1,6 mg/kg, 2,3 mg/kg và 3,1 mg/kg là lượng kết hợp của sacubitril và valsartan và được dùng dưới dạng cốm.

Ở những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng liều thấp các thuốc này, nên dùng một nửa liều khởi đầu. Đối với bệnh nhân nhi cân nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, nên dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg hai lần mỗi ngày (dạng cốm). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều lên liều khởi đầu chuẩn theo liều chuẩn khuyến cáo trong Bảng 1 và điều chỉnh sau mỗi 3 - 4 tuần.

Ví dụ, một bệnh nhi nặng 25 kg chưa từng dùng thuốc ức chế men chuyển trước đó nên bắt đầu bằng một nửa liều khởi đầu tiêu chuẩn, tương ứng với 20 mg (25 kg × 0,8 mg/kg) hai lần mỗi ngày, dùng dưới dạng hạt. Sau khi làm tròn đến số viên nang gần nhất, tương ứng với 2 viên nang sacubitril/valsartan 6 mg/6 mg hai lần mỗi ngày.

Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh >5,3 mmol/l hoặc có huyết áp tâm thu (SPB) < 5% so với độ tuổi của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (SBP < 5% so với độ tuổi của bệnh nhân, hạ huyết áp có triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), khuyến cáo nên điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngừng dùng **Dovran 100** (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”).

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi:

Liều dùng phải phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR 60-90 ml/phút/1,73 m²). Nên cân nhắc dùng một nửa liều khởi đầu ở những bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR 30-60 ml/phút/1,73 m²). Vì kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR <30 ml/phút/1,73 m²) còn rất hạn chế, nên thận trọng khi sử dụng **Dovran 100** và khuyến cáo dùng một nửa liều khởi đầu. Ở những bệnh nhân nhi cân nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, khuyến cáo dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg x 2 lần/ngày (dạng hạt). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều theo liều khuyến cáo sau mỗi 2 - 4 tuần.

Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở những bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối.

Suy gan:

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

Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) cao hơn gấp đôi giới hạn trên của phạm vi bình thường. Nên thận trọng khi dùng **Dovran 100** ở những bệnh nhân này và khuyến cáo 1 viên 50 mg x 2 lần/ngày. Ở bệnh nhân nhi cân nặng từ 40 kg đến dưới 50 kg, khuyến cáo dùng liều khởi đầu là 0,8 mg/kg hai lần mỗi ngày (dạng hạt). Sau khi bắt đầu, nên tăng liều theo liều chuẩn khuyến cáo sau mỗi 2 - 4 tuần. Thuốc chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, xơ gan hoặc ứ mật (Phân loại Child-Pugh).

Bệnh nhi:

Tính an toàn và hiệu quả của **Dovran 100** ở trẻ em dưới 1 tuổi chưa được xác định. Chưa có dữ liệu có sẵn.

5. Chống chỉ định

Bệnh nhân quá mẫn với các hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển (ACEi) Không được dùng **Dovran 100** cho đến 36 giờ sau khi ngừng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACEi).

Có tiền sử phù mạch liên quan đến liệu pháp thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARB) trước đây.

Phụ mạch di truyền hoặc vô căn.

Sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc ở những bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²).

Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.

Ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAAS)

Sự kết hợp của sacubitril/valsartan với thuốc ức chế men chuyển angiotensin bị chống chỉ định do nguy cơ phù mạch tăng lên (Xem **“Chống chỉ định”**). Không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan cho đến 36 giờ sau khi dùng liều thuốc ức chế men chuyển cuối cùng. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, không được bắt đầu dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng thuốc sacubitril/valsartan.

Không khuyến cáo kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế renin trực tiếp như aliskiren (Xem **“Tương tác, tương kỵ của thuốc”**). Chống chỉ định kết hợp sacubitril/valsartan với các sản phẩm thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²).

Dovran 100 có chứa valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARB).

Hạ huyết áp

Không nên bắt đầu điều trị trừ khi SBP $\geq$ 100 mmHg. Bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 100 mmHg chưa được nghiên cứu (Xem **“Đặc tính dược lực học”**). Các trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng đã được báo cáo ở bệnh nhân người lớn được điều trị bằng sacubitril/valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng (Xem **“Tác dụng không mong muốn của thuốc”**), đặc biệt ở bệnh nhân $\geq$ 65 tuổi, bệnh nhân mắc bệnh suy thận và bệnh nhân có SBP thấp (< 112 mmHg). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong quá trình hiệu chỉnh liều sacubitril/valsartan, cần theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu xảy ra tình trạng hạ huyết áp, khuyến cáo nên giảm liều tạm thời hoặc ngừng sacubitril/valsartan (Xem **“Liều dùng, cách dùng”**). Nên xem xét điều chỉnh liều thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp và điều trị các nguyên nhân khác gây hạ huyết áp (Ví dụ: Giảm thể tích máu). Hạ huyết áp triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra nếu bệnh nhân bị giảm thể tích, ví dụ như dùng thuốc lợi tiểu, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Cần điều chỉnh tình trạng mất natri và/hoặc mất thể tích trước khi bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan, tuy nhiên, hành động điều chỉnh như vậy phải được cân nhắc cẩn thận so với nguy cơ quá tải thể tích.

Suy thận

Đánh giá bệnh nhân suy tim phải luôn bao gồm đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nguy cơ bị hạ huyết áp cao hơn (Xem **“Liều dùng, cách dùng”**). Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy thận nặng (ước tính GFR <30 ml/phút/1,73m²) và những bệnh nhân này có thể có nguy cơ hạ huyết áp cao nhất (Xem **“Liều dùng, cách dùng”**). Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng sacubitril/valsartan.

Chức năng thận suy giảm



Sử dụng sacubitril/valsartan có thể liên quan đến suy giảm chức năng thận. Nguy cơ có thể tăng lên do mất nước hoặc sử dụng đồng thời các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (Xem **“Tác dụng tương kỵ của thuốc”**). Nên cân nhắc giảm liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận đáng kể về mặt lâm sàng.

Tăng kali máu

Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l ở bệnh nhân người lớn và $> 5,3$ mmol/l ở bệnh nhân nhi. Sử dụng sacubitril/valsartan có thể liên quan đến nguy cơ tăng kali máu, mặc dù hạ kali máu cũng có thể xảy ra (Xem **“Tác dụng không mong muốn của thuốc”**). Theo dõi kali huyết thanh được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường hoặc giảm aldosteron hoặc những bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn nhiều kali hoặc đang dùng thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid (Xem **“Liều dùng, cách dùng”**). Nếu bệnh nhân bị tăng kali máu đáng kể về mặt lâm sàng, nên điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời hoặc giảm liều tạm thời hoặc ngừng thuốc. Nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l việc ngừng thuốc nên cân nhắc.

Thận trọng với hàm lượng Natri

Sản phẩm có chứa nhỏ hơn 1 mmol Natri, theo hướng dẫn của EMA sản phẩm được xem là “Sodium free”.

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan. Nếu phù mạch xảy ra, sacubitril/valsartan phải được ngừng ngay lập tức và nên cung cấp liệu pháp và theo dõi thích hợp cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng được giải quyết hoàn toàn và liên tục. Không được dùng lại. Trong trường hợp phù mạch được xác nhận, trong đó sưng chỉ giới hạn ở mắt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin có tác dụng làm giảm các triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi có tổn thương ở lưỡi, thanh quản hoặc thanh quản có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, cần nhanh chóng áp dụng liệu pháp thích hợp, ví dụ như dung dịch adrenalin 1 mg/1 ml (0,3 - 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo đường thở thông thoáng.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không được nghiên cứu. Vì họ có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn, nên thận trọng khi sử dụng sacubitril/valsartan cho những bệnh nhân này. Sacubitril/valsartan chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến liệu pháp ức chế men chuyển ACEI hoặc ARB trước đó hoặc bị phù mạch di truyền hoặc vô căn (Xem **“Chống chỉ định”**).

Bệnh nhân da đen có nguy cơ mắc phù mạch cao hơn (Xem **“Tác dụng không mong muốn của thuốc”**).

Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận

Sacubitril/valsartan có thể làm tăng nồng độ urê máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Cần thận trọng ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận và khuyến cáo theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA

Cần thận trọng khi bắt đầu dùng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA do kinh nghiệm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này còn hạn chế.

Peptid lợi natri loại B (BNP)

BNP không phải là dấu ấn sinh học phù hợp để phát hiện suy tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan vì nó là chất nền của neprilysin (Xem **“Đặc tính dược lực học”**).

Bệnh nhân suy gan



Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, khả năng phơi nhiễm có thể tăng lên và tính an toàn chưa được thiết lập. Do đó, khuyến cáo **không** dùng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này (Xem “**Liều dùng, cách dùng**” và “**Đặc tính dược động học**”). Sacubitril/valsartan chống chỉ định ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C) (Xem “**Chống chỉ định**”).

Rối loạn tâm thần

Các biểu hiện loạn thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ, trong bối cảnh các biến cố loạn thần, có liên quan đến việc sử dụng sacubitril/valsartan. Nếu bệnh nhân gặp phải các biểu hiện như vậy, nên cân nhắc ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Không khuyến cáo tương tác dẫn đến sử dụng đồng thời

Sacubitril/valsartan có chứa valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) khác (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc**”).

Tương tác cần thận trọng

Các cơ chất OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ như statin

Dữ liệu trong ống nghiệm cho thấy sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, **Dovran 100** có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của các cơ chất OATP1B1 và OATP1B3 như statin. Dùng đồng thời sacubitril/valsartan làm tăng C_{max} của atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó lên tới 2 lần và AUC lên tới 1,3 lần. Cần thận trọng khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với statin. Không quan sát thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng khi dùng đồng thời simvastatin và **Dovran 100**.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai:

Không khuyến cáo sử dụng sacubitril/valsartan trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ (Xin xem “**Chống chỉ định**”).

Valsartan

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACEi trong tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ vẫn chưa có kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng nguy cơ tăng nhẹ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với ARB, nhưng có thể tồn tại những nguy cơ tương tự đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng ARB được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng ARB ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế. Việc tiếp xúc với liệu pháp ARB trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết là gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với ARB xảy ra từ tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ, nên kiểm tra siêu âm chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng ARB nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện hạ huyết áp (Xem “**Chống chỉ định**”).

Sacubitril

Không có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản (Xem “**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**”).

Sacubitril/valsartan



Không có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril/valsartan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật với sacubitril/valsartan đã cho thấy độc tính sinh sản (Xem “**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**”).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Người ta không biết sacubitril/valsartan có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Các thành phần của thuốc có chứa sacubitril và valsartan, được bài tiết vào sữa của chuột đang cho con bú (Xem “**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**”). Do nguy cơ tiềm ẩn gây ra tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú mẹ, nên không khuyến cáo dùng thuốc trong thời gian cho con bú. Cần kiêng cho con bú hoặc ngừng dùng thuốc trong thời gian cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của sacubitril/valsartan đối với người mẹ.

- Khả năng sinh sản:

Không có dữ liệu nào về tác dụng của sacubitril/valsartan đối với khả năng sinh sản của con người. Không có bằng chứng nào cho thấy khả năng sinh sản bị suy giảm trong các nghiên cứu với nó ở chuột đực và chuột cái (Xem “**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**”).

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Sacubitril/valsartan có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc:

Tương tác dẫn đến chống chỉ định

Thuốc ức chế men chuyển ACEi

Việc sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với thuốc ức chế men chuyển là chống chỉ định, vì sự ức chế đồng thời của neprilysin (NEP) và ACEi có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu dùng cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của thuốc ức chế men chuyển. Thuốc ức chế men chuyển không được bắt đầu dùng cho đến 36 giờ sau liều thuốc sacubitril/valsartan cuối cùng (Xem “**Liều dùng, cách dùng và mục Chống chỉ định**”).

Aliskiren

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các sản phẩm thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc ở những bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²) (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”). Không khuyến cáo kết hợp sacubitril/valsartan với các chất ức chế renin trực tiếp như aliskiren (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”). Kết hợp sacubitril/valsartan với aliskiren có nguy cơ làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) (Xem “**Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**”).

Tương tác cần thận trọng

Các chất nền OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ như statin

Dữ liệu trong ống nghiệm cho thấy sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, **Dovran 100** có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như statin. Dùng đồng thời sacubitril/valsartan làm tăng C_{max} của atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó lên tới 2 lần và AUC lên tới 1,3 lần. Cần thận trọng khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với statin. Không quan sát thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng khi dùng đồng thời simvastatin và **Dovran 100**.

Thuốc ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

Việc bổ sung một liều sildenafil duy nhất vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định ở những bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến việc giảm huyết áp đáng kể hơn so với việc chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi bắt đầu dùng sildenafil hoặc thuốc ức chế PDE5 khác ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (triamteren, amilorid), thuốc đối kháng mineralocorticoid (ví dụ như spironolacton, eplerenon), thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali hoặc các tác nhân khác (như asheparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và tăng creatinin huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi kali huyết thanh nếu dùng đồng thời sacubitril/valsartan với các tác nhân này (Xin xem **“Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”**).

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

Ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân bị suy giảm thể tích (bao gồm cả những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu) hoặc bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, việc sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị ở bệnh nhân sacubitril/valsartan đang dùng đồng thời NSAID (Xin xem **“Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”**).

Lithium

Đã có báo cáo về tình trạng tăng nồng độ lithium trong huyết thanh và độc tính có thể hồi phục trong quá trình dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế ACEi hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm sacubitril/valsartan. Do đó, không khuyến cáo dùng phối hợp này. Nếu cần thiết phải dùng phối hợp này, khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium trong huyết thanh. Nếu cũng dùng thuốc lợi tiểu, nguy cơ độc tính của lithium có thể tăng thêm.

Furosemid

Dùng đồng thời sacubitril/valsartan và furosemid không ảnh hưởng đến dược động học của sacubitril/valsartan nhưng làm giảm C_{max} và AUC của furosemid lần lượt là 50% và 28%. Mặc dù không có thay đổi đáng kể nào về thể tích nước tiểu, nhưng lượng natri bài tiết qua nước tiểu đã giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng đồng thời. Liều furosemid trung bình hàng ngày không thay đổi so với ban đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Nitrat (ví dụ: nitroglycerin)

Không có tương tác giữa sacubitril/valsartan và nitroglycerin tiêm tĩnh mạch liên quan đến việc hạ huyết áp. Việc dùng đồng thời nitroglycerin và sacubitril/valsartan có liên quan đến sự khác biệt về điều trị là 5 nhịp/phút ở nhịp tim so với việc chỉ dùng nitroglycerin. Một tác dụng tương tự lên nhịp tim có thể xảy ra khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với nitrat đặt dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nhìn chung không cần điều chỉnh liều.

Chất vận chuyển OATP và MRP2

Chất chuyển hóa hoạt động của sacubitril (LBQ657) và valsartan là cơ chất OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3; valsartan cũng là cơ chất MRP2. Do đó, dùng đồng thời sacubitril/valsartan với chất ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ví dụ rifampicin, ciclosporin), OAT1 (ví dụ tenofovir, cidofovir) hoặc MRP2 (ví dụ ritonavir) có thể làm tăng tác dụng toàn thân của LBQ657 hoặc valsartan. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc như vậy.

Metformin



Dùng đồng thời sacubitril/valsartan với metformin làm giảm cả C_{max} và AUC của metformin 23%.
Tinh liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết. Do đó, khi bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân đang dùng metformin, cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tương tác không đáng kể

Không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào được quan sát thấy khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol hoặc kết hợp levonorgestrel/ethinyl estradiol.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)

Các phản ứng có hại thường được báo cáo nhất ở người lớn trong quá trình điều trị bằng sacubitril/valsartan là hạ huyết áp (17,6%), tăng kali máu (11,6%) và suy thận (10,1%) (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc**”). Phù mạch được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan (0,5%) (Xem “**Tác dụng không mong muốn của thuốc - Mô tả về các tác dụng không mong muốn chọn lọc**”).

Tác dụng không mong muốn của thuốc được xếp hạng theo nhóm hệ thống cơ quan và sau đó theo tần suất với tần suất cao nhất trước, sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1\,000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10\,000$ đến $< 1/1\,000$); rất hiếm gặp ($< 1/10\,000$). Trong mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được xếp hạng theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ thống cơ quan	ADR	Tần suất
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Quá mẫn cảm	Không thường gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu*	Rất thường gặp
	Hạ kali máu	Thường gặp
	Hạ đường huyết	Thường gặp
	Hạ natri máu	Không thường gặp
Rối loạn tâm thần	Ảo giác**	Hiếm
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm
	Hoang tưởng	Rất hiếm
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp
	Ngất xỉu	Thường gặp
	Chóng mặt tư thế	Không thường gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp



Rối loạn mạch máu	Hạ huyết áp*	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp tư thế đứng	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Thường gặp
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp
	Viêm dạ dày	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Không thường gặp
	Phát ban	Không thường gặp
	Phù mạch*	Không thường gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy thận*	Rất thường gặp
	Suy thận (suy thận, suy thận cấp)	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp

*Xem mô tả về các tác dụng không mong muốn chọn lọc.

**Bao gồm ảo giác thính giác và thị giác

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan. Trong PARADIGM-HF, phù mạch đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan, so với 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Tỷ lệ phù mạch cao hơn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân da đen được điều trị bằng sacubitril/valsartan (2,4%) và enalapril (0,5%) (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc**”).

Tăng kali máu và kali huyết thanh

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, tình trạng tăng kali máu và nồng độ kali huyết thanh > 5,4 mmol/l được báo cáo ở 11,6 % và 19,7 % bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan và 14,0 % và 21,1 % bệnh nhân được điều trị bằng enalapril.

Huyết áp

Trong PARADIGM-HF, hạ huyết áp và huyết áp tâm thu thấp có liên quan đến lâm sàng (< 90 mmHg và giảm so với giá trị ban đầu >20 mmHg) được báo cáo ở 17,6 % và 4,76 % bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan so với 11,9 % và 2,67 % bệnh nhân được điều trị bằng enalapril.

Suy thận

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, suy thận được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan và 11,5% bệnh nhân được điều trị bằng enalapril.

Bệnh nhi

Trong nghiên cứu PANORAMA-HF, tính an toàn của sacubitril/valsartan đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng có hoạt chất, kéo dài 52 tuần trên 375 bệnh nhân nhi bị suy tim (HF) từ 1 tháng đến <18 tuổi so với enalapril. Hồ sơ an toàn được quan sát thấy ở bệnh nhân nhi



từ 1 tháng đến <18 tuổi được điều trị bằng sacubitril/valsartan tương tự như hồ sơ được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn. Dữ liệu an toàn ở bệnh nhân từ 1 tháng đến <1 tuổi còn hạn chế.

Dữ liệu an toàn ở bệnh nhi suy gan trung bình hoặc suy thận trung bình đến nặng còn hạn chế.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia"

11. Quá liều và cách xử trí

Dữ liệu còn hạn chế về quá liều ở người. Một liều duy nhất 583 mg sacubitril/617 mg valsartan và nhiều liều 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 ngày) đã được nghiên cứu ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh và được dung nạp tốt.

Hạ huyết áp là triệu chứng có khả năng xảy ra nhất của quá liều do tác dụng hạ huyết áp của sacubitril/valsartan. Cần điều trị triệu chứng.

Thuốc khó có thể được loại bỏ bằng phương pháp thẩm phân máu do có khả năng liên kết với protein cao (Xin xem "**Đặc tính dược động học**").

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các tác nhân tác động lên hệ thống renin - angiotensin; thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB), các phối hợp khác.

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế hoạt động:

Sacubitril/valsartan thể hiện cơ chế hoạt động của chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin bằng cách đồng thời ức chế neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657, chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền chất sacubitril, và bằng cách chẹn thụ thể angiotensin II loại 1 (AT1) thông qua valsartan. Tác dụng hỗ trợ tim mạch của sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy tim được cho là do sự tăng cường các peptid bị neprilysin phân hủy, chẳng hạn như peptid natriuretic (NP), bởi LBQ657 và sự ức chế đồng thời các tác dụng của angiotensin II bởi valsartan. NP phát huy tác dụng bằng cách kích hoạt các thụ thể liên kết với guanylyl cyclase gắn màng, dẫn đến tăng nồng độ chất truyền tin thứ hai là cyclic guanosine monophosphate (cGMP), có thể gây giãn mạch, lợi tiểu và bài niệu natri, tăng tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng máu thận, ức chế giải phóng renin và aldosterone, giảm hoạt động giao cảm và tác dụng chống phì đại và chống xơ hóa.

Valsartan ức chế tác dụng có hại của angiotensin II lên tim mạch và thận bằng cách chẹn chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế giải phóng aldosterone phụ thuộc angiotensin II. Điều này ngăn ngừa sự kích hoạt liên tục của hệ thống renin - angiotensin - aldosteron dẫn đến co mạch, giữ natri và dịch ở thận, kích hoạt sự phát triển và tăng sinh tế bào, và tái tạo tim mạch không thích nghi sau đó.

Tác dụng dược lực học:

Tác dụng dược lực học của sacubitril/valsartan đã được đánh giá sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại ở những đối tượng khỏe mạnh và ở những bệnh nhân suy tim, và phù hợp với sự ức chế neprilysin đồng thời và chẹn RAAS. Trong một nghiên cứu có đối chứng với valsartan kéo dài 7 ngày ở những bệnh nhân có giảm phân suất tống máu (HFrEF), việc dùng sacubitril/valsartan dẫn đến tăng natri niệu ban đầu, tăng cGMP trong nước tiểu và giảm nồng độ peptid lợi niệu natri nhĩ giữa vùng (MR-proANP) và peptid lợi niệu natri não tiền hormon đầu cuối N (NT-proBNP) trong huyết tương so với valsartan. Trong một nghiên cứu kéo dài 21 ngày ở những bệnh nhân HFrEF, sacubitril/valsartan làm tăng đáng kể ANP và cGMP trong nước tiểu và cGMP trong huyết tương, và làm giảm NT-proBNP, aldosteron và endothelin-1 trong huyết tương so với ban đầu. Thụ thể AT1 cũng bị chặn, bằng chứng là hoạt động renin trong huyết tương và nồng độ renin trong huyết



tương tăng lên. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan làm giảm NT-proBNP huyết tương và tăng BNP huyết tương và cGMP nước tiểu so với enalapril. Trong nghiên cứu PANORAMA-HF, giảm NT-proBNP được quan sát thấy ở tuần 4 và tuần 12 đối với sacubitril/valsartan (40,2% và 49,8%) và enalapril (18,0% và 44,9%) so với ban đầu. Nồng độ NT-proBNP tiếp tục giảm trong suốt thời gian nghiên cứu với mức giảm 65,1% đối với sacubitril/valsartan và 61,6% đối với enalapril vào tuần 52 so với ban đầu. BNP không phải là dấu ấn sinh học phù hợp của suy tim ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan vì BNP là chất nền của neprilysin (Xem “**Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc**”). NT-proBNP không phải là cơ chất của neprilysin và do đó là dấu ấn sinh học phù hợp hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng toàn diện về QTc trên đối tượng nam giới khỏe mạnh, liều đơn sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan và 583 mg sacubitril/617 mg valsartan không có tác dụng lên quá trình tái phân cực tim.

Neprilysin là một trong nhiều loại enzym tham gia vào quá trình thanh thải amyloid- β (A β) khỏi não và dịch não tủy (CSF). Việc sử dụng sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/valsartan 206 mg một lần mỗi ngày trong hai tuần cho những người khỏe mạnh có liên quan đến việc tăng CSF A β 1-38 so với giả dược; không có thay đổi nào về nồng độ CSF A β 1-40 và 1-42. Tính liên quan lâm sàng của phát hiện này chưa được biết (Xem “**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**”).

Hiệu quả lâm sàng và an toàn:

Các hàm lượng hoạt chất kết hợp sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg và 97 mg/103 mg trong các thành phẩm thuốc được quy tròn và gọi tắt lần lượt là 50 mg, 100 mg hoặc 200 mg.

13. Đặc tính dược động học

Người lớn:

Hấp thu:

Sau khi uống, sacubitril/valsartan phân ly thành valsartan và tiền chất sacubitril. Sacubitril được chuyển hóa thành chất có hoạt tính LBQ657. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương lần lượt là 2 giờ, 1 giờ và 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối qua đường uống của sacubitril và valsartan được ước tính là hơn 60% và 23%.

Sau khi dùng liều sacubitril/valsartan hai lần mỗi ngày, nồng độ sacubitril, LBQ657 và valsartan ở trạng thái ổn định đạt được sau ba ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan không tích tụ đáng kể, trong khi LBQ657 tích tụ gấp 1,6 lần. Dùng thuốc cùng thức ăn không có tác động đáng kể về mặt lâm sàng đến tác dụng toàn thân của sacubitril, LBQ657 và valsartan. Sacubitril/valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố:

Sacubitril, LBQ657 và valsartan liên kết chặt chẽ với protein huyết tương (94-97%). Dựa trên sự so sánh về mức độ phơi nhiễm huyết tương và dịch não tủy, LBQ657 vượt qua hàng rào máu não ở mức độ hạn chế (0,28%). Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của valsartan và sacubitril lần lượt là 75 lít đến 103 lít.

Chuyển hóa:

Sacubitril dễ dàng được chuyển đổi thành LBQ657 bởi carboxylesterase 1b và 1c; LBQ657 không được chuyển hóa thêm ở mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa tối thiểu, vì chỉ khoảng 20% liều được thu hồi dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxyl của valsartan đã được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (< 10%).

Do quá trình chuyển hóa sacubitril và valsartan qua trung gian enzym CYP450 là rất nhỏ nên việc dùng đồng thời với các thuốc tác động đến enzym CYP450 không dự kiến ảnh hưởng đến dược động học.



Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* chỉ ra rằng khả năng tương tác thuốc dựa trên CYP450 là thấp vì sacubitril/valsartan chuyển hóa hạn chế qua các enzym CYP450. Sacubitril/valsartan không gây ra hoặc ức chế các enzym CYP450.

Sau khi uống, 52-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua nước tiểu; 37 - 48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua phân.

Sacubitril, LBQ657 và valsartan được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($T_{1/2}$) lần lượt là khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Tính tuyến tính/phi tuyến tính:

Dược động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan gần như tuyến tính trong phạm vi liều sacubitril/valsartan từ 24 mg sacubitril/26 mg valsartan đến 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Nồng độ LBQ657 và valsartan tăng lên ở người trên 65 tuổi lần lượt là 42% và 30% so với người trẻ tuổi.

Suy thận:

Quan sát thấy mối tương quan giữa chức năng thận và tác dụng toàn thân với LBQ657 ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Tác dụng của LBQ657 ở bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) và suy thận nặng ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) cao hơn lần lượt là 1,4 lần và 2,2 lần so với bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), nhóm bệnh nhân lớn nhất được tham gia trong PARADIGM-HF. Mức độ phơi nhiễm với valsartan tương tự nhau ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng so với bệnh nhân suy thận nhẹ. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở bệnh nhân đang lọc máu. Tuy nhiên, LBQ657 và valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương và do đó không thể loại bỏ hiệu quả bằng cách lọc máu.

Suy gan:

Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, mức độ phơi nhiễm của sacubitril tăng gấp 1,5 và 3,4 lần, LBQ657 tăng gấp 1,5 và 1,9 lần, và valsartan tăng gấp 1,2 và 2,1 lần, so với những người khỏe mạnh phù hợp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, mức độ phơi nhiễm của nồng độ LBQ657 tự do tăng gấp 1,47 và 3,08 lần, và mức độ phơi nhiễm của nồng độ valsartan tự do tăng gấp 1,09 và 2,20 lần, so với những người khỏe mạnh phù hợp. Sacubitril/valsartan chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (Xem “**Chống chỉ định**” và “**Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc**”).

Giới tính:

Dược động học của sacubitril/valsartan (sacubitril, LBQ657 và valsartan) tương tự nhau giữa đối tượng nam và nữ.

Trẻ em:

Dược động học của sacubitril/valsartan đã được đánh giá ở bệnh nhân suy tim nhi từ 1 tháng đến < 1 tuổi và từ 1 tuổi đến < 18 tuổi và chỉ ra rằng đặc điểm dược động học của sacubitril/valsartan ở trẻ em và người lớn là tương tự nhau.

14. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng (bao gồm các nghiên cứu với thành phần sacubitril và valsartan và/hoặc sacubitril/valsartan) không cho thấy nguy cơ đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu



thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp, đột biến gen, tiềm năng gây ung thư và khả năng sinh sản.

Khả năng sinh sản, sinh sản và phát triển:

Điều trị bằng sacubitril/valsartan trong quá trình hình thành cơ quan dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong phôi thai ở chuột với liều ≥ 49 mg sacubitril/51 mg valsartan/kg/ngày ($\leq 0,72$ lần liều tối đa khuyến cáo cho người [MRHD] dựa trên AUC) và thỏ với liều $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/ngày (gấp 2 lần và 0,03 lần MRHD dựa trên AUC valsartan và LBQ657). Thuốc gây quái thai dựa trên tỷ lệ thấp mắc chứng não úng thủy ở thai nhi, liên quan đến liều gây độc cho mẹ, được quan sát thấy ở thỏ với liều sacubitril/valsartan $\geq 4,9$ mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/ngày. Bất thường về tim mạch (chủ yếu là phì đại tim) được quan sát thấy ở thai nhi thỏ ở liều không độc đối với mẹ (1,46 mg sacubitril/1,54 mg valsartan/kg/ngày). Một sự gia tăng nhẹ ở hai biến thể xương của thai nhi (xương ức biến dạng, xương hóa hai phần xương ức) được quan sát thấy ở thỏ ở liều sacubitril/valsartan là 4,9 mg sacubitril/5,1 mg valsartan/kg/ngày. Các tác dụng phụ của sacubitril/valsartan đối với phôi thai là do hoạt động đối kháng thụ thể angiotensin (Xem “Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai và cho con bú”).

Điều trị bằng sacubitril trong quá trình hình thành cơ quan dẫn đến tử vong phôi thai và độc tính phôi thai (giảm trọng lượng cơ thể thai nhi và dị tật xương) ở thỏ ở liều liên quan đến độc tính ở mẹ (500 mg/kg/ngày; gấp 5,7 lần MRHD dựa trên AUC của LBQ657). Sự chậm phát triển xương nhẹ được quan sát thấy ở liều > 50 mg/kg/ngày. Phát hiện này không được coi là bất lợi. Không có bằng chứng về độc tính phôi thai hoặc gây quái thai được quan sát thấy ở chuột được điều trị bằng sacubitril. Mức độ không quan sát thấy tác dụng không mong muốn của thuốc (NOAEL) ở phôi thai đối với sacubitril là ít nhất 750 mg/kg/ngày ở chuột và 200 mg/kg/ngày ở thỏ (gấp 2,2 lần MRHD dựa trên AUC của LBQ657).

Các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột được tiến hành với sacubitril ở liều cao lên đến 750 mg/kg/ngày (gấp 2,2 lần MRHD dựa trên AUC) và valsartan ở liều lên đến 600 mg/kg/ngày (gấp 0,86 lần MRHD dựa trên AUC) chỉ ra rằng điều trị bằng sacubitril/valsartan trong quá trình hình thành cơ quan, mang thai và cho con bú có thể ảnh hưởng đến sự phát triển và khả năng sống sót của chuột con.

Những phát hiện tiền lâm sàng khác:

Sacubitril/Valsartan:

Ảnh hưởng đến amyloid- β : Trong nghiên cứu trên khỉ Cynomolgus trẻ (2 - 4 tuổi) được điều trị bằng sacubitril/valsartan (24 mg sacubitril/26 mg valsartan/kg/ngày) trong hai tuần, độ thanh thải A β CSF ở khỉ Cynomolgus bị giảm, làm tăng mức độ A β 1 - 40, 1 - 42 và 1 - 38 trong CSF; không có sự gia tăng tương ứng của mức độ A β trong não. Sự gia tăng A β 1-40 và 1 - 42 trong CSF không được quan sát thấy trong nghiên cứu tình nguyện viên khỏe mạnh hai tuần ở người. Ngoài ra, trong một nghiên cứu độc tính học trên khỉ Cynomolgus được điều trị bằng sacubitril/valsartan với liều 146 mg sacubitril/154 mg valsartan/kg/ngày trong 39 tuần, không có bằng chứng về sự hiện diện của mảng amyloid trong não. Tuy nhiên, hàm lượng amyloid không được đo định lượng trong nghiên cứu này.

Sacubitril:

Ảnh hưởng đến phát triển xương: Ở chuột con được điều trị bằng sacubitril (ngày 7 đến 70 sau sinh), có sự giảm phát triển khối lượng xương liên quan đến tuổi và kéo dài xương ở khoảng gấp đôi tiếp xúc AUC với chất chuyển hóa hoạt tính của sacubitril, LBQ657, dựa trên liều lâm sàng bệnh nhi sacubitril/valsartan là 3,1 mg/kg 2 lần/ngày. Cơ chế của những phát hiện này ở chuột con và do đó, sự liên quan đến trẻ em, là chưa rõ. Một nghiên cứu ở chuột trưởng thành chỉ cho thấy



tác dụng ức chế thoái qua tối thiểu đối với mật độ khoáng xương nhưng không ảnh hưởng đến bất kỳ thông số nào khác liên quan đến tăng trưởng xương, cho thấy không có tác dụng liên quan của sacubitril đối với xương ở nhóm bệnh nhân trưởng thành trong điều kiện bình thường. Tuy nhiên, không thể loại trừ sự can thiệp thoái qua nhẹ của sacubitril đối với giai đoạn đầu của quá trình lành xương ở người trưởng thành. Dữ liệu lâm sàng ở bệnh nhân nhi (nghiên cứu PANORAMA-HF) không cho thấy bằng chứng cho thấy sacubitril/valsartan có ảnh hưởng đến cân nặng, chiều cao, chu vi đầu và tỷ lệ gãy xương. Mật độ xương không được đo trong nghiên cứu. Tuy nhiên, dữ liệu bệnh nhi dài hạn về (xương) tăng trưởng và tỷ lệ gãy xương không có sẵn.

Valsartan:

Ở chuột con được điều trị bằng valsartan (ngày sau sinh thứ 7 đến 70), liều thấp tới 1 mg/kg/ngày đã gây ra những thay đổi dai dẳng không hồi phục ở thận bao gồm bệnh lý ống thận (đôi khi kèm theo hoại tử biểu mô ống thận) và giãn khung chậu. Những thay đổi ở thận này thể hiện tác dụng dược lý cường điều dự kiến của thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc chẹn angiotensin II loại 1; những tác dụng như vậy được quan sát thấy nếu chuột được điều trị trong 13 ngày đầu tiên của cuộc đời. Giai đoạn này trùng với 36 tuần mang thai ở người, đôi khi có thể kéo dài tới 44 tuần sau khi thụ thai ở người. Sự trưởng thành về chức năng của thận là một quá trình liên tục trong năm đầu tiên của cuộc đời ở người. Do đó, không thể loại trừ sự liên quan về mặt lâm sàng ở bệnh nhi dưới 1 tuổi, trong khi dữ liệu tiền lâm sàng không chỉ ra mối quan ngại về an toàn đối với bệnh nhi trên 1 tuổi.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 03 vi Alu/Alu x 10 viên, Hộp 04 vi Alu/Alu x 7 viên

16. Điều kiện bảo quản: Bảo quản thuốc ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

17. Hạn dùng của thuốc: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Đức Hòa, Tỉnh Tây Ninh, Việt Nam.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 0706888899