

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CUBEREC-S 50
CUBEREC-S 100
CUBEREC-S 200

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa:

CUBEREC-S 50:

Thành phần hoạt chất:

Sacubitril 24,3 mg

Valsartan 25,7 mg

(dưới dạng Muối phức hợp sacubitril valsartan sodium 56,550 mg)

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH102), L-HPC (LH-11), Croscopovidone (Kollidon CL), Talc, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Opadry Pink 03F540361 (HPMC 2910/Hypromellose (6 mPas), titanium dioxide, macrogol/PEG (MW 400), talc, iron oxide red, ferrosoferric oxide/black iron oxide).

CUBEREC-S 100:

Thành phần hoạt chất:

Sacubitril 48,6 mg

Valsartan 51,4 mg

(dưới dạng Muối phức hợp sacubitril valsartan sodium 113,100 mg)

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 102), L-HPC (LH-11), Croscopovidone (Kollidon CL), Talc, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Opadry Yellow 03F520514 (HPMC 2910/Hypromellose (6 mPas), titanium dioxide, macrogol/PEG (MW 400), talc, Iron oxide yellow, iron oxide red, Ferrosoferric oxide/black iron oxide).

CUBEREC-S 200:

Thành phần hoạt chất:

Sacubitril 97,2 mg

Valsartan 102,8 mg

(dưới dạng Muối phức hợp sacubitril valsartan sodium 226,200 mg)

Thành phần tá dược: Microcrystalline Cellulose (PH 102), L-HPC (LH-11), Croscopovidone (Kollidon CL), Talc, Colloidal Silicon Dioxide, Magnesium Stearate, Opadry 03F540360 Pink (HPMC 2910/Hypromellose (6 mPas), titanium dioxide, macrogol/PEG (MW 400), talc, iron oxide red, ferrosoferric oxide/black iron oxide).

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc:

CUBEREC-S 50: Viên nén hình bầu dục, bao phim màu trắng nhạt đến hồng nhạt, được dập "5" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

CUBEREC-S 100: Viên nén hình bầu dục, bao phim màu vàng nhạt, được dập "|" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

CUBEREC-S 200: Viên nén hình bầu dục, bao phim màu hồng nhạt đến hồng, được dập "2" ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

CUBEREC-S (Sacubitril/Valsartan) được chỉ định cho người trưởng thành trong điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với phân suất tống máu giảm.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều Sacubitril/Valsartan khởi đầu khuyến cáo là 1 viên **CUBEREC-S 100** x 2 lần/ngày, ngoại trừ các trường hợp được mô tả bên dưới. Nên tăng gấp đôi liều dùng vào tuần 2-4 để đạt được liều

mục tiêu là 1 viên **CUBEREC-S 200** x 2 lần/ngày, tùy vào dung nạp của bệnh nhân.

Nếu bệnh nhân có vấn đề về dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp có triệu chứng, tăng kali máu, suy thận), điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời, khuyến cáo tạm thời giảm liều hoặc ngưng thuốc Sacubitril/Valsartan.

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Sacubitril/Valsartan được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế ACE hoặc một thuốc chặn thụ thể angiotensin II khác (ARB). Kinh nghiệm còn hạn chế đối với các bệnh nhân hiện đang không được điều trị với một thuốc ức chế ACE hoặc một ARB hoặc đang dùng các thuốc này liều thấp, vì vậy, liều bắt đầu 1 viên **CUBEREC-S 50** x 2 lần/ngày và chuẩn độ liều chậm (tăng gấp đôi mỗi 3-4 tuần) được khuyến cáo ở những bệnh nhân này.

Điều trị không nên bắt đầu ở bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc với SBP < 100 mmHg. Cân nhắc liều khởi đầu 1 viên **CUBEREC-S 50** x 2 lần/ngày ở bệnh nhân có SBP ≥ 100 đến 110 mmHg.

Không nên dùng Sacubitril/Valsartan đồng thời với một chất ức chế ACE hoặc một ARB. Do nguy cơ phù mạch tiềm ẩn khi sử dụng đồng thời với một chất ức chế ACE, không được bắt đầu dùng thuốc trong ít nhất 36 giờ sau khi ngưng điều trị với chất ức chế ACE.

Valsartan trong Sacubitril/Valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các chế phẩm khác trên thị trường.

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo tại thời điểm đã định. Không khuyến cáo bỏ hoặc nghiền viên.

Dân số đặc biệt

Người cao tuổi

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

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ (tốc độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] 60-90 ml/phút/1,73m²). Nên xem xét liều khởi đầu 1 viên **CUBEREC-S 50** x 2 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận vừa (eGFR 30-60 ml/phút/1,73m²). Vì kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73m²), nên dùng thận trọng và liều khởi đầu khuyến cáo là 1 viên **CUBEREC-S 50** x 2 lần/ngày. Không có kinh nghiệm dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng Sacubitril/Valsartan cho đối tượng này.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở những bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh B) hoặc với giá trị AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên bình thường. Sacubitril/Valsartan nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân này và liều bắt đầu khuyến cáo là 1 viên **CUBEREC-S 50** x 2 lần/ngày. Chống chỉ định Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (Child-Pugh C).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của Sacubitril/Valsartan trên trẻ em và trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Chưa có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

Có thể uống thuốc cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nên uống thuốc với một ly nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Sử dụng đồng thời với các chất ức chế ACE. Sacubitril/Valsartan không được dùng cho đến 36 giờ sau khi ngưng điều trị với chất ức chế ACE.

Bệnh sử phù mạch có liên quan đến chất ức chế ACE hoặc với liệu pháp ARB trước đó.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

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

Suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Ba tháng giữa và cuối thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Chống chỉ định khi kết hợp Sacubitril/Valsartan với một thuốc ức chế ACE do tăng nguy cơ phù

mạch. Không được bắt đầu sử dụng Sacubitril/Valsartan cho đến 36 giờ sau liều ức chế ACE cuối cùng. Nếu ngưng điều trị với Sacubitril/Valsartan, không được dùng thuốc ức chế ACE cho đến 36 giờ sau liều Sacubitril/Valsartan cuối cùng.

Không khuyến cáo kết hợp Sacubitril/Valsartan với các chất ức chế renin trực tiếp như aliskiren. Chống chỉ định kết hợp Sacubitril/Valsartan với các chế phẩm chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($eGFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).

Thuốc có chứa valsartan và do đó không được dùng đồng thời với các thuốc có chứa ARB khác.

Hạ huyết áp

Không được bắt đầu điều trị nếu huyết áp tâm thu SBP $\geq 100 \text{ mmHg}$. Không có nghiên cứu trên bệnh nhân có SBP $< 100 \text{ mmHg}$. Đã ghi nhận các trường hợp hạ huyết áp khi điều trị với Sacubitril/Valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bệnh thận và bệnh nhân có SBP thấp ($< 112 \text{ mmHg}$). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong suốt quá trình hiệu chuẩn liều Sacubitril/Valsartan, theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu xảy ra hạ huyết áp, khuyến cáo giảm liều hoặc ngưng điều trị với Sacubitril/Valsartan. Nên xem xét điều chỉnh liều thuốc lợi tiểu, thuốc chống tăng huyết áp dùng đồng thời và điều trị các nguyên nhân khác gây hạ huyết áp (như giảm thể tích máu). Hạ huyết áp triệu chứng thường dễ xảy ra khi bệnh nhân bị giảm thể tích, như khi điều trị lợi tiểu, chế độ kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn. Cần điều chỉnh thiếu hụt natri và/hoặc giảm thể tích trước khi bắt đầu điều trị với Sacubitril/Valsartan, tuy nhiên nên cân nhắc cân trọng hành động điều chỉnh này với nguy cơ quá tải thể tích.

Suy thận

Đánh giá bệnh nhân suy tim nên luôn bao gồm với đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa có nhiều nguy cơ hạ huyết áp. Kinh nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc cho bệnh nhân suy thận nặng rất hạn chế (GFR ước tính $< 30 \text{ ml/phút/1,73m}^2$) và những bệnh nhân này có thể có nguy cơ hạ huyết áp cao nhất. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng Sacubitril/Valsartan.

Làm suy giảm chức năng thận

Sử dụng Sacubitril/Valsartan có thể liên quan đến chức năng thận suy giảm. Nguy cơ có thể tăng hơn khi bị mất nước hoặc sử dụng đồng thời các tác nhân kháng viêm không steroid (NSAID). Nên cân nhắc giảm liều cho bệnh nhân xuất hiện tình trạng suy thận rõ ràng trên lâm sàng.

Tăng kali máu

Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4 \text{ mmol/l}$. Việc 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 nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường, hạ aldosteron hoặc bệnh nhân đang trong chế độ ăn nhiều kali hoặc đang dùng các thuốc đối kháng mineralocorticoid. Nếu bệnh nhân tăng kali rõ rệt trên lâm sàng, khuyến cáo điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời hoặc giảm liều hoặc ngưng điều trị. Nếu nồng độ kali trong huyết thanh $> 5,4 \text{ mmol/l}$ nên cân nhắc ngưng điều trị.

Phù mạch

Đã ghi nhận các trường hợp phù mạch khi bệnh nhân được điều trị với Sacubitril/Valsartan. Nếu xảy ra phù mạch, nên ngưng Sacubitril/Valsartan ngay lập tức và điều trị phù hợp, theo dõi cho đến khi hồi phục hoàn toàn và ổn định. Không được tái sử dụng. Trong các trường hợp được xác định phù mạch có sưng phồng ở mặt và môi, các tình trạng này sẽ từ từ hồi phục mà không cần điều trị, mặc dù các thuốc kháng histamin có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng.

Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể dẫn đến tử vong. Khi có sự phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, điều trị phù hợp, như dung dịch adrenalin 1 mg/ml ($0,3\text{-}0,5 \text{ ml}$), và/hoặc biện pháp cần thiết để đảm bảo thông khí nên được sử dụng ngay.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch chưa được nghiên cứu. Bởi vì họ có nguy cơ phù mạch cao hơn, khuyến cáo cân trọng nếu sử dụng Sacubitril/Valsartan cho những bệnh nhân này. Chống chỉ định Sacubitril/Valsartan ở bệnh nhân có tiền sử phù mạch có liên quan đến điều trị với các chất ức chế ACE hoặc các ARB trước đó hoặc do di truyền hoặc phù mạch vô căn.

Bệnh nhân da màu có sự nhạy cảm tăng đối với phù mạch.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Sacubitril/Valsartan có thể làm tăng nồng độ urea máu và creatinin huyết thanh ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận duy nhất. Cần thận trọng với bệnh nhân hẹp động mạch thận và khuyến cáo theo dõi chức năng thận.

Bệnh nhân mức độ IV theo phân loại chức năng NYHA

Nên thận trọng khi bắt đầu sử dụng Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân mức độ IV theo phân loại chức năng NYHA do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế ở nhóm đối tượng này.

Peptide lợi niệu tuýp B (BNP)

BNP không phải là một chỉ thị sinh học phù hợp đối với bệnh lý suy tim ở bệnh nhân được điều trị với Sacubitril/Valsartan bởi vì nó là chất nền của neprilysin.

Bệnh nhân suy gan

Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên mức bình thường. Đối với những bệnh nhân này, có thể tăng nồng độ thuốc và tính an toàn chưa được thiết lập. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này. Sacubitril/Valsartan chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (Child-Pugh C).

Rối loạn tâm thần

Các biến cố rối loạn tâm thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ có liên quan đến việc sử dụng Sacubitril/Valsartan. Nếu bệnh nhân gặp phải các biến cố này nên ngưng điều trị với Sacubitril/Valsartan.

Natri

Trong mỗi liều Cuberec-S 200, có ít hơn 1 mmol (23mg) natri, do đó, về cơ bản, có thể xem thuốc "không chứa natri".

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

Phụ nữ mang thai

Không khuyến cáo dùng Sacubitril/Valsartan trong ba tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định dùng thuốc trong ba tháng thứ hai và ba tháng thứ ba thai kỳ.

Valsartan

Dữ liệu dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai sau khi tiếp xúc với các chất ức chế ACE trong suốt ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ một nguy cơ tăng nhẹ. Không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát trên nguy cơ đối với các ARB, những nguy cơ tương tự cũng có thể tồn tại cho nhóm thuốc này. Nếu duy trì liệu pháp ARB không được xem là thiết yếu, bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang những liệu pháp chống tăng huyết áp khác có dữ liệu an toàn trên thai kỳ đã được thiết lập. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngưng điều trị với các ARB ngay lập tức, và nếu phù hợp, nên bắt đầu liệu pháp điều trị thay thế. Phơi nhiễm với ARB trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ được biết cảm ứng gây độc cho bào thai (chức năng thận giảm, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Phải phơi nhiễm với các ARB trong ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo siêu âm thận và sọ. Trẻ em có mẹ sử dụng các ARB nên được theo dõi cẩn trọng tình trạng hạ huyết áp.

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

Không có dữ liệu về việc sử dụng sacubitril/valsartan ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật với sacubitril/valsartan cho thấy độc tính trên hệ sinh sản.

Phụ nữ cho con bú

Không biết sacubitril/valsartan có được tiết vào sữa người không. Các thành phần của thuốc, sacubitril và valsartan được tiết vào sữa của chuột. Bởi vì nguy cơ tiềm ẩn cho các phản ứng bất lợi đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú mẹ, không khuyến cáo dùng thuốc khi cho con bú. Cần quyết định nên kiêng cho con bú hay nên ngừng điều trị khi cho con bú, cân nhắc tầm quan trọng của thuốc Sacubitril/Valsartan đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Hiện không có dữ liệu về ảnh hưởng của sacubitril/valsartan lên khả năng sinh sản của người. Không có suy giảm trên khả năng sinh sản nào được xác định trong các nghiên cứu được tiến hành trên chuột đực và chuột cái.

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

Sacubitril/valsartan có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên chú ý rằng chóng mặt hoặc mệt mỏi đôi khi có thể xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Các tương tác dẫn đến chống chỉ định

Các chất ức chế ACE

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các chất ức chế ACE, bởi vì sự ức chế đồng thời neprilysin (NEP) và ACE có thể dẫn đến nguy cơ phù mạch. Sacubitril/Valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liệu điều trị ức chế ACE cuối cùng. Liệu pháp ức chế ACE không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều Sacubitril/Valsartan cuối cùng.

Aliskiren

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các chế phẩm thuốc chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($eGFR < 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$). Sự kết hợp Sacubitril/Valsartan với các thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren không được khuyến cáo. Sự kết hợp Sacubitril/Valsartan với aliskiren có khả năng liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng bất lợi như hạ huyết áp, tăng kali máu và chức năng thận giảm (bao gồm cả suy thận cấp).

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

Sacubitril/Valsartan có chứa valsartan và vì vậy không khuyến cáo sử dụng đồng thời các chế phẩm thuốc chứa ARB khác.

Các tương tác đòi hỏi phải thận trọng

Các chất nền OATP1B1 và OATP1B3, như các statin

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Vì vậy Sacubitril/Valsartan có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với Sacubitril/Valsartan làm tăng C_{max} atorvastatin và các chất chuyển hóa đến 2 lần và AUC tăng đến 1,3 lần. Thận trọng khi dùng Sacubitril/Valsartan đồng thời với các statin. Không có tương tác có liên quan được quan sát thấy khi sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan và simvastatin.

Các chất ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

Thêm một liều đơn sildenafil vào pha ổn định Sacubitril/Valsartan ở bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan đến sự hạ huyết áp nhiều hơn rõ rệt so với khi dùng riêng lẻ Sacubitril/Valsartan. Vì vậy, nên thận trọng khi bắt đầu điều trị với sildenafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác ở bệnh nhân đang được điều trị với Sacubitril/Valsartan.

Kali

Sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali (triamteren, amilorid), các chất đối kháng mineralocorticoid (như spironolacton, eplerenon), chất bổ sung kali, các muối có chứa kali hoặc các tác nhân khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh, và tăng creatinin huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi kali huyết thanh khi Sacubitril/Valsartan được dùng đồng thời với các tác nhân này.

Các chất kháng viêm không steroid (các NSAID), bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (COX-2)

Bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân thiếu hụt thể tích (bao gồm những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân có tổn thương chức năng thận, sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các NSAID có thể làm tăng nguy cơ tình trạng chức năng thận chuyển biến xấu đi. Vì vậy, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu và khi điều chỉnh điều trị ở bệnh nhân sử dụng Sacubitril/Valsartan đang được dùng đồng thời các NSAID.

Lithium

Đã ghi nhận các tình trạng tăng có hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và độc tính trong suốt quá trình dùng đồng thời lithium và các chất ức chế ACE hoặc các chất đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm cả sacubitril/valsartan. Vì vậy, không khuyến cáo cho sự kết hợp này. Nếu sự kết hợp được chứng minh là cần thiết, khuyến cáo theo dõi cẩn trọng nồng độ lithium huyết thanh. Nếu một thuốc lợi tiểu được sử dụng đồng thời, nguy cơ độc tính của lithium có thể tăng hơn.

Furosemid

Sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan và furosemid không có ảnh hưởng nào lên dược động học của Sacubitril/Valsartan nhưng làm giảm C_{max} và AUC furosemid tương ứng khoảng 50% và 28%. Trong khi không có thay đổi có liên quan đối với thể tích nước tiểu, lượng natri bài tiết trong nước tiểu giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng đồng thời. Liều dùng trung bình hằng ngày của furosemid không đổi so với ban đầu cho đến kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở bệnh nhân

được điều trị với Sacubitril/Valsartan.

Các nitrat, như nitroglycerin

Không có tương tác thuốc-thuốc giữa Sacubitril/Valsartan và nitroglycerin tiêm tĩnh mạch có liên quan đến tác dụng giảm huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerin và Sacubitril/Valsartan dẫn đến khác biệt trong nhịp tim, 5 nhịp/phút so với khi dùng nitroglycerin đơn lẻ. Tác dụng tương tự trên nhịp tim cũng có thể xảy ra khi dùng đồng thời Sacubitril/Valsartan và các nitrat ngậm dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nhìn chung, không yêu cầu phải điều chỉnh liều.

Các chất vận chuyển OATP và MRP2

Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là các chất nền OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3, valsartan cũng là một chất nền MRP2. Vì vậy, sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các chất ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (như rifampicin, ciclosporin), OAT1 (như tenofovir, cidofovir) hoặc MRP2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ LBQ657 hay valsartan toàn thân. Chăm sóc phù hợp khi bắt đầu hoặc khi kết thúc điều trị đồng thời với những thuốc này.

Metformin

Sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với metformin làm giảm cả C_{max} và AUC của metformin khoảng 23%. Liên quan lâm sàng của những phát hiện này chưa rõ. Vì vậy, khi bắt đầu điều trị với Sacubitril/Valsartan ở bệnh nhân đang được điều trị với metformin, cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tương tác không đặc hiệu

Không có tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận khi sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol hoặc các phối hợp chứa levonorgestrel/ethinyl estradiol.

Tương kỵ: 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

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong suốt quá trình điều trị với Sacubitril/Valsartan là hạ huyết áp (17,6%), tăng kali máu (11,6%) và suy thận (10,1%). Phù mạch cũng được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị với Sacubitril/Valsartan (0,5%).

Bảng tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn được xếp loại theo hệ cơ quan và sau đó theo tần suất thường gặp nhất, sử dụng những thuật ngữ sau: 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, tác dụng không mong muốn được xếp theo trình tự mức độ nặng giảm dần.

Bảng 1 Các tác dụng không mong muốn

Hệ cơ quan	Thuật ngữ	Nhóm tần suất
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Tăng kali máu*	Rất thường gặp
	Giảm kali máu	Thường gặp
	Giảm đường huyết	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp
	Ngất	Thường gặp
	Chóng mặt tư thế	Ít gặp
Rối loạn tai và tai trong	Chóng mặt do tiền đình	Thường gặp
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp*	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp tư thế	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho	Thường gặp
Rối loạn dạ dày-ruột	Tiêu chảy	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp

	Viêm dạ dày	Thường gặp
	Mày đay	Ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Ít gặp
	Phù mạch	Ít gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Tổn thương thận	Rất thường gặp
	Suy thận (suy thận, suy thận cấp)	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng thuốc	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Áo giấc**	Hiếm gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm gặp
	Hoang tưởng	Rất hiếm gặp

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

**Bao gồm ảo thanh và ảo thị

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Phù mạch

Phù mạch đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị với Sacubitril/Valsartan. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phù mạch được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân điều trị với Sacubitril/Valsartan so với 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Tần suất phù mạch cao hơn ở bệnh nhân da màu được điều trị bằng Sacubitril/Valsartan (2,4%) so với enalapril (0,5%).

Tăng kali máu và kali huyết thanh

Nghiên cứu PARADIGM-HF, nồng độ kali máu và kali huyết thanh > 5,4 mmol/l đã được ghi nhận tương ứng ở 11,6% và 19,7% ở bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan và 14,0% và 21,1% ở bệnh nhân điều trị với enalapril.

Huyết áp

Nghiên cứu PARADIGM-HF, hạ huyết áp và huyết áp tâm thu thấp có liên quan trên lâm sàng (<90 mmHg và giảm hơn giá trị nền >20 mmHg) đã được ghi nhận tương ứng ở 17,6% và 4,7% bệnh nhân được điều trị bằng Sacubitril/Valsartan so với 11,9% và 2,67% bệnh nhân được điều trị với enalapril.

Suy thận

Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, đã ghi nhận tình trạng tổn thương thận ở 10,1% bệnh nhân điều trị với Sacubitril/Valsartan và 11,5% ở bệnh nhân điều trị với enalapril.

Báo cáo các phản ứng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi được cấp phép lưu hành là quan trọng, cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Bác sĩ được yêu cầu báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nghi ngờ nào của thuốc đến trung tâm ADR.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế. Dùng một liều đơn 583 mg sacubitril/617 mg valsartan và đa liều 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 ngày) đã được nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh và được dung nạp tốt.

Hạ huyết áp là triệu chứng quá liều thường gặp nhất do tác dụng làm giảm huyết áp của Sacubitril/Valsartan. Nên điều trị triệu chứng.

Thuốc gần như không thể loại trừ bởi thẩm phân máu do gắn kết mạnh với protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC

Nhóm dược lý: Thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin, ức chế thụ thể angiotensin II (ARB).

Mã ATC: C09DX04.

Cơ chế tác động

Sacubitril/Valsartan cho thấy cơ chế tác động của một chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin bằng cách ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) qua LBQ657, chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền thuốc sacubitril, và bởi chất chặn thụ thể angiotensin II tuýp I (AT1) qua valsartan. Hiệu quả hỗ trợ trên tim mạch của Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy tim do sự tăng nồng độ các peptid được thoái giáng bởi neprilysin như các natriuretic peptid (NP), bởi LBQ657 và sự ức chế đồng thời tác dụng angiotensin II của valsartan. Các NP phát huy tác dụng của chúng bằng cách kích hoạt thụ thể guanylyl cyclase ở màng, dẫn đến tăng nồng độ của chất truyền tin thứ hai guanosin monophosphat vòng (cGMP) điều này có thể dẫn đến giãn mạch, bài

niệu và lợi tiểu, tốc độ lọc cầu thận và tốc độ máu qua thận tăng, ức chế giải phóng renin và aldosteron, giảm hoạt tính giao cảm, chống phì đại và chống xơ hóa. Valsartan ức chế các tác dụng bất lợi trên tim mạch và thận của angiotensin II bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể AT1, và cũng ức chế giải phóng aldosteron phụ thuộc angiotensin II. Điều này ngăn cản sự hoạt hóa bền vững của hệ renin-angiotensin-aldosteron có thể dẫn đến co mạch, giữ natri và dịch ở thận, hoạt hóa sự phát triển và tăng sinh tế bào, và quá trình tái tạo tim mạch không tốt sau đó.

Các tác dụng được lực

Các tác dụng được lực của Sacubitril/Valsartan đã được đánh giá sau khi dùng đơn liều và đa liều ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân suy tim, phù hợp với chất ức chế đồng thời neprilysin và chẹn RAAS. Trong một nghiên cứu 7 ngày có đối chứng với valsartan ở bệnh nhân giảm phân suất tống máu (HFrEF), sử dụng Sacubitril/Valsartan dẫn đến tăng bài niệu ban đầu, tăng cGMP nước tiểu, giảm nồng độ huyết tương của MR-proANP (mid-regional pro-atrial natriuretic) và NT-proBNP (N-terminal prohormon brain natriuretic peptide) so với valsartan. Trong một nghiên cứu 21 ngày ở bệnh nhân HFrEF, Sacubitril/Valsartan tăng rõ rệt ANP và cGMP nước tiểu và cGMP huyết tương, và làm giảm NT-proBNP huyết tương, aldosteron và endothelin-1 so với giá trị trước điều trị. Thụ thể AT1 cũng bị chẹn theo như bằng chứng thu được bởi hoạt tính và nồng độ renin huyết thanh tăng. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Sacubitril/Valsartan làm giảm NT-proBNP và làm tăng BNP huyết thanh và cGMP nước tiểu với enalapril. BNP không phải là một chỉ thị sinh học phù hợp của suy tim ở bệnh nhân được điều trị với Sacubitril/Valsartan bởi vì BNP là một chất nền neprilysin. NT-proBNP không phải là chất nền neprilysin và vì vậy là một chỉ thị sinh học phù hợp hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng QTc ở nam giới khỏe mạnh, dùng các liều đơn Sacubitril/Valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan và 583 mg sacubitril/617 mg valsartan không có ảnh hưởng lên sự tái cực tim.

Neprilysin là một trong số nhiều enzym tham gia vào sự thanh thải amyloid- β (A β) từ não và dịch não tủy (CSF). Người khỏe mạnh sử dụng Sacubitril/Valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan một lần/ngày trong 2 tuần có tăng CSF A β 1-38 so với nhóm dùng giả dược, không có sự thay đổi nồng độ CSF A β 1-40 và 1-42. Liên quan lâm sàng của phát hiện này chưa rõ.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Valsartan trong chế phẩm Sacubitril/Valsartan có sinh khả dụng cao hơn so với các chế phẩm chứa valsartan khác trên thị trường, liều valsartan 25,7 mg, 51,4 mg, và 102,8 mg của Sacubitril/Valsartan tương đương với các liều valsartan 40 mg, 80 mg và 160 mg trong các chế phẩm khác trên thị trường.

Hấp thu

Sau khi uống, Sacubitril/Valsartan phân tách tạo thành valsartan và tiền thuốc sacubitril. Sacubitril sau đó bị chuyển hóa để tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính LBQ657. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được tương ứng sau 2 giờ, 1 giờ và 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của sacubitril và valsartan được ước tính tương ứng lớn hơn 60% và 23%.

Uống Sacubitril/Valsartan 2 lần/ngày, nồng độ sacubitril, LBQ657 và valsartan ở pha ổn định đạt được sau 3 ngày. Tại pha ổn định, sacubitril và valsartan không tích lũy trong khi LBQ657 tích lũy 1,6 lần. Uống thuốc với thức ăn không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên phơi nhiễm toàn thân của sacubitril, LBQ657 và valsartan. Sacubitril/Valsartan có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

Sacubitril, LBQ657 và valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương (94-97%). Qua so sánh phơi nhiễm trong huyết tương và dịch não tủy, LBQ657 qua hàng rào máu não với lượng hạn chế (0,28%). Thể tích phân bố biểu kiến trung bình của valsartan và sacubitril tương ứng là 75 L và 103 L.

Chuyển hóa

Sacubitril được chuyển nhanh thành LBQ657 bởi các carboxylesterase 1b và 1c; LBQ657 sau đó không được chuyển hóa với lượng đáng kể. Valsartan được chuyển hóa ở mức tối thiểu, chỉ khoảng 20% liều được tìm thấy dạng các chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa dạng hydroxyl hóa của valsartan đã được xác định trong huyết tương với nồng độ thấp (< 10%).

Bởi vì sự chuyển hóa qua trung gian CYP450 của sacubitril và valsartan là tối thiểu, sử dụng đồng thời với các thuốc có ảnh hưởng đến các enzyme CYP450 không được xem là có ảnh hưởng được động học.

Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* cho thấy khả năng các tương tác thuốc do CYP450 là thấp, do sự chuyển hóa hạn chế của sacubitril/valsartan qua các enzym CYP450. Sacubitril/Valsartan không cảm ứng hay ức chế các enzyme CYP450.

Thải trừ

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

Sacubitril, LBQ657 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 9,9 giờ.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Được động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan gần như tuyến tính với khoảng liều từ 24,3 mg sacubitril/25,7 mg valsartan đến 97,2 mg sacubitril/102,8 mg valsartan.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Phơi nhiễm LBQ657 và valsartan tăng ở bệnh nhân trên 65 tuổi khoảng 42% và 30% so với người trẻ tuổi hơn.

Suy thận

Một mối liên quan đã được quan sát giữa chức năng thận và phơi nhiễm toàn thân của LBQ657 đối với bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Phơi nhiễm của LBQ657 ở 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 1,4 và 2,2 lần so với 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 trong nghiên cứu PARADIGM-HF. Phơi nhiễm của valsartan tương tự ở bệnh nhân suy thận vừa đến nặng so với bệnh nhân suy thận nhẹ. Không có nghiên cứu được tiến hành ở bệnh nhân thẩm phân máu. Tuy nhiên, LBQ657 và valsartan gắn kết mạnh với protein huyết tương và vì vậy dường như không hiệu quả khi loại trừ bằng thẩm phân.

Suy gan

Bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, phơi nhiễm sacubitril tăng 1,5 và 3,4 lần, LBQ657 tăng 1,5 và 1,9 lần, valsartan tăng 1,2 và 2,1 lần so với đối tượng khỏe mạnh. Tuy nhiên, bệnh nhân suy gan nhẹ đến vừa, phơi nhiễm đối với các nồng độ LBQ657 tự do tăng 1,47 và 3,08 lần, nồng độ valsartan tự do tăng 1,09 và 2,2 lần so với đối tượng khỏe mạnh. Sacubitril/Valsartan không được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Ảnh hưởng giới tính

Được động học của Sacubitril/Valsartan (sacubitril, LBQ657 và valsartan) tương tự giữa nam và nữ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Dr. Reddy's Laboratories Limited

Formulation Tech Ops II, Survey No 42p, 43, 44p, 45p, 46p, 53, 54 & 83, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District – 500090, Telangana State, Ấn Độ.