



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **Savurio 50**

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Savurio 50)

Thành phần dược chất:

Sacubitril/Valsartan..... 24,3 mg/25,7 mg
(dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan sodium 56,551 mg)

Thành phần tá dược:

Cellulose, microcrystalline M101; low-substituted hydroxypropyl cellulose; crospovidone (type A); silica, colloidal anhydrous; talc; magnesium stearate; hypromellose 6 cps; macrogols 6000; titanium dioxide.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén ovan, bao phim màu trắng, một mặt khum khắc SVP, một mặt khum tròn, cạnh và thành viên lảnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Savurio 50 được chỉ định ở người lớn để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng kèm phân suất tống máu giảm.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2 viên Savurio 50 x 2 lần/ngày, ngoại trừ các trường hợp được nêu bên dưới. Nên tăng liều gấp đôi sau 2 – 4 tuần để đạt liều đích 1 viên sacubitril/valsartan 97 mg/103 mg (4 viên Savurio 50) x 2 lần/ngày, nếu bệnh nhân có thể dung nạp.

Nếu bệnh nhân có các vấn đề về dung nạp thuốc (huyết áp tâm thu (SBP – Systolic blood pressure) \leq 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, suy giảm chức năng thận), cần điều chỉnh liều của các thuốc sử dụng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngưng dùng phối hợp sacubitril/valsartan.

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phối hợp sacubitril/valsartan được sử dụng đồng thời với các liệu pháp điều trị suy tim khác thay cho việc sử dụng một thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE - Angiotensin converting enzyme) hoặc một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB – Angiotensin II receptor blocker) khác. Do kinh nghiệm còn hạn chế trên những bệnh nhân hiện tại không dùng hoặc đang dùng liều thấp các thuốc ức chế ACE hoặc thuốc ARB, nên dùng liều khởi đầu sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg (1 viên Savurio 50) x 2 lần/ngày và tăng liều chậm (gấp đôi liều sau mỗi 3 – 4 tuần) ở những bệnh nhân này.

Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $>$ 5,4 mmol/lít hoặc SBP $<$ 100 mmHg. Cần nhắc dùng liều khởi đầu sacubitril/valsartan

24 mg/26 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân có SBP \geq 100 đến 110 mmHg.

Không nên sử dụng đồng thời Savurio 50 với thuốc ức chế ACE hoặc ARB. Do nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế ACE, dùng Savurio 50 sau ít nhất 36 giờ kể từ khi ngưng dùng thuốc ức chế ACE.

Valsartan trong phối hợp sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn so với valsartan trong các công thức viên nén khác.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Liều sử dụng nên phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate: độ lọc cầu thận ước tính) 60 – 90 ml/phút/1,73 m²). Cần nhắc sử dụng liều khởi đầu sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg x 2 lần/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), nên sử dụng thận trọng và khởi đầu với liều sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg x 2 lần/ngày. Chưa có kinh nghiệm sử dụng ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh nhóm A). Kinh nghiệm sử dụng thuốc còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) hoặc có chỉ số AST/ALT $>$ 2 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN – upper limit of the normal range). Nên sử dụng thận trọng và khởi đầu với liều sacubitril/valsartan 24 mg/26 mg x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân này. Chống chỉ định dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan ứ mật hoặc ứ mật (Child-Pugh nhóm C).

Trẻ em

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả khi sử dụng phối hợp sacubitril/valsartan ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi. Chưa có các dữ liệu có sẵn.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống,

Savurio 50 có thể được sử dụng kèm hoặc không kèm thức ăn. Uống nguyên viên với một ly nước, không nên bẻ hoặc nghiền viên thuốc.

Nếu quên dùng thuốc

Nên dùng thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày. Nếu



quên một liều, bỏ qua liều đã quên và dùng liều tiếp theo như lịch thông thường. Không dùng gấp đôi liều để bù liều đã quên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế ACE. Chỉ được khởi đầu sử dụng Savurio 50 sau ít nhất 36 giờ kể từ khi ngưng dùng thuốc ức chế ACE.

Tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc ức chế ACE hoặc ARB trước đó.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

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

Suy gan nặng, xơ gan ứ mật hoặc ứ mật.

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosterone (RAA)
Chống chỉ định sử dụng đồng thời phối hợp sacubitril/valsartan và các thuốc ức chế ACE do làm tăng nguy cơ phù mạch. Chỉ bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan sau ít nhất 36 giờ kể từ khi dùng liều cuối thuốc ức chế ACE. Nếu ngừng sử dụng sacubitril/valsartan, chỉ bắt đầu dùng thuốc ức chế ACE sau ít nhất 36 giờ kể từ khi dùng liều cuối sacubitril/valsartan.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren. Chống chỉ định phối hợp sacubitril/valsartan với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²).

Savurio 50 có chứa thành phần valsartan, do đó không sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa ARB.

Tụt huyết áp

Chỉ khởi đầu điều trị khi bệnh nhân có SBP ≥ 100 mmHg. Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân có SBP < 100 mmHg. Một số trường hợp tụt huyết áp triệu chứng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng sacubitril/valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt là bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bệnh nhân có bệnh thận hoặc có SBP thấp (<112 mmHg). Cần theo dõi huyết áp đều đặn khi khởi đầu điều trị hoặc trong quá trình điều chỉnh liều với sacubitril/valsartan. Nếu xảy ra tình trạng tụt huyết áp, khuyến cáo tạm thời giảm liều hoặc ngừng dùng thuốc. Cần nhắc điều chỉnh liều các thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị tăng huyết áp sử dụng đồng thời hoặc điều

trị các nguyên nhân khác gây tụt huyết áp (ví dụ: giảm thể tích dịch). Tụt huyết áp triệu chứng thường xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích dịch, ví dụ bệnh nhân đang sử dụng thuốc lợi tiểu, có chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều trị tình trạng giảm natri và/hoặc thể tích dịch trước khi khởi đầu điều trị với sacubitril/valsartan, tuy nhiên cần tiến hành thận trọng để tránh nguy cơ bị quá tải dịch.

Suy giảm chức năng thận

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên bao gồm đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ có nguy cơ bị tụt huyết áp nhiều hơn. Kinh nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) còn rất hạn chế và những bệnh nhân này có nguy cơ tụt huyết áp cao nhất. Chưa có kinh nghiệm ở những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối, không khuyến cáo sử dụng phối hợp sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân này.

Làm trầm trọng thêm chức năng thận

Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm giảm chức năng thận. Nguy cơ này có thể tăng thêm khi bệnh nhân mất nước hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID – Non steroidal anti-inflammatory drug). Cần nhắc giảm liều ở những bệnh nhân tiến triển suy giảm chức năng thận đáng kể trên lâm sàng.

Tăng kali máu

Không nên khởi đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh > 5,4 mmol/lít. Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm tăng nguy cơ tăng kali máu, mặc dù tình trạng hạ kali máu cũng có thể xảy ra. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường, giảm aldosterone, bệnh nhân có chế độ ăn nhiều kali hoặc đang dùng các chất đối kháng mineralocorticoid. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu tăng kali máu đáng kể trên lâm sàng, khuyến cáo điều chỉnh liều, tạm thời giảm liều hoặc ngừng dùng các thuốc sử dụng đồng thời. Nếu nồng độ kali huyết thanh > 5,4 mmol/lít, cần nhắc ngừng dùng thuốc.

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với sacubitril/valsartan. Nếu xảy ra tình trạng này, nên ngưng dùng sacubitril/valsartan ngay lập tức, thực hiện các biện pháp điều trị thích hợp và theo dõi đến khi giải quyết được các dấu hiệu và triệu chứng. Không được sử dụng lại thuốc. Trong trường hợp phù mạch được xác định chỉ xảy ra ở mắt và môi, tình trạng này nhìn chung thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc antihistamine có thể giúp giảm nhẹ triệu chứng.

Phù mạch liên quan đến phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi phù xảy ra ở vùng lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở, cần áp dụng kịp thời các biện pháp điều trị thích hợp, ví dụ sử dụng dung



dịch adrenaline 1 mg/1 ml (0,3 – 0,5 ml) và/hoặc các biện pháp cần thiết khác để đảm bảo thông thoáng đường thở.

Chưa có các nghiên cứu trên bệnh nhân có tiền sử phù mạch trước đó. Do những bệnh nhân này có nguy cơ cao phù mạch, cần thận trọng khi sử dụng sacubitril/valsartan. Chống chỉ định sử dụng phối hợp sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân đã có tiền sử phù mạch liên quan tới thuốc ức chế ACE hoặc ARB hoặc phù mạch di truyền hoặc vô căn.

Bệnh nhân da đen có nguy cơ bị phù mạch cao hơn.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Sacubitril/valsartan làm tăng urea máu và nồng độ creatinine huyết thanh ở những bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Cần thận trọng và theo dõi chức năng thận khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy tim độ IV (NYHA)

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy tim độ IV (NYHA) do kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân này.

Peptide natri lợi niệu tuýp B (B-type natriuretic peptide (BNP))

BNP không phải là một chỉ dấu sinh học phù hợp cho suy tim ở những bệnh nhân có sử dụng sacubitril/valsartan do BNP là một chất nền của neprilysin.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm trên lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) hoặc có AST/ALT > 2 ULN. Ở những bệnh nhân này, nồng độ thuốc có thể tăng và độ an toàn chưa được xác định, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc. Chống chỉ định sử dụng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan ứ mật hoặc ứ mật (Child-Pugh nhóm C).

Rối loạn tâm thần

Các tác dụng không mong muốn trên tâm thần như ảo giác, hoang tưởng, rối loạn giấc ngủ, loạn thần đã được ghi nhận liên quan đến việc sử dụng sacubitril/valsartan. Nếu bệnh nhân gặp phải các tình trạng này, nên cần nhắc ngưng dùng sacubitril/valsartan.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo dùng sacubitril/valsartan trong 3 tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định dùng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Valsartan

Chưa có kết luận về các bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai khi sử dụng các thuốc ức chế ACE trong 3 tháng đầu thai kỳ ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên không thể loại trừ trường hợp có sự tăng nhẹ nguy cơ. Nguy cơ tương tự có thể xuất hiện ở nhóm thuốc ARB

mặc dù chưa có các dữ liệu dịch tễ học có đối chứng ở nhóm thuốc này. Trừ trường hợp cần thiết phải sử dụng liệu pháp ARB, bệnh nhân dự định mang thai nên được sử dụng các thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế đã được thiết lập dữ liệu an toàn trong thai kỳ. Nên ngừng dùng ARB ngay khi xác định bệnh nhân mang thai, và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế nếu cần. Sử dụng các thuốc ARB trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ gây độc cho bào thai (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và cho trẻ sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali máu).

Nếu sử dụng các thuốc ARB từ 3 tháng giữa thai kỳ trở đi, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng các thuốc ARB cần được theo dõi chặt chẽ tình trạng tụt huyết áp.

Sacubitril

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính sinh sản.

Sacubitril/Valsartan

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril/valsartan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính sinh sản.

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ sacubitril/valsartan có tiết vào sữa mẹ ở người hay không. Mỗi thành phần sacubitril và valsartan tiết vào sữa ở chuột cho con bú. Do nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn ở trẻ bú mẹ/trẻ sơ sinh, không khuyến cáo sử dụng thuốc ở phụ nữ đang cho con bú. Cần nhắc ngừng dùng thuốc hoặc ngừng cho con bú tùy theo mức độ quan trọng của việc sử dụng sacubitril/valsartan đối với người mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Sacubitril/valsartan ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần chú ý chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các tương tác dẫn đến chống chỉ định sử dụng đồng thời

Các thuốc ức chế ACE

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế ACE, do việc sử dụng đồng thời chất ức chế neprilysin (NEP) và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Khởi đầu liệu pháp sacubitril/valsartan sau ít nhất 36 giờ kể từ liều cuối các thuốc ức chế ACE. Khởi đầu liệu pháp các thuốc ức chế ACE sau ít nhất 36 giờ kể từ liều cuối sacubitril/valsartan.

Aliskiren

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và các thuốc có chứa aliskiren ở những bệnh nhân đái tháo

đường hoặc suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²). Không khuyến cáo sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế renin trực tiếp như aliskiren do việc sử dụng đồng thời có thể làm tăng tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn như tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp).

Các tương tác dẫn đến không khuyến cáo sử dụng đồng thời

Sacubitril/valsartan có chứa valsartan, do đó không nên sử dụng đồng thời với các thuốc khác có chứa ARB.

Các tương tác cần thận trọng

Các chất nền OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ các statin

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, sacubitril/valsartan có thể làm tăng nồng độ các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với sacubitril/valsartan làm tăng C_{max} và AUC của atorvastatin và các chất chuyển hóa lần lượt gấp 2 lần và 1,3 lần. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và các statin. Chưa ghi nhận các tương tác có liên quan trên lâm sàng khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và simvastatin.

Các chất ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

Sử dụng liều đơn sildenafil đồng thời với sacubitril/valsartan ở bệnh nhân tăng huyết áp ở trạng thái ổn định làm giảm huyết áp đáng kể hơn so với khi chỉ sử dụng sacubitril/valsartan. Do đó, cần thận trọng khi khởi đầu sử dụng sildenafil hoặc các thuốc ức chế PDE5 khác ở những bệnh nhân đang được điều trị với sacubitril/valsartan.

Kali

Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (triamterene, amiloride), các thuốc đối kháng mineralocorticoid (như spironolactone, eplerenone), các chế phẩm bổ sung kali, muối thay thế chứa kali hoặc các tác nhân khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali và creatinine huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh nếu sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các tác nhân này.

Các NSAID, bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2 (cyclooxygenase-2)

Ở các bệnh nhân cao tuổi, giảm thể tích dịch (bao gồm bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu), hoặc tổn thương chức năng thận, sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và các NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm trầm trọng thêm chức năng thận. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi khởi đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và các NSAID.

Lithi

Tăng nồng độ và độc tính lithi trong huyết thanh (có thể hồi phục) đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi và các thuốc ức chế ACE hoặc ARB, bao gồm

sacubitril/valsartan. Do đó, không khuyến cáo sử dụng phối hợp này. Nếu cần thiết sử dụng, cần theo dõi thận trọng nồng độ lithi trong huyết thanh. Nguy cơ độc tính lithi có thể tăng thêm khi sử dụng đồng thời với một thuốc lợi tiểu.

Furosemide

Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và furosemide không ảnh hưởng đến dược động học của sacubitril/valsartan nhưng làm giảm C_{max} và AUC của furosemide lần lượt 50% và 28%. Tuy không có thay đổi liên quan đến thể tích nước tiểu, nồng độ natri bài tiết trong nước tiểu giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ kể từ khi sử dụng đồng thời. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân được sử dụng sacubitril/valsartan, liều trung bình hàng ngày của furosemide không thay đổi trong suốt nghiên cứu.

Các nitrate, ví dụ nitroglycerine

Không có các tương tác thuốc liên quan đến hạ huyết áp giữa sacubitril/valsartan và nitroglycerine dùng đường tĩnh mạch. Sử dụng đồng thời nitroglycerine và sacubitril/valsartan dẫn đến sự khác biệt trong nhịp tim (5 nhịp/phút) so với khi chỉ sử dụng nitroglycerine. Tác động tương tự trên nhịp tim cũng xảy ra khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các nitrate đặt dưới lưỡi, dùng đường uống hoặc qua da. Nhìn chung, không cần thiết điều chỉnh liều.

Các chất vận chuyển OATP và MRP2

Các chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là các chất nền OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3, đồng thời valsartan cũng là một chất nền MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các chất ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (ví dụ rifampicin, ciclosporin), OAT1 (ví dụ tenofovir, cidofovir) hoặc MRP2 (ví dụ ritonavir) có thể làm tăng nồng độ của LBQ657 hoặc valsartan. Cần theo dõi bệnh nhân thích hợp khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị phối hợp các thuốc này.

Metformin

Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với metformin làm giảm đồng thời C_{max} và AUC của metformin 23%. Chưa rõ mối liên quan trên lâm sàng của các phát hiện này. Do đó, cần đánh giá tình trạng lâm sàng khi khởi đầu điều trị với sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân đang dùng metformin.

Không có tương tác đáng kể

Không có tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng được ghi nhận khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, amlodipine, omeprazole, carvedilol hoặc phối 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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các trường hợp cần ngưng dùng thuốc và gặp bác sĩ hoặc đến các cơ sở y tế gần nhất ngay

Sung mặt, môi, lưỡi và/hoặc họng, có thể gây khó thở hoặc khó nuốt. Những triệu chứng này có thể là dấu hiệu của phù mạch (một tác dụng không mong muốn ít gặp, có thể xảy ra ở 1/100 người).

Tóm tắt các ADR

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi điều trị với sacubitril/valsartan là tụt huyết áp (17,6%), tăng kali máu (11,6%) và suy thận (10,1%). Phù mạch được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng sacubitril/valsartan (0,5%).

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được sắp xếp theo hệ cơ quan và theo tần suất giảm dần, trong đó: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

| Hệ cơ quan | Tác dụng không mong muốn | Tần suất |
|---------------------------------|--------------------------|----------------|
| Máu và hệ bạch huyết | Thiếu máu | Thường gặp |
| Hệ miễn dịch | Quá mẫn | Ít gặp |
| Chuyển hóa và dinh dưỡng | Tăng kali máu | Rất thường gặp |
| | Hạ kali máu | Thường gặp |
| | Tụt đường huyết | Thường gặp |
| Hệ thần kinh | Chóng mặt | Thường gặp |
| | Đau đầu | |
| | Ngất | |
| | Chóng mặt tư thế | Ít gặp |
| Tai và tiền đình | Choáng váng | Thường gặp |
| Mạch | Tụt huyết áp | Rất thường gặp |
| | Hạ huyết áp thể đứng | Thường gặp |
| Hô hấp, lồng ngực và trung thất | Ho | Thường gặp |
| Tiêu hóa | Tiêu chảy | Thường gặp |
| | Buồn nôn | |
| | Viêm dạ dày | |
| Da và mô dưới da | Ngứa | Ít gặp |
| | Phát ban | |
| | Phù mạch | |
| Thận và tiết niệu | Suy giảm chức năng thận | Rất thường gặp |
| | Suy thận (suy | Thường gặp |

| Hệ cơ quan | Tác dụng không mong muốn | Tần suất |
|------------|--------------------------|--------------|
| | thận, suy thận cấp) | |
| Chung | Mệt mỏi | Thường gặp |
| | Suy nhược | |
| Tâm thần | Áo giác ¹ | Hiếm gặp |
| | Rối loạn giấc ngủ | |
| | Hoang tưởng | Rất hiếm gặp |

¹Bao gồm ảo giác thính giác và thị giác

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu gặp các ADR nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc và báo ngay với bác sĩ.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Dữ liệu liên quan tới quá liều ở người còn hạn chế. Liều đơn 583 mg sacubitril/617 mg valsartan và đa liều 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (dùng trong 14 ngày) đã được chứng minh có thể dung nạp tốt ở người tình nguyện khỏe mạnh.

Cách xử trí

Tụt huyết áp là triệu chứng quá liều thường gặp nhất do tác động hạ huyết áp của sacubitril/valsartan và cần điều trị triệu chứng khi gặp phải.

Thuốc không được loại bỏ qua thẩm phân máu do gắn kết mạnh với protein.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc tác động trên hệ renin – angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB), các phối hợp khác

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế tác dụng

Sacubitril/valsartan hoạt động theo cơ chế ức chế thụ thể angiotensin neprilysin do ức chế đồng thời neprilysin (peptide nội sinh trung tính, NEP) thông qua LBQ657 (chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền chất sacubitril), và ức chế thụ thể angiotensin II type 1 (AT1) thông qua valsartan. Sacubitril/valsartan làm gia tăng các peptide bị phân hủy bởi neprilysin (ví dụ các peptide natri lợi niệu (NP)) nhờ LBQ657 và đồng thời ức chế các tác động của angiotensin II nhờ valsartan, từ đó mang lại lợi ích cho bệnh nhân suy tim. Các NP thể hiện tác động thông qua việc hoạt hoá các thụ thể đôi guanylyl cyclase gắn trên màng, dẫn đến làm tăng nồng độ của chất truyền tin thứ cấp cGMP (cyclic guanosine monophosphate), từ đó làm giãn mạch, natri niệu và lợi niệu, tăng độ lọc cầu thận và lưu thông máu qua thận, ức chế giải phóng renin và aldosterone, giảm hoạt tính giao cảm và các tác động chống phì đại và chống xơ hóa.

Valsartan ức chế các tác động bất lợi trên tim và thận của angiotensin II thông qua ức chế chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế sự giải phóng aldosterone phụ thuộc angiotensin II, từ đó ức chế kéo dài hệ renin-angiotensin-



aldosterone, dẫn đến co mạch, giữ natri và dịch tại thận, kích thích sự tăng trưởng và phát triển của tế bào, từ đó giúp tái cấu trúc tim mạch.

Tác động dược lực học

Các tác động dược lực học của sacubitril/valsartan được đánh giá sau khi dùng liều đơn và đa liều ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy tim phù hợp với tác động ức chế đồng thời neprilysin và hệ RAA. Trong một nghiên cứu có đối chứng sử dụng valsartan trong 7 ngày ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF), sử dụng sacubitril/valsartan giúp tăng tác động natri niệu, tăng cGMP trong nước tiểu và giảm nồng độ MR-proANP (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) và NT-proBNP (*N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*) trong huyết tương so với khi sử dụng valsartan. Trong một nghiên cứu 21 ngày ở bệnh nhân HFrEF, sử dụng sacubitril/valsartan làm tăng đáng kể ANP và cGMP trong nước tiểu, cGMP huyết tương và giảm NT-proBNP, aldosterone và endothelin-1 trong huyết tương so với ban đầu. Hoạt tính và nồng độ renin trong huyết tương tăng chứng tỏ thụ thể AT1 bị chặn. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, sử dụng sacubitril/valsartan làm giảm nồng độ NT-proBNP và tăng nồng độ BNP trong huyết tương, cGMP trong nước tiểu so với khi dùng enalapril. BNP không phải là chỉ dấu sinh học thích hợp sử dụng cho bệnh nhân suy tim điều trị bằng sacubitril/valsartan do BNP là chất nền neprilysin. NT-proBNP không phải là chất nền neprilysin, do đó thích hợp hơn để sử dụng làm chỉ dấu sinh học.

Trong một nghiên cứu lâm sàng về khoảng QT ở người nam tình nguyện khỏe mạnh, dùng liều đơn sacubitril/valsartan 194 mg/206 mg và 583 mg/617 mg không có tác động trên tái cực tim.

Neprilysin là một trong số các enzyme liên quan đến thanh thải amyloid- β ($A\beta$) từ não và dịch não tủy. Sử dụng sacubitril/valsartan 194 mg/206 mg 1 lần/ngày trong 2 tuần ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng $A\beta$ 1-38 trong dịch não tủy so với khi sử dụng giả dược và không có sự thay đổi trong nồng độ $A\beta$ 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy. Chưa rõ mối liên quan trên lâm sàng của các phát hiện này.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Valsartan trong phối hợp sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các công thức viên nén khác; trong đó 26 mg, 51 mg và 103 mg valsartan trong phối hợp sacubitril/valsartan lần lượt tương ứng với hàm lượng 40 mg, 80 mg và 160 mg trong dạng bào chế viên nén valsartan.

Hấp thu

Sau khi uống, thuốc phân tách thành 2 thành phần valsartan và dạng tiền chất sacubitril. Sacubitril được tiếp tục chuyển hóa thành chất chuyển hóa có hoạt tính

LBQ657. Nồng độ đỉnh của các chất này trong huyết tương lần lượt đạt được sau 2 giờ, 1 giờ và 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của sacubitril và valsartan ước tính lần lượt đạt khoảng hơn 60% và 23%. Sau khi dùng 2 lần/ngày phối hợp sacubitril/valsartan, 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 tích lũy không đáng kể trong khi LBQ657 tích lũy 1,6 lần. Sử dụng kèm thức ăn không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến nồng độ sacubitril, LBQ657 và valsartan. Sacubitril/valsartan có thể dùng kèm hoặc không kèm thức ăn.

Phân bố

Sacubitril, LBQ657 và valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương (94%-97%). Dựa trên mối tương quan giữa nồng độ các chất trong huyết tương và dịch não tủy, LBQ657 qua được 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 đạt 75 lít và 103 lít.

Chuyển hóa

Sacubitril được chuyển hóa thành LBQ657 thông qua carboxylesterase 1b và 1c, lượng LBQ657 được tiếp tục chuyển hóa không đáng kể. Valsartan được chuyển hóa với mức độ tối thiểu, chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxyl của valsartan được xác định trong huyết tương ở nồng độ thấp (<10%).

Do quá trình chuyển hóa thông qua enzyme CYP450 của sacubitril và valsartan hạn chế, sử dụng đồng thời phối hợp sacubitril/valsartan với các thuốc có tác động trên enzyme CYP450 được cho là không gây ảnh hưởng trên dược động học.

Các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* cho thấy nguy cơ thấp xảy ra tương tác thuốc liên quan đến CYP450, do sự chuyển hóa hạn chế của sacubitril/valsartan qua các enzyme CYP450. Sacubitril/valsartan không cảm ứng hoặc ức chế các enzyme này.

Thải trừ

Sau khi dùng đường uống, 52-68% sacubitril (chủ yếu LBQ657), khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa được thải trừ qua nước tiểu, 37-48% sacubitril (chủ yếu LBQ657), 86% valsartan và các chất chuyển hóa được thải trừ qua phân.

Sacubitril, LBQ657 và valsartan có thời gian bán thải trung bình trong huyết tương lần lượt đạt khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Tính tuyến tính

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

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

So với người trẻ tuổi, nồng độ LBQ657 và valsartan tăng lần lượt 42% và 30% ở bệnh nhân > 65 tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Đã có ghi nhận mối tương quan giữa chức năng thận và nồng độ LBQ657 ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng. Nồng độ LBQ657 tăng 1,4 lần ở bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/phút/1,73m}^2 \leq \text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) và tăng 2,2 lần ở bệnh nhân suy thận nặng ($15 \text{ ml/phút/1,73m}^2 \leq \text{eGFR} \leq 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) so với bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ ml/phút/1,73m}^2 \leq \text{eGFR} \leq 90 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) (nhóm bệnh nhân có số lượng lớn nhất trong nghiên cứu PARADIGM-HF). Nồng độ valsartan tương tự nhau ở các nhóm bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Chưa có các nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Tuy nhiên, do LBQ657 và valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương, do đó có thể khó loại bỏ khi chạy thận.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình, nồng độ sacubitril lần lượt tăng 1,5 lần và 3,4 lần, nồng độ LBQ657 lần lượt tăng 1,5 lần và 1,9 lần, nồng độ valsartan lần lượt tăng 1,2 lần và 2,1 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Tuy nhiên, ở bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến trung bình, nồng độ LBQ tự do lần lượt tăng 1,47 lần và 3,08 lần, nồng độ valsartan tự do lần lượt tăng 1,09 lần và 2,20 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Chưa có các nghiên cứu sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy

gan nặng, xơ gan ú mật hoặc ú mật.

Giới tính

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON VẬN



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI

(**SaviPharm J.S.C**)

Lô Z01-02-03a, Khu Công nghiệp trong Khu Chế xuất Tân Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (84.28) 37700142-143-144

Fax: (84.28) 37700145



Tp Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 02 năm 2023

KỢI TỔNG GIÁM ĐỐC
PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC (CL - KHCN) *[Signature]*

SAVI
ĐS. LÊ THANH BÌNH