

	PHẦN I:	TÀI LIỆU HÀNH CHÍNH	Trang 1/ 12
	3.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	
APIRESTOR 49/51			

Ngày 28 tháng 09 năm 2023

Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Viên nén bao phim APIRESTOR

Rx Viên nén bao phim APIRESTOR 24/26

Rx Viên nén bao phim APIRESTOR 49/51

Rx Viên nén bao phim APIRESTOR 97/103

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Đề xa tâm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC, DẠNG BẢO CHẾ

1. APIRESTOR 24/26:

- Thành phần dược chất:

Sacubitril/ Valsartan 24 mg/ 26 mg

- Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, crospovidone , low-Substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearat, colloidal silicon dioxide, hypromellose 2910, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.

❖ **Dạng bào chế :** Viên nén bao phim. Viên nén tròn bao phim, màu vàng, hai mặt trơn.

2. APIRESTOR 49/51:

- Thành phần dược chất:

Sacubitril/ Valsartan 49 mg/ 51 mg

- Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, crospovidone , Low-Substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearat, colloidal silicon dioxide, hypromellose 2910, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.

❖ **Dạng bào chế :** Viên nén bao phim. Viên nén dài bao phim, màu vàng, một mặt trơn, một mặt có vạch ngang.

3. APIRESTOR 97/103:

- Thành phần dược chất:

Sacubitril/ Valsartan 97 mg/ 103 mg

- Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, crospovidone, Low-Substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearat, colloidal silicon dioxide, hypromellose 2910, polyethylene glycol 6000, talc, titanium dioxide, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.

❖ **Dạng bào chế :** Viên nén bao phim. Viên nén dài bao phim, màu hồng. Một mặt trơn, một mặt có chữ API

CHỈ ĐỊNH

APIRESTOR được chỉ định điều trị suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân (người lớn) có rối loạn chức năng tâm thu.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

❖ Cách dùng:

- Dùng đường uống. Uống nguyên viên với một lượng nước vừa đủ.
- Uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

❖ Liều dùng: Theo chỉ định của bác sỹ.

- Liều khởi đầu được khuyến cáo: 1 viên APIRESTOR 49/51 (Sacubitril/ valsartan 49 mg/51 mg), uống 2 lần/ ngày, trừ các tình huống được mô tả dưới đây. Nên tăng gấp đôi liều sau 2- 4 tuần đến liều mục tiêu 1 viên APIRESTOR 97/103 (Sacubitril/ valsartan 97 mg/103 mg), uống 2 lần/ ngày, tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân.
- Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời, chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng Sacubitril/ Valsartan.
- Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, APIRESTOR được dùng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế enzyme chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB). Nên dùng liều khởi đầu 24 mg/ 26 mg, hai lần mỗi ngày và điều chỉnh liều chậm (tăng gấp đôi sau mỗi 3 - 4 tuần) trên những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế enzyme chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng các thuốc này với liều thấp.
- Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc có huyết áp tâm thu < 100 mmHg. Nên xem xét dùng liều khởi đầu 24 mg/ 26 mg, hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân có huyết áp tâm thu $\geq 100 - 110$ mmHg.
- Không nên dùng APIRESTOR cùng với thuốc ức chế enzyme chuyển (ACE) hoặc ức chế thụ thể (ARB). Do tiềm ẩn nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế enzyme chuyển, không bắt đầu sử dụng APIRESTOR trong vòng ít nhất 36 giờ sau khi ngừng liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế enzyme chuyển.
- Valsartan chứa trong APIRESTOR có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các công thức thuốc viên nén khác trên thị trường.
- Nếu quên một liều, bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

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

Suy thận

- Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] 60-90 ml/phút/1,73 m²). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 24 mg/26 mg, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR 30-60 ml/ phút/ 1,73 m²). Do kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/ phút/ 1,73 m²), cần thận trọng khi dùng APIRESTOR và khuyến cáo dùng liều khởi đầu 24 mg/26 mg, hai lần mỗi ngày. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng APIRESTOR.

Suy gan

- Không cần điều chỉnh liều khi dùng APIRESTOR cho bệnh nhân suy gan nhẹ (phân loại Child-Pugh A). Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao gấp hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần thận trọng khi dùng APIRESTOR ở những bệnh nhân này và liều khởi đầu được khuyến cáo là 24 mg/ 26 mg, hai lần mỗi ngày. Chống chỉ định dùng APIRESTOR ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ú mật (phân loại Child-Pugh C).

Nhóm bệnh nhân trẻ em

- Độ an toàn về hiệu quả của APIRESTOR ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng thuốc.

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với các hoạt chất hoặc bất cứ thành phần tá dược nào được liệt kê trong mục Thành phần tá dược.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển. Không nên dùng APIRESTOR trong vòng 36 giờ sau khi dùng điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển.
- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế enzym chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin.
- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc chứa aliskiren trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc ở bệnh nhân suy thận ($eGFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).
- Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.
- Phụ nữ có thai.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phong tỏa kép hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS):

- Không dùng đồng thời APIRESTOR với thuốc ức chế enzym chuyển do nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu dùng APIRESTOR trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế enzym chuyển. Nếu ngừng dùng APIRESTOR, điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển không nên bắt đầu trong vòng 36 giờ sau liều cuối của APIRESTOR.
- Thận trọng khi dùng đồng thời APIRESTOR với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren. Không được dùng đồng thời APIRESTOR với aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường típ 2.
- Không dùng đồng thời APIRESTOR với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin do tác dụng chẹn thụ thể angiotensin II của APIRESTOR.

Hạ huyết áp

- Không nên bắt đầu điều trị trừ khi huyết áp tâm thu $\geq 100 \text{ mmHg}$. Những bệnh nhân có huyết áp tâm thu $< 100 \text{ mmHg}$ chưa được nghiên cứu. Các trường hợp hạ huyết áp triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR trong các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thận và bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp ($< 112 \text{ mmHg}$).
- Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi chuẩn độ liều APIRESTOR nên theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, khuyến cáo chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng APIRESTOR. Nên xem xét điều chỉnh liều của thuốc lợi tiểu, thuốc chống tăng huyết áp dùng đồng thời 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 hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích, ví dụ do điều trị lợi tiểu, hạn chế muối trong chế độ ăn, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều chỉnh sự thiếu hụt natri và/hoặc giảm thể tích trước khi bắt đầu điều trị bằng APIRESTOR, tuy nhiên, phải cân nhắc và thận trọng với điều chỉnh này với nguy cơ quá tải thể tích.

Suy giảm chức năng thận

- Đánh giá bệnh nhân suy tim nên luôn bao gồm đánh giá chức năng thận. Những bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nhiều nguy cơ bị hạ huyết áp. Kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận (GFR) ước tính < 30 ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân này có nguy cơ cao nhất về hạ huyết áp. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng APIRESTOR.

Suy giảm chức năng thận

- Sử dụng APIRESTOR có thể liên quan đến suy giảm chức năng thận. Nguy cơ này có thể tăng thêm do mất nước hoặc sử dụng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Nên xem xét giảm liều ở những bệnh nhân phát sinh giảm chức năng thận có ý nghĩa lâm sàng.

Tăng kali máu

- Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l. Sử dụng sacubitril/valsartan có thể liên quan đến tăng nguy cơ về tăng kali máu, mặc dù giảm kali máu cũng có thể xảy ra. Khuyến cáo theo dõi kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, bệnh đái tháo đường hoặc giảm aldosteron huyết hoặc những người có chế độ ăn nhiều kali hoặc đang dùng thuốc đối kháng corticoid khoáng). Nếu bệnh nhân tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng, khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời hoặc chuẩn độ giảm liều tạm thời hoặc ngừng dùng thuốc. Nên xem xét ngừng điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l.

Phù mạch

- Phù mạch đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR.
- Nếu phù mạch xuất hiện, nên ngừng dùng APIRESTOR ngay và có biện pháp điều trị thích hợp và theo dõi cho đến khi hết hẳn các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng. Không được dùng lại APIRESTOR. Trường hợp vị trí phù mạch được xác định khu trú ở mắt và môi, phù mạch thường tự thoái lui mà không cần điều trị, mặc dù có thể sử dụng thuốc kháng histamin để làm giảm triệu chứng.
- Phù mạch liên quan đến phù thanh môn có thể gây tử vong. Nếu phù mạch xuất hiện ở lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản và là nguyên nhân gây tắc nghẽn đường thở, cần triển khai ngay các biện pháp điều trị thích hợp bằng tiêm dưới da adrenalin 1:1000 (0,3 mL đến 0,5 mL) và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo thông khí.
- Chưa có nghiên cứu sử dụng thuốc trên nhóm bệnh nhân có tiền sử phù mạch trước đó. Do các bệnh nhân này có nguy cơ phù mạch cao hơn, khuyến cáo thận trọng khi sử dụng APIRESTOR cho họ. Không sử dụng APIRESTOR cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển hoặc liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin trước đó, hoặc bệnh nhân phù mạch di truyền.

- Bệnh nhân da đen có thể tăng mẫn cảm với hiện tượng phù mạch.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

- Tương tự các thuốc khác ảnh hưởng trên hệ renin-angiotensin-aldosteron, APIRESTOR có thể làm tăng ure máu và nồng độ creatinin huyết thanh trên bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên. Cần thận trọng trên những bệnh nhân hẹp động mạch thận và khuyến cáo theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân với phân loại chức năng độ IV theo NYHA

- Cần thận trọng khi sử dụng APIRESTOR cho bệnh nhân NYHA độ IV do kinh nghiệm lâm sàng với đối tượng bệnh nhân này còn hạn chế.

Peptid lợi niệu natri type B (BNP)

- BNP không phải là một chất chỉ điểm sinh học thích hợp về suy tim ở bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR vì nó là một cơ chất của neprilysin.

Bệnh nhân suy gan

- Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao gấp hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, nồng độ có thể tăng lên và độ an toàn chưa được xác định. Do đó khuyến cáo nên thận trọng khi dùng APIRESTOR ở những bệnh nhân này. Chống chỉ định dùng APIRESTOR ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C).

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

Phụ nữ có khả năng mang thai (và các biện pháp tránh thai nếu có)

- Phụ nữ có khả năng mang thai nên được tư vấn về những hệ quả của việc sử dụng APIRESTOR trong khi mang thai và nên được khuyến sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị bằng APIRESTOR và 1 tuần sau khi dùng liều thuốc cuối cùng.

Phụ nữ có thai

- Tương tự các thuốc khác tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin-aldosteron, không sử dụng APIRESTOR trong thời kỳ có thai. APIRESTOR tác động đối kháng angiotensin II. Do đó, không thể loại trừ nguy cơ của thuốc trên thai nhi. Đã có các báo cáo về tổn thương do thuốc trên sự phát triển của thai nhi (như sảy thai tự nhiên, thiếu ối và rối loạn chức năng thận ở trẻ sơ sinh) khi người mẹ mang thai dùng valsartan. Bệnh nhân nên được khuyến ngưng APIRESTOR ngay sau khi mang thai và thông báo cho bác sĩ của mình.

Phụ nữ cho con bú

- Hiện chưa biết APIRESTOR có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Thành phần của APIRESTOR, sacubitril và valsartan bài tiết vào sữa chuột cống mẹ. Do nguy cơ các phản ứng bất lợi có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh và trẻ nhũ bú mẹ, khuyến cáo không dùng APIRESTOR trong thời gian cho con bú. Nên cân nhắc quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng APIRESTOR trong thời gian cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của APIRESTOR đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

- Chưa có các dữ liệu về tác dụng của APIRESTOR trên khả năng sinh sản của người. Thuốc không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản đã được chứng minh trong các nghiên cứu với APIRESTOR trên chuột cống đực và cái.

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

- Không có nghiên cứu liên quan được tiến hành, cần thận trọng khi sử dụng máy móc hoặc lái xe, do uống thuốc có thể gây chóng mặt và mệt mỏi.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC

Tương tác thuốc chống chỉ định

- *Các thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE):* Chống chỉ định sử dụng đồng thời APIRESTOR với các thuốc ức chế enzym chuyển do sự ức chế đồng thời của neprilysin (NEP) và thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Không bắt đầu sử dụng APIRESTOR trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế enzym chuyển. Không bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối APIRESTOR.

- *Aliskiren:* Chống chỉ định sử dụng đồng thời APIRESTOR cho bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Tương tác thuốc khuyến cáo không sử dụng đồng thời

- Không nên dùng đồng thời APIRESTOR với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) do tác dụng chẹn thụ thể angiotensin II của APIRESTOR.

- Nên tránh dùng thuốc đồng thời với aliskiren trên bệnh nhân suy thận (Tốc độ lọc cầu thận ước tính $< 60 \text{ mL/phút/1.73 m}^2$).

Tương tác đã được ghi nhận cần cân nhắc khi phối hợp.

- *Các Statin:* Các dữ liệu *in vitro* cho thấy sacubitril ức chế các hệ vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, APIRESTOR có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với APIRESTOR làm tăng gấp đôi nồng độ Cmax của atorvastatin và các chất chuyển hóa của thuốc và làm tăng đến 1,3 lần diện tích dưới đường cong AUC.
- Thận trọng khi dùng đồng thời APIRESTOR với các statin. Không có tương tác lâm sàng giữa thuốc-thuốc được quan sát thấy khi dùng chung simvastatin và APIRESTOR.
- *Ức chế PDE5 bao gồm sildenafil:*
 - Dùng thêm đồng thời liều đơn sildenafil cùng với APIRESTOR ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân tăng huyết áp gây hạ huyết áp mạnh hơn so với dùng APIRESTOR đơn độc.
 - Do đó, nên thận trọng khi bắt đầu dùng sildenafil hoặc thuốc ức chế PDE-5 khác cho bệnh nhân được điều trị bằng APIRESTOR.

Tương tác thuốc có thể xuất hiện cần được cân nhắc khi phối hợp

- *Kali:* Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như triamteren, amilorid), các thuốc đối kháng thụ thể corticoid khoáng (như spironolacton, eplerenon), các chế phẩm bổ sung kali hoặc các dạng muối có chứa kali có thể dẫn đến làm tăng nồng độ kali huyết thanh và dẫn đến tăng nồng độ creatinin huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh nếu sử dụng đồng thời APIRESTOR với các thuốc này.
- *Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)* bao gồm các thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (các thuốc ức chế COX-2): Trên bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm các bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, sử dụng đồng thời APIRESTOR và các thuốc NSAID có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm xấu đi chức năng thận. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc thay đổi điều trị trên bệnh nhân đang dùng các thuốc NSAID sử dụng đồng thời APIRESTOR.
- *Lithi:* Khả năng tương tác thuốc giữa APIRESTOR và lithi chưa được nghiên cứu. Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển hoặc các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Do đó, khuyến cáo thận trọng theo dõi nồng độ lithi huyết thanh khi sử dụng đồng thời với APIRESTOR. Nếu sử dụng cùng một thuốc lợi tiểu, nguy cơ độc tính của lithi còn có thể tăng thêm.
- *Furosemide:* Sử dụng đồng thời APIRESTOR và furosemide không ảnh hưởng đến dược động học của APIRESTOR nhưng làm giảm Cmax và AUC của furosemide lần lượt là 50% và 28%. Mặc dù không có sự thay đổi liên quan đến lượng nước tiểu, sự bài tiết natri qua nước tiểu đã giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng đồng thời. Liều trung bình hàng ngày của furosemide không thay đổi so với ban đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR.
- *Nitrate như nitroglycerine:* Không có tương tác thuốc - thuốc giữa APIRESTOR và nitroglycerine tiêm tĩnh mạch liên quan đến việc giảm huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerine và APIRESTOR có liên quan đến sự khác biệt điều trị 5 bpm của nhịp tim so với liệu pháp chỉ dùng nitroglycerine. Có thể xảy ra một tác động tương tự lên nhịp tim khi APIRESTOR được dùng cùng với nitrate ngậm dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nói chung không cần điều chỉnh liều.
- *Các chất vận chuyển OATP và MRP2:* Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (sacubitrilat) và valsartan là cơ chất OATP1B1, OATP1B3 và OAT3; valsartan cũng là cơ chất MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời APIRESTOR với các thuốc ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (như rifampin, cyclosporin) hoặc MRP2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ sacubitrilat hoặc valsartan tương ứng trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị với các thuốc này.

- **Metformin:** Sử dụng đồng thời APIRESTOR với metformin đã giảm C_{max} và AUC của metformin lên đến 23%. Chưa biết rõ sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này. Do đó, khi bắt đầu điều trị bằng APIRESTOR ở bệnh nhân dùng metformin, cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tương tác không có ý nghĩa

- **Tương tác thuốc - thuốc** không có ý nghĩa trên lâm sàng đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời APIRESTOR với furosemid, digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, metformin, omeprazol, carvedilol, nitroglycerin đường tĩnh mạch hoặc dạng kết hợp levonorgestrel/ ethinyl estradiol.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn:

- Các phản ứng có hại được báo cáo phổ biến nhất khi điều trị với sacubitril / valsartan là hạ huyết áp (17,6%), tăng kali huyết (11,6%) và suy thận (10,1%) (xem phần 4.4). Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/ valsartan (0,5%) (xem mô tả các phản ứng có hại đã chọn).

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn:

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

Bảng 1: Danh sách các phản ứng bất lợi

Phân loại hệ thống cơ quan	Các tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	Tăng kali máu*	Rất thường gặp
	Giảm kali máu, hạ đường huyết	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng, nhức đầu, ngất	Thường gặp
	Chóng mặt tư thế	Ít gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Chóng mặt	Thường gặp
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp thể đứng	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ho	Thường gặp
Rối loạn tiêu hoá	Tiêu chảy, buồn nôn, viêm dạ dày	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa, phát ban, phù mạch *	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Suy giảm chức năng thận *	Rất thường gặp
	Suy thận (Suy thận, suy thận cấp)	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi, suy nhược	Thường gặp

(*) Xem mô tả các phản ứng có hại chọn lọc.

Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc:

- *Phù mạch:* Phù mạch đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phù mạch đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR, so với 0,2% bệnh nhân điều trị bằng enalapril. Tỷ lệ phù mạch cao hơn đã được quan sát thấy ở bệnh nhân người da đen điều trị bằng APIRESTOR (2,4%) và enalapril (0,5%).
- *Tăng kali máu và kali huyết thanh:* Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, tăng kali máu và nồng độ kali huyết thanh > 5,4 mmol/l đã được báo cáo theo thứ tự ở 11,6% và 19,7% bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR và 14,0% và 21,1% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.
- *Huyết áp:* Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, hạ huyết áp và huyết áp tâm thu thấp có ý nghĩa lâm sàng (< 90 mmHg và giảm so với ban đầu > 20 mmHg) đã được báo cáo theo thứ tự ở 17,6% và 4,76% bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR so với 11,9% và 2,67% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.
- *Suy thận:* Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, suy thận đã được báo cáo ở 10,1% bệnh nhân điều trị bằng APIRESTOR và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng enalapril.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

- Trong quá trình nghiên cứu lâm sàng có thể kiểm soát ở người tăng huyết áp, các ADR tương đương giữa nhóm điều trị bằng valsartan và nhóm dùng placebo. Tần suất ADR không phụ thuộc vào liều, thời gian điều trị, tuổi, giới tính hoặc dân tộc.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, 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 (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng quá liều:

- Bao gồm hạ huyết áp nặng, nhịp tim nhanh, giảm ý thức, suy tuần hoàn có thể kèm theo sốc. Chậm nhịp tim cũng có thể xảy ra do kích thích thần kinh phó giao cảm. Nếu xảy ra hạ huyết áp triệu chứng, cần đặt người bệnh trong tư thế nằm ngửa, đầu thấp, truyền tĩnh mạch dung dịch natri clorid 0,9%.

Xử trí quá liều:

- Phụ thuộc vào thời gian dùng quá liều thuốc, biểu hiện và mức độ nặng của các triệu chứng, nhưng biện pháp quan trọng nhất là ổn định huyết động cho người bệnh.
- Thăm tách máu không loại bỏ được valsartan.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Các tác nhân hoạt động trên hệ thống renin-angiotensin; Angiotensin II, dạng kết hợp khác.

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế tác dụng:

- Sacubitril/ Valsartan ức chế theo cơ chế tác dụng mới của chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin (ARNI) bằng cách ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) thông qua sacubitrilat - là chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc sacubitril và bằng cách ức chế thụ thể angiotensin II typ 1 (AT1) của valsartan.
- Hiệu quả hỗ trợ trên tim mạch và tác dụng trên thận của Sacubitril/ Valsartan trên bệnh nhân suy tim là do sacubitrilat làm tăng nồng độ các peptid bị phân hủy bởi neprilysin như natriuretic peptides (NP) và tác dụng ức chế đồng thời tác dụng bất lợi của angiotensin II bởi valsartan.

- Các NP thể hiện tác dụng thông qua hoạt hóa thụ thể guanylyl cyclase gắn trên màng dẫn đến làm tăng nồng độ các guanosin monophosphat vòng truyền tin thứ cấp (cGMP), do đó thúc đẩy sự giãn mạch, tăng thải trừ natri và lợi niệu, tăng tốc độ lọc cầu thận và tăng lưu lượng máu qua thận, ức chế giải phóng renin và aldosteron, giảm hoạt động giao cảm, tác dụng chống phì đại và chống xơ hóa. Hoạt hóa kéo dài hệ renin-angiotensin-aldosteron dẫn đến co mạch, giữ nước và muối ở thận, kích hoạt sự sinh trưởng và nhân lên của tế bào và hậu quả gây tái cấu trúc thích nghi. Valsartan ức chế tác động có hại trên tim mạch và trên thận của angiotensin 2 bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể AT 1, đồng thời ức chế giải phóng aldosteron phụ thuộc angiotensin II.

Tác dụng dược lực học

- Tác dụng dược lực học của Sacubitril/ Valsartan được đánh giá sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy tim phù hợp với tác dụng ức chế đồng thời neprilysin và hệ renin-angiotensin-aldosteron. Trong một nghiên cứu 7 ngày có đối chứng với valsartan trên bệnh nhân giảm phân suất tống máu (HFrEF), sử dụng Sacubitril/ Valsartan dẫn đến sự gia tăng có ý nghĩa nhưng không bền sự bài tiết natri niệu, tăng GMP vòng trong nước tiểu và làm giảm MR-proANP và NT-proBNP trong huyết tương so với valsartan.
- Trong một nghiên cứu 21 ngày trên bệnh nhân có phân suất tống máu giảm, Sacubitril/ Valsartan làm giảm có ý nghĩa ANP và GMP vòng trong nước tiểu, GMP vòng trong huyết tương, giảm NT-proBNP, aldosteron và endothelin-1 trong huyết tương so với trước điều trị. Sacubitril/ Valsartan cũng ức chế thụ thể AT 1 thông qua việc làm giảm hoạt tính và nồng độ renin huyết tương. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, APIRESTOR làm giảm NT-proBNP huyết tương và tăng BNP huyết tương, GMP vòng trong nước tiểu so với enalapril. Trong khi BNP là một cơ chất của neprilysin thì NT-proBNP không phải là cơ chất của neprilysin. Do đó, NT-proBNP (chứ không phải BNP) là một chất chỉ điểm sinh học thích hợp để theo dõi bệnh nhân suy tim được điều trị bằng Sacubitril/ Valsartan.
- Trong một nghiên cứu lâm sàng đánh giá khoảng toàn diện QTc thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh là nam giới dùng liều đơn 400 mg và 1200 mg cho thấy Sacubitril/ Valsartan không có tác động trên sự tái cực cơ tim.
- Neprilysin là một trong số nhiều enzym tham gia vào thanh thải amyloid- β (A β) từ não và dịch não tủy. Sử dụng Sacubitril/ Valsartan 400 mg một lần/ngày trong 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ A β 1-38 trong dịch não tủy so với dùng giả dược; không có sự thay đổi về nồng độ A β 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện chưa được biết rõ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

- Sau khi dùng đường uống, APIRESTOR giải phóng sacubitril, chất này sau đó được chuyển hóa thành sacubitrilat, và valsartan. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng sau 0,5 giờ, 2 giờ và 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của sacubitril và valsartan ước tính tương ứng $\geq 60\%$ và 23% . Valsartan trong APIRESTOR có tính sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các dạng bào chế viên nén đang lưu hành trên thị trường khác.
- Sau khi dùng liều Sacubitril/ Valsartan 2 lần/ngày, nồng độ của sacubitril, sacubitrilat và valsartan đạt trạng thái ổn định trong vòng 3 ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan không tích lũy khác biệt rõ rệt, trong khi tích lũy sacubitrilat tăng 1,6 lần.
- Sử dụng Sacubitril/ Valsartan cùng với thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đến nồng độ của sacubitril, sacubitrilat và valsartan trong tuần hoàn. Mặc dù có sự giảm nồng độ của valsartan trong tuần hoàn khi dùng Sacubitril/ Valsartan cùng với thức ăn, việc giảm này không kèm theo việc giảm tác dụng điều trị trên lâm sàng. Do đó, APIRESTOR có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

- Sacubitril/ Valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương (94% - 97%). Qua so sánh nồng độ trong huyết tương và trong dịch não tủy, sacubitrilat qua hàng rào máu não với mức độ hạn chế (0,28%). Sacubitril/ Valsartan có thể tích phân bố biểu kiến dao động từ 75L đến 103L.

Chuyển hóa sinh học/Chuyển hóa

- Sacubitril dễ chuyển thành sacubitrilat bởi các men esterase; sacubitrilat sau đó không được tiếp tục chuyển hóa với mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa ở mức độ tối thiểu, chỉ khoảng 20% liều được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa được xác định ở nồng độ thấp trong huyết tương.

Thải trừ

- Sau khi dùng đường uống, 52%-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng sacubitrilat) và khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua nước tiểu; 37%-48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng sacubitrilat) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó thải trừ qua phân.
- Sacubitril, sacubitrilat và valsartan được thải trừ khỏi huyết tương với thời gian bán thải trung bình ($t_{1/2}$) tương ứng khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Tuyến tính/Không tuyến tính

- Dược động học của sacubitril, sacubitrilat và valsartan tuyến tính trong khoảng liều thử nghiệm (50 - 400 mg APIRESTOR).

Đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi

- Nồng độ sacubitrilat và valsartan tăng ở các đối tượng trên 65 tuổi theo thứ tự là 42% và 30% so với các đối tượng trẻ hơn.

Suy giảm chức năng thận

- Một sự tương quan đã được quan sát thấy giữa chức năng thận và nồng độ sacubitrilat toàn thân ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Nồng độ sacubitrilat ở những bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) và suy thận nặng ($15 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) cao hơn gấp 1,4 lần và 2,2 lần so với những bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) - nhóm bệnh nhân lớn nhất tham gia vào nghiên cứu PARADIGM-HF. Nồng độ valsartan tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng so với những bệnh nhân suy thận nhẹ. Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện ở những bệnh nhân đang được thẩm phân. Tuy nhiên, sacubitrilat và valsartan gắn kết cao với protein huyết tương và do đó không được loại bỏ hiệu quả bằng thẩm phân.

Suy giảm chức năng gan

- Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ sacubitril tăng theo thứ tự gấp 1,5 lần và 3,4 lần, sacubitrilat tăng gấp 1,5 lần và 1,9 lần, và valsartan tăng gấp 1,2 lần và 2,1 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ sacubitrilat tự do tăng theo thứ tự gấp 1,47 lần và 3,08 lần, và nồng độ valsartan tự do tăng theo thứ tự là 1,09 lần và 2,20 lần so với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Sacubitril/ Valsartan chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Trẻ em (dưới 18 tuổi)

- Sacubitril/ Valsartan không nghiên cứu trên bệnh nhi.

Nhóm chủng tộc

- Dược động học của Sacubitril/ Valsartan (sacubitril, sacubitrilat và valsartan) không có sự khác biệt giữa các chủng tộc và các nhóm dân tộc khác nhau (người da trắng, người da đen, người châu Á, Nhật Bản và các nước khác).

Ảnh hưởng của giới tính

- Dược động học của Sacubitril/ Valsartan (sacubitril, sacubitrilat và valsartan) không có sự khác biệt trên phụ nữ và nam giới.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

APIRESTOR 24/26	Hộp 3 vỉ/ 10 vỉ, vỉ 10 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Vỉ nhôm- nhôm)
	Hộp 2 vỉ/ 4 vỉ/ 10 vỉ, vỉ 14 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Vỉ nhôm- nhôm)
	Hộp 1 chai x 60 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)
	Hộp 1 chai x 120 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)
APIRESTOR 49/51	Hộp 2 vỉ/ 4 vỉ/ 10 vỉ, vỉ 14 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Vỉ nhôm- nhôm)
	Hộp 1 chai x 60 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)
	Hộp 1 chai x 120 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)
APIRESTOR 97/103	Hộp 2 vỉ/ 4 vỉ/ 10 vỉ, vỉ 14 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Vỉ nhôm- nhôm)
	Hộp 1 chai x 60 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)
	Hộp 1 chai x 120 viên, tờ hướng dẫn sử dụng. (Chai HDPE)

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.
- **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT**Công ty Cổ phần Dược APIMED**

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai, Việt Nam.