

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



Viên nén bao phim

SACUSART 50

SACUSART 100

SACUSART 200

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Công thức điều chế: 1 viên nén bao phim SACUSART 50 (Sacubitril 24mg/ Valsartan 26mg):

Thành phần hoạt chất

Sacubitril	24,30 mg
Valsartan	25,70 mg

(dưới dạng Sacubitril Valsartan Sodium on colloidal silicon dioxid)

Thành phần tá dược: vừa đủ 1 viên
(Pearlitol flash (D-Mannitol và Starch), Crospovidon type A, Colloidal silicon dioxid, Magnesium stearat, Talc, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Polyethylene glycol 6000, Titan dioxid, Oxid sắt đỏ, Oxid sắt đen)

Công thức điều chế: 1 viên nén bao phim SACUSART 100 (Sacubitril 49mg/ Valsartan 51mg):

Thành phần hoạt chất

Sacubitril	48,60 mg
Valsartan	51,40 mg

(dưới dạng Sacubitril Valsartan Sodium on colloidal silicon dioxid)

Thành phần tá dược: vừa đủ 1 viên
(Pearlitol flash (D-Mannitol và Starch), Crospovidon type A, Colloidal silicon dioxid, Magnesium stearat, Talc, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Polyethylene glycol 6000, Titan dioxid, Oxid sắt đỏ, Oxid sắt vàng)

Công thức điều chế: 1 viên nén bao phim SACUSART 200 (Sacubitril 97mg/ Valsartan 103mg):

Thành phần hoạt chất

Sacubitril	97,20 mg
Valsartan	102,80 mg

(dưới dạng Sacubitril Valsartan Sodium on colloidal silicon dioxid)

Thành phần tá dược: vừa đủ 1 viên
(Pearlitol flash (D-Mannitol và Starch), Crospovidon type A, Colloidal silicon dioxid, Magnesium stearat, Talc, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Polyethylene glycol 6000, Titan dioxid, Oxid sắt đỏ, Oxid sắt đen)

SACUSART chứa phức hợp muối Sacubitril Valsartan Sodium và phân tử Colloidal silicon dioxid tỷ lệ là Sacubitril Valsartan Sodium: Colloidal silicon dioxid = 1 : 0,75; trong đó phức hợp muối Sacubitril Valsartan Sodium bao gồm: Sacubitril và Valsartan dạng anion, cation natri với tỉ lệ là (Sacubitril : Valsartan : Natri = 1 : 1 : 3).

4. DẠNG BẢO CHẾ:

SACUSART 50: Viên nén hình trụ tròn, bao phim màu hồng nhạt, cạnh và thành viên lạnh lặn.

SACUSART 100: Viên nén hình thuôn dài, bao phim màu vàng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

SACUSART 200: Viên nén hình thuôn dài, bao phim màu hồng, cạnh và thành viên lạnh lặn.

5. CHỈ ĐỊNH:

Thuốc được chỉ định cho bệnh nhân trưởng thành để điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng phân suất tống máu giảm.

Thuốc đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim so với Enalapril. Đồng thời cũng cho thấy làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân so với Enalapril (xem nội dung phần 14).

Thuốc thường được dùng kết hợp với các thuốc điều trị suy tim khác, thay cho thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể (ARB) (xem nội dung phần 14).

6. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

❖ Cách dùng:

Dùng đường uống.

Có thể dùng SACUSART cùng hoặc không cùng với thức ăn (xem phần 15). Nuốt nguyên viên thuốc cùng với nước.

❖ Liều dùng:

Liều khởi đầu được khuyến cáo của SACUSART là một viên 49mg/51mg, hai lần/ngày, ngoại trừ các trường hợp được mô tả dưới đây. Nên tăng gấp đôi liều sau 2-4 tuần đến liều mục tiêu là một viên 97mg/103mg, hai lần/ngày, tùy thuộc khả năng dung nạp của bệnh nhân (xem nội dung phần 14).

Nếu bệnh nhân gặp các vấn đề về khả năng dung nạp (ví dụ: Huyết áp tâm thu SBP $\leq$ 95 mmHg, hạ huyết áp triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), nên điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngưng sử dụng SACUSART (xem nội dung phần 8).

Theo nghiên cứu Paradigm-HF, SACUSART có thể dùng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay thế cho thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) (xem nội dung phần 14). Nên dùng liều khởi đầu 24mg/26mg, hai lần/ngày và điều chỉnh liều chậm (tăng gấp đôi sau mỗi 3-4 tuần) trên những bệnh nhân hiện không dùng thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc dùng các thuốc này với liều thấp vì kinh nghiệm trên lâm sàng ở những trường hợp này còn hạn chế (xem mục "Nghiên cứu TITRATION" trong phần 14).

Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc có huyết áp tâm thu SBP < 100 mmHg (xem nội dung phần 8). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 24mg/26mg, hai lần/ngày đối với bệnh nhân có huyết áp tâm thu ≥ 100 -110 mmHg.

Không nên dùng SACUSART cùng với thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB). Do tiềm ẩn nguy cơ phù mạch khi sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển (ACE), không bắt đầu sử dụng SACUSART trong vòng ít nhất 36 giờ sau khi ngừng liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACE) (xem phần 7, 8 và 11).

Valsartan chứa trong SACUSART có sinh khả dụng cao hơn Valsartan trong các công thức thuốc viên nén khác trên thị trường (xem phần 15).

Nếu quên uống một liều: bệnh nhân nên dùng liều tiếp theo vào thời gian đã định. Không được chia nhỏ hoặc nghiền nát các viên thuốc khi uống.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

- **Bệnh nhân cao tuổi:** Liều dùng phải phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân lớn tuổi.

- **Bệnh nhân bị 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 24mg/26mg, hai 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) (xem phần 14), cần thận trọng khi dùng SACUSART và khuyến cáo dùng liều khởi 24mg/26mg, hai lần/ngày. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng SACUSART.

- **Bệnh nhân suy gan**

Không cần điều chỉnh liều khi dùng SACUSART 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 SACUSART ở những bệnh nhân này và liều khởi đầu được khuyến cáo là 24mg/26mg, hai lần/ngày (xem phần 8 và 15). Chống chỉ định dùng SACUSART ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C) (xem phần 7).

- **Trẻ em**

Độ an toàn về hiệu quả của SACUSART ở trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được xác định. Hiện chưa có dữ liệu.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong thuốc.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển (ACE) (xem phần 8, 6 và 11). Không nên dùng SACUSART trong vòng 36 giờ sau khi dùng điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACE).

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) (xem phần 8).

Phù mạch di truyền hoặc vô căn (xem phần 8).

Sử dụng đồng thời với các thuốc chứa Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem phần 8 và 11).

Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật (xem phần 6).

Tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

8. CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Ức chế kép hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS)

- Chống chỉ định sử dụng kết hợp Sacubitril/Valsartan với thuốc ức chế men chuyển (ACE) do tăng nguy cơ phù mạch. Không nên bắt đầu dùng Sacubitril/Valsartan trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế men chuyển (ACE). Nếu ngừng điều trị bằng Sacubitril/Valsartan, không được bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACE) cho đến 36 giờ sau liều Sacubitril/Valsartan cuối cùng (xem phần 7, 6 và 11).

- Thận trọng khi sử dụng kết hợp Sacubitril/Valsartan với các thuốc ức chế trực tiếp renin như Aliskiren (xem phần 7 và 11). Chống chỉ định khi sử dụng kết hợp Sacubitril/Valsartan với thuốc chứa Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²) (xem phần 7).

- Thuốc này có chứa Valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với một sản phẩm thuốc có chứa ARB khác (xem phần 6 và 11).

Huyết áp thấp

Không nên bắt đầu điều trị trừ khi huyết áp tâm thu SBP $\geq$ 100 mmHg. Những bệnh nhân có huyết áp tâm thu SBP < 100 mmHg chưa được nghiên cứu (xem phần 14). Các trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng (xem phần 12), đặc biệt ở bệnh nhân $\geq$ 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thận và bệnh nhân có huyết áp tâm thu thấp (< 112 mmHg). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi điều chỉnh liều Sacubitril/Valsartan, nên theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, khuyến cáo giảm liều tạm thời hoặc ngừng điều trị bằng Sacubitril/Valsartan (xem phần 6). 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 bằng thuốc 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 Sacubitril/Valsartan, tuy nhiên, phải cân nhắc cẩn thận hành động 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 (xem phần 6). Kinh nghiệm lâm sàng còn rất hạn

các bệnh nhân suy thận nặng ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$) và những bệnh nhân này có nguy cơ cao nhất về hạ huyết áp (xem phần 6). Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo sử dụng Sacubitril/Valsartan ở những bệnh nhân này.

Chức năng thận xấu đi

Sử dụng Sacubitril/Valsartan có thể liên quan đến 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) (xem phần 11). 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 $> 5,4 \text{ mmol/l}$. 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 (xem phần 12). 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 mineralocorticoid (xem phần 6). Nếu bệnh nhân tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng, khuyến cáo điều chỉnh liều các thuốc dùng đồng thời hoặc giảm liều tạm thời hoặc ngừng dùng thuốc. Nên xem xét ngừng điều trị nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4 \text{ mmol/l}$.

Phù mạch

Phù mạch đã được ghi nhận trên bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan. Nếu phù mạch xuất hiện, nên ngừng dùng Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan. 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 dung dịch Adrenaline 1 mg/1 ml ($0,3 \text{ mL}$ đến $0,5 \text{ mL}$) 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 Sacubitril/Valsartan cho họ. Chống chỉ định Sacubitril/Valsartan cho các bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến các thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc liên quan đến điều trị bằng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) trước đó, hoặc bệnh nhân phù mạch di truyền (xem phần 7).

Bệnh nhân da đen có thể tăng mẫn cảm với hiện tượng phù mạch (xem phần 12)

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

Sacubitril/Valsartan có thể làm tăng ure máu và nồng độ creatinin huyết thanh ở 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 có phân loại chức năng độ IV theo NYHA

Cần thận trọng khi bắt đầu sử dụng Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan vì nó là cơ chất của neprilysin (xem phần 14).

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 Sacubitril/Valsartan ở những bệnh nhân này (xem phần 6 và 14). Chống chỉ định dùng Sacubitril/Valsartan ở những bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (phân loại Child-Pugh C) (xem phần 7).

Rối loạn tâm thần

Các biến cố tâm thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ, trong bối cảnh các biến cố tâm thần có liên quan đến việc sử dụng Sacubitril/Valsartan. Nếu một bệnh nhân có những dấu hiệu trên, ngừng điều trị bằng Sacubitril/Valsartan.

Tá dược

SACUSART có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nén bao phim, về cơ bản được xem như 'không chứa natri'.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Việc sử dụng Sacubitril/Valsartan không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Valsartan

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ sinh quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển (ACE) trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng nhỏ có thể gây tăng rủi ro. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học về rủi ro với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) được kiểm soát, những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm sản phẩm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang dùng thuốc điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn trong thai kỳ. Khi bệnh nhân được chẩn đoán có thai, ngừng điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu dùng thuốc điều trị thay thế. Phơi nhiễm với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba được biết là gây ra tình trạng nhiễm độc thai nhi ở người (làm suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây nhiễm độc ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu phơi nhiễm với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) xảy ra từ ba tháng thứ hai của thai kỳ, bệnh nhân nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) nên được theo dõi chặt chẽ 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 có độc tính sinh sản.

Sacubitril/Valsartan

Không có dữ liệu về việc sử dụng Sacubitril/Valsartan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật với Sacubitril/Valsartan đã cho thấy có độc tính sinh sản.

Phụ nữ cho con bú:

Cho đến nay vẫn chưa biết Sacubitril/Valsartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các thành phần của thuốc, Sacubitril và Valsartan, được bài tiết qua sữa của chuột mẹ cho con bú. Do nguy cơ các phản ứng bất lợi có thể xảy ra trên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bú mẹ, khuyến cáo không dùng Sacubitril/Valsartan trong thời gian cho con bú. Nên cân nhắc quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng dùng Sacubitril/Valsartan trong thời gian cho con bú, có tính đến tầm quan trọng của Sacubitril/Valsartan đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản:

Chưa có các dữ liệu về tác dụng của Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan trên chuột cống đực và cái.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Sacubitril/Valsartan có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần thận trọng khi sử dụng máy móc hoặc lái xe, do uống thuốc có thể gây chóng mặt và mệt mỏi.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ THUỐC:

❖ Tương tác thuốc

Tương tác thuốc dẫn đến chống chỉ định

Các thuốc ức chế men chuyển (ACE):

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc ức chế men chuyển (ACE) do sự ức chế đồng thời của neprilysin (NEP) và thuốc ức chế men chuyển (ACE) có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Không bắt đầu sử dụng Sacubitril/Valsartan trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối thuốc ức chế men chuyển (ACE). Không bắt đầu điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển (ACE) trong vòng 36 giờ sau khi dùng liều cuối Sacubitril/Valsartan (xem phần 6 và 7).

Aliskiren

Chống chỉ định sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc chứa Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận ($eGFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$). Không khuyến cáo sử dụng

Sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc ức chế trực tiếp renin như Aliskiren. Sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với Aliskiren có tần suất cao gặp tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm tình trạng suy thận cấp) (xem phần 7 và 8).

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

Sacubitril/Valsartan có chứa Valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) khác.

Tương tác cần thận trọng khi phối hợp

Chất nền OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ: Statin

Các dữ liệu *in vitro* cho thấy Sacubitril ức chế các hệ vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó, Sacubitril/Valsartan có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời với Sacubitril/Valsartan làm tăng gấp đôi nồng độ Cmax của Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó và làm tăng đến 1,3 lần diện tích dưới đường cong AUC. Thận trọng khi dùng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các statin. Không có tương tác lâm sàng giữa thuốc-thuốc được quan sát thấy khi dùng chung Simvastatin và Sacubitril/Valsartan.

Thuốc ức chế PDE5 bao gồm Sildenafil

Dùng thêm đồng thời liều đơn Sildenafil cùng với Sacubitril/Valsartan ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân tăng huyết áp gây hạ huyết áp mạnh hơn so với dùng Sacubitril/Valsartan đơn độc. Do đó, nên thận trọng khi bắt đầu dùng Sildenafil hoặc thuốc ức chế PDE5 khác cho bệnh nhân được điều trị bằng Sacubitril/Valsartan.

Kali

Sử dụng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali (như Triamterene, Amiloride), các thuốc đối kháng mineralocorticoid (như Spironolactone, Eplerenone), các chế phẩm bổ sung kali, các dạng muối có chứa kali hoặc các tác nhân khác (như Heparin) có thể dẫn đến làm tăng nồng độ kali huyết thanh và tăng nồng độ creatinin huyết thanh. Khuyến cáo theo dõi nồng độ kali huyết thanh nếu sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc này (xem phần 8).

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

Ở những 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 Sacubitril/Valsartan 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 sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc NSAID.

Lithium:

Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời Lithium với các thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB) bao gồm Sacubitril/Valsartan. Do đó, khuyến cáo thận trọng theo dõi nồng độ lithi huyết thanh khi sử dụng đồng thời với Sacubitril/Valsartan. Nếu sử dụng cùng một thuốc lợi tiểu, nguy cơ độc tính của lithi còn có thể tăng thêm.

Furosemide

Sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan và Furosemide không ảnh hưởng đến dược động học của Sacubitril/Valsartan 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 các thuốc này. 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 Sacubitril/Valsartan.

Nitrate như nitroglycerine

Không có tương tác thuốc - thuốc giữa Sacubitril/Valsartan và Nitroglycerine tiêm tĩnh mạch liên quan đến việc giảm huyết áp. Sử dụng đồng thời Nitroglycerine và Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan được dùng cùng với nitrate ngậm dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nói chung không cần điều chỉnh liều.

Chất vận chuyển OATP và MRP2

Chất chuyển hóa có hoạt tính của Sacubitril (LBQ657) và Valsartan là cơ chất OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3; Valsartan cũng là cơ chất MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời Sacubitril/Valsartan với các thuốc ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (như Rifampicin,

Ciclosporin) hoặc CAT1 (ví dụ: Tenofovir, Cidofovir) hoặc MPR2 (như Ritonavir) có thể làm tăng nồng độ LBQ657 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 Sacubitril/Valsartan với Metformin đã giảm Cmax 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan với Digoxin, Warfarin, HydroChlorothiazide, Amlodipine, Omeprazole, Carvedilol hoặc dạng kết hợp 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.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo thường xuyên nhất trong khi điều trị bằng Sacubitril/Valsartan là hạ huyết áp (17,6%), tăng kali máu (11,6%) và suy thận (10,1%) (xem phần 8). Phù mạch đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan (0,5%) (xem mô tả tác dụng không mong muốn chọn lọc).

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn 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 tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần

Bảng 1: Danh sách các tác dụng không mong muốn

Cơ quan	Phản ứng không mong muốn	Tần suất xuất hiện
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn	Ít gặp
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Tăng kali máu*	Rất thường gặp
	Hạ kali máu	Thường gặp
	Hạ đường huyết	Thường gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Choáng váng	Thường gặp
	Nhức đầu	Thường gặp
	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 hóa	Tiêu chảy	Thường gặp
	Buồn nôn	Thường gặp
	Viêm dạ dày	Thường gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa	Ít gặp
	Phát ban	Ít gặp
	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	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Ảo giác**	Hiếm
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm
	Hoang tưởng	Rất hiếm

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

**Bao gồm ảo giác thính giác và thị giác.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phù mạch đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan, 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 Sacubitril/Valsartan (2,4%) và Enalapril (0,5%) (xem phần 8).

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 lần lượt là 11,6% và 19,7% bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan 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 Sacubitril/Valsartan và 11,5% bệnh nhân điều trị bằng Enalapril.

Cách xử trí các tác dụng không mong muốn:

Thông báo cho bác sĩ điều trị các tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ.

Có ít các dữ liệu về sử dụng quá liều Sacubitril/Valsartan trên người. Trên người tình nguyện khỏe mạnh, liều đơn 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan và đa liều 437 mg Sacubitril/463 mg Valsartan (14 ngày) đã được nghiên cứu và cho thấy thuốc được dung nạp tốt. Hạ huyết áp là triệu chứng quá liều thường gặp nhất do tác dụng hạ huyết áp của Sacubitril/Valsartan. Điều trị triệu chứng nên được thực hiện. Không loại được Sacubitril/Valsartan bằng lọc máu do thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương.

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc tác động lên hệ thống Renin-Angiotensin; thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (ARB), dạng kết hợp khác.

Mã ATC: C09DX04

Cơ chế hoạt động

Sacubitril/Valsartan ức chế theo cơ chế tác dụng mới của chất ức chế thụ thể Angiotensin neprilysin bằng cách ức chế đồng thời Neprilysin (Endopeptidase trung tính; NEP) thông qua LBQ657 - là chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền dược Sacubitril và bằng cách ức chế thụ thể Angiotensin II type-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 LBQ657 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

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.

Valsartan ức chế tác động có hại trên tim mạch và trên thận của Angiotensin II bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế giải phóng aldosteron phụ thuộc Angiotensin II. Điều này ngăn chặn sự hoạt hóa kéo dài hệ renin-angiotensin-aldosteron dẫn đến co mạch, giữ natri và nước ở thận, kích hoạt sự sinh trưởng và nhân lên của tế bào và hậu quả gây tái cấu trúc thích nghi.

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 RAAS. 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 cGMP trong nước tiểu và làm 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 Valsartan. Trong một nghiên cứu 21 ngày trên bệnh nhân có phân suất tống máu giảm, Sacubitril/Valsartan làm tăng đáng kể ANP và cGMP trong nước tiểu và cGMP trong huyết tương, đồng thời làm giảm NT-proBNP, aldosteron và endothelin-1 trong huyết tương so với trước điều trị. Sacubitril/Valsartan cũng ức chế thụ thể AT1 thông qua việc làm tăng hoạt tính và nồng độ renin huyết tương. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, Sacubitril/Valsartan làm giảm NT-proBNP huyết tương và tăng BNP huyết tương, cGMP 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 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan và 583 mg Sacubitril/617 mg Valsartan 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 ($A\beta$) từ não và dịch não tủy (CSF). Sử dụng 194 mg Sacubitril/206 mg Valsartan, một lần/ngày, trong 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ $A\beta$ 1-38 trong dịch não tủy (CSF) so với dùng giả dược; không có sự thay đổi về nồng độ $A\beta$ 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy (CSF). Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này hiện chưa được biết rõ.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Các hàm lượng 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg và 97 mg/103 mg trong một số ấn phẩm được gọi là 50, 100 hoặc 200 mg.

PARADIGM-HF

Nghiên cứu PARADIGM-HF là một nghiên cứu pha 3, đa quốc gia, ngẫu nhiên, mù đôi so sánh Sacubitril/Valsartan và Enalapril, được thực hiện trên 8442 bệnh nhân. Cả hai thuốc được sử dụng trên người lớn bị suy tim mạn tính, phân loại NYHA độ II-IV, có rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tống máu tâm thất trái [LVEF] $\leq 40\%$, sau này được điều chỉnh thành $\leq 35\%$), trên nền các điều trị suy tim khác. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch (CV) hoặc nhập viện do suy tim (HF). Bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 100 mmHg, suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) và suy gan nặng đã bị loại trừ khi sàng lọc và do đó không thực hiện tiền nghiên cứu.

Trước khi tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân đã được điều trị tốt bằng các phác đồ điều trị chuẩn bao gồm các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin ($> 99\%$), các thuốc chẹn beta (94%), các thuốc kháng aldosterone (58%) và các thuốc lợi tiểu (83%). Thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng và bệnh nhân được điều trị tới 4,3 năm.

Bệnh nhân được yêu cầu ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin và tham gia vào giai đoạn khởi động điều trị mù đôi, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng Enalapril 10 mg hai lần/ngày, sau đó điều trị bằng Sacubitril/Valsartan 100 mg, hai lần/ngày, tăng lên đến 200 mg, hai lần/ngày. Bệnh nhân sau đó được phân nhóm ngẫu nhiên vào giai đoạn mù đôi của nghiên cứu, hoặc dùng Sacubitril/Valsartan 200 mg hoặc Enalapril 10 mg, hai lần/ngày [Sacubitril/Valsartan (n= 4.209); Enalapril (n= 4.233)].

Tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 64 tuổi và 19% từ 75 tuổi trở lên. Tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, 70% bệnh nhân suy tim theo phân loại NYHA ở mức độ II, 24% ở mức độ III và 0,7% ở mức độ IV. LVEF trung bình là 29% và có 963 (11,4%) bệnh nhân có LVEF ban đầu $> 35\%$ và $\leq 40\%$.

Trong nhóm dùng Sacubitril/Valsartan, 76% bệnh nhân duy trì liều đích 200 mg, hai lần/ngày, cho đến khi kết thúc nghiên cứu (liều hàng ngày trung bình 375 mg). Trong nhóm dùng Enalapril, 75% bệnh nhân duy trì liều đích 10 mg, hai lần/ngày, cho đến khi kết thúc nghiên cứu (liều trung bình hàng ngày là 18,9 mg).

Sacubitril/Valsartan tỏ ra vượt trội hơn Enalapril, giúp giảm nguy cơ tử vong do các bệnh tim mạch hoặc nhập viện do suy tim xuống 21,8% so với 26,5% bệnh nhân được điều trị bằng Enalapril. Mức giảm rủi ro tuyệt đối là 4,7% đối với tổng hợp tử vong do tim mạch hoặc nhập viện do HF, 3,1% đối với riêng tử vong do CV và 2,8% đối với riêng lần nhập viện đầu tiên do HF. Mức giảm rủi ro tương đối là 20% so với Enalapril (xem Bảng 2). Tác dụng này được quan sát thấy sớm và được duy trì trong thời gian thử nghiệm (xem Hình 1). Cả hai thành phần đều góp phần giảm thiểu rủi ro. Đột tử chiếm 45% số lượng ca tử vong do bệnh tim mạch và đã giảm 20% trong nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Sacubitril/Valsartan so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng Enalapril (HR 0,80, $p=0,0082$). Suy giảm chức năng tổng máu chiếm 26% số lượng ca tử vong do các bệnh tim mạch và đã giảm 21% trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng Sacubitril/Valsartan so với nhóm bệnh nhân điều trị bằng Enalapril (HR 0,79; $p=0,0338$).

Sự giảm nguy cơ này được ghi nhận nhất quán trong các phân nhóm bao gồm: tuổi, giới tính, chủng tộc, vùng địa lý, phân loại NYHA, phân suất tổng máu, chức năng thận, tiền sử đái tháo đường hoặc tăng huyết áp, điều trị suy tim trước đó và rung nhĩ.

Sacubitril/Valsartan cải thiện khả năng sống sót với việc giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 2,8% (Sacubitril/Valsartan, 17%, Enalapril, 19,8%). Mức giảm rủi ro tương đối là 16% so với Enalapril (xem Bảng 2).

Bảng 2 Hiệu quả điều trị dựa trên các tiêu chí đánh giá chính, các yếu tố thành phần và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian theo dõi trung bình 27 tháng

	Sacubitril/Valsartan N = 4,187 [#] n (%)	Enalapril N = 4,212 [#] n (%)	Tỷ số nguy cơ HR (CI 95%)	Giảm nguy cơ tương đối	Giá trị p ***
Tiêu chí đánh giá gộp chính về tử vong do các bệnh tim mạch và nhập viện do suy tim*	914 (21,83)	1.117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Các tiêu chí thành phần trong gộp các tiêu chí đánh giá chính					
Tử vong do bệnh tim mạch**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Nhập viện lần đầu do suy tim	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Tiêu chí đánh giá phụ					
Tử vong do mọi nguyên nhân	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

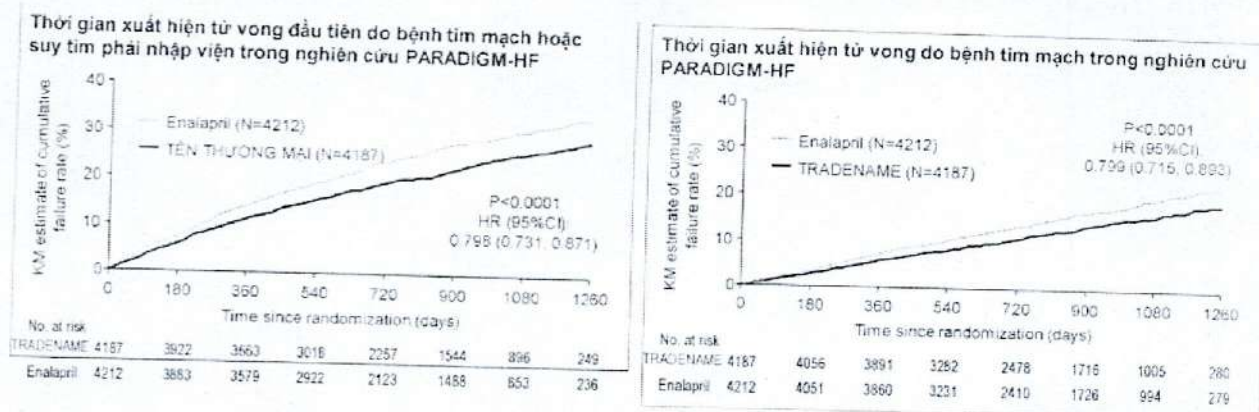
* Tiêu chí đánh giá chính được xác định là lần xuất hiện biến cố đầu tiên: tử vong do tim mạch hoặc nhập viện vì HF.

** Tử vong do bệnh tim mạch bao gồm tất cả các bệnh nhân tử vong cho tới thời điểm đánh giá không phụ thuộc vào lần nhập viện trước.

*** Giá trị p một phía.

[#] Phân tích toàn bộ.

Hình 1 Đường cong Kaplan-Meier cho tiêu chí gộp đánh giá chính và tử vong do bệnh tim mạch



TITRATION

Nghiên cứu TITRATION là một nghiên cứu về tính an toàn và khả năng dung nạp kéo dài 12 tuần trên 538 bệnh nhân bị suy tim mạn tính (phân loại NYHA độ II-IV) có rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu tâm thất trái $\leq 35\%$) chưa được điều trị bằng các thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin hoặc đang thay đổi liều các thuốc ức chế ACE hoặc ARB trước khi tham gia vào nghiên cứu. Bệnh nhân bắt đầu dùng Sacubitril/Valsartan 50 mg, hai lần/ngày, được điều chỉnh lên 100 mg, hai lần/ngày và sau đó đến liều đích 200 mg, hai lần/ngày trong vòng 3 hoặc 6 tuần.

Nhiều bệnh nhân chưa được điều trị bằng các thuốc ức chế ACE hoặc ARB trước đó hoặc điều trị ở liều thấp (trung bình < 10 mg Enalapril/ngày) đạt được và duy trì Sacubitril/Valsartan 200 mg khi tăng liều trong vòng 6 tuần (84,8%) nhiều hơn so với 3 tuần (73,6%). Nhìn chung, 76% bệnh nhân đạt đến và duy trì liều đích Sacubitril/Valsartan 200 mg, hai lần/ngày mà không phải ngừng thuốc hoặc giảm liều trong 12 tuần.

Bệnh nhân là trẻ em

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã hoãn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về Sacubitril/Valsartan ở một hoặc nhiều nhóm trẻ em trong điều trị suy tim.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về tính an toàn tiền lâm sàng (bao gồm các nghiên cứu với thành phần Sacubitril và Valsartan và/hoặc Sacubitril/Valsartan) dựa trên đánh giá tính an toàn dược lý, độc tính liều lặp lại, độc tính trên gen, khả năng gây ung thư độc tính trên sinh sản và phát triển cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi trên các cơ quan sinh tồn.

Khả năng sinh sản, sinh sản và phát triển

Điều trị bằng Sacubitril/Valsartan trong giai đoạn hình thành các cơ quan dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong của thai nhi trên chuột cống ở mức liều ≥ 49 mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/ngày [$\leq 0,72$ lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người dựa trên AUC] và trên thỏ ở mức liều ≥ 49 mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/ngày [2 lần và 0,03 lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người tương ứng dựa trên AUC của Valsartan và LBQ657]. Khi dùng Sacubitril/Valsartan với mức liều ≥ 49 mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/ngày trên thỏ, quan sát thấy tính gây quái thai của Sacubitril/Valsartan căn cứ trên tỷ lệ thấp não ung thủy của thai nhi có liên quan đến liều độc trên cơ thể mẹ đã được. Một chút sự gia tăng hai dạng xương của bào thai (xương ức bị biến dạng, xương ức bị hóa xương hai phần) quan sát thấy ở thỏ dùng Sacubitril/Valsartan liều 49 mg Sacubitril/51 mg Valsartan/kg/ngày. Các tác động bất lợi trên bào thai-thai nhi của Uperio là do tác dụng đối kháng thụ thể angiotensin (xem phần 9).

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

Các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh trên chuột cống được thực hiện với Sacubitril ở liều lên đến 750 mg/kg/ngày [2,2 lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người dựa trên AUC] và Valsartan ở liều lên đến 600 mg/kg/ngày [0,86 lần liều dùng tối đa hàng ngày được khuyến cáo trên người dựa trên AUC] cho thấy điều trị bằng Sacubitril/Valsartan trong giai đoạn hình thành các cơ quan, mang thai và cho con bú có thể ảnh hưởng đến sự phát triển và khả năng sống của thai nhi.

Các kết quả nghiên cứu tiền lâm sàng khác

Sacubitril/Valsartan

Ảnh hưởng của Uperio trên nồng độ amyloid-beta trong dịch não tủy và mô não được đánh giá trên khi đuôi dài (2-4 tuổi) dùng Sacubitril/Valsartan (24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan/kg/ngày) trong 2 tuần. Trong nghiên cứu này, Sacubitril/Valsartan có tác dụng được lực lên độ thanh thải A β trong dịch não tủy, tăng nồng độ A β 1-40, 1-42 và 1-38 trong dịch não tủy, tuy nhiên không tương ứng với mức tăng nồng độ A β trong não. Không ghi nhận được sự tăng A β 1-40 và 1-42 trong dịch não tủy trong một nghiên cứu kéo dài 2 tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Hơn nữa, trong nghiên cứu độc tính trên khi đuôi dài dùng Sacubitril/Valsartan ở mức liều 146 mg Sacubitril/154 mg Valsartan/kg/ngày trong 39 tuần, không ghi nhận sự tích lũy amyloid-beta trong não.

Sacubitril

Ở chuột chưa trưởng thành được điều trị bằng Sacubitril (từ 7 đến 70 ngày sau sinh), có sự giảm sự phát triển khối xương và độ dài của xương liên quan đến tuổi tác. Một nghiên cứu trên chuột trưởng thành chỉ cho thấy tác dụng ức chế tạm thời ở mức tối thiểu đối với mật độ khoáng của xương nhưng không ảnh hưởng đến bất kỳ thông số nào khác liên quan đến sự phát triển của xương, cho thấy Sacubitril không có tác dụng liên quan đến xương ở nhóm bệnh nhân trưởng thành trong điều kiện bình thường. Tuy nhiên, không thể loại trừ sự can thiệp nhẹ thoáng qua của Sacubitril vào giai đoạn đầu của quá trình lành vết gãy xương ở người lớn.

Valsartan

Ở chuột chưa trưởng thành được điều trị bằng Valsartan (ngày thứ 7 đến 70 sau sinh), liều thấp tới 1 mg/kg/ngày gây ra những thay đổi dai dẳng ở thận không hồi phục bao gồm bệnh ống thận (đôi khi đi kèm với hoại tử biểu mô ống thận) và giãn vùng chậu. Những thay đổi này ở thận thể hiện tác dụng dược lý quá mức dự kiến của thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc chẹn angiotensin II loại 1; những tác động như vậy được quan sát thấy nếu chuột được điều trị trong 13 ngày đầu đời. Khoảng thời gian này trùng với tuần thai thứ 36 ở người, đôi khi có thể kéo dài đến 44 tuần sau khi thụ thai ở người.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Valsartan có trong Sacubitril/Valsartan có sinh khả dụng cao hơn Valsartan trong các dạng viên nén khác được bán trên thị trường. Các nồng độ 26 mg, 51 mg và 103 mg Valsartan trong Sacubitril/Valsartan tương đương với các nồng độ 40 mg, 80 mg và 160 mg Valsartan trong các dạng viên nén khác được bán trên thị trường.

Hấp Thu

Sau khi uống, Sacubitril/Valsartan phân tách thành Valsartan và tiền chất Sacubitril. Sacubitril được chuyển hóa tiếp thành chất chuyển hóa có hoạt tính LBQ657. Các chất này đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương ứng sau 1 giờ và 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của Sacubitril và Valsartan ước tính tương ứng $\geq 60\%$ và 23% .

Sau khi dùng liều Sacubitril/Valsartan hai lần/ngày, nồng độ của Sacubitril, LBQ657 và Valsartan đạt trạng thái ổn định trong vòng 3 ngày. Ở trạng thái ổn định, Sacubitril và Valsartan tích lũy không đáng kể, trong khi tích lũy LBQ657 tăng 1,6 lần. Sử dụng thuốc cùng với thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đến nồng độ của Sacubitril, LBQ657 và Valsartan trong tuần hoàn. Sacubitril/Valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

Sacubitril, LBQ657 và Valsartan liên kết mạnh với protein huyết tương ($94\% - 97\%$). Qua so sánh nồng độ trong huyết tương và trong dịch não tủy, LBQ657 qua hàng rào máu não với mức độ hạn chế ($0,28\%$). Valsartan và Sacubitril có thể tích phân bố biểu kiến dao động từ 75L đến 103L.

Chuyển hóa

Sacubitril dễ chuyển thành LBQ657 bởi carboxylesterases 1b và 1c; LBQ657 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 ($< 10\%$).

Vì số lượng Sacubitril và Valsartan được chuyển hóa qua trung gian enzym CYP450 là rất ít, nên việc sử dụng đồng thời thuốc này với các thuốc tác động đến enzym CYP450 không ảnh hưởng đến được động học.

Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa cho thấy khả năng tương tác thuốc dựa trên enzym CYP450 là thấp vì Sacubitril/Valsartan bị chuyển hóa hạn chế qua các enzym CYP450. Sacubitril/Valsartan không gây cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP450.

Thải trừ

Sau khi dùng đường uống, 52%-68% Sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và khoảng 13% Valsartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua nước tiểu; 37%-48% Sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và 86% Valsartan và các chất chuyển hóa của nó 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 9,90 giờ

Tính tuyến tính

Được động học của Sacubitril, LBQ657 và Valsartan tuyến tính trong khoảng liều thử nghiệm từ 24 mg Sacubitril/26 mg Valsartan đến 97 mg Sacubitril/103 mg Valsartan.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Mức độ phơi nhiễm LBQ657 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 LBQ657 toàn thân ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng. Nồng độ LBQ657 ở những bệnh nhân suy thận trung bình ($30 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$) và suy thận nặng ($15 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$) cao hơn gấp 1,4 lần và 2,2 lần so với những bệnh nhân suy thận nhẹ ($60 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/phút}/1,73 \text{ m}^2$). 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, LBQ657 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, LBQ657 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 LBQ657 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 (xem phần 7 và 8).

Ảnh hưởng của giới tính

Được động học của SACUSART (Sacubitril, LBQ657 và Valsartan) không có sự khác biệt trên phụ nữ và nam giới.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 6 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 9 vỉ Alu/Alu $\times$ 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS

B. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT



Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN S.P.M (S.P.M CORPORATION)**

Địa chỉ: Lô số 51, Khu Công Nghiệp Tân Tạo, Đường số 2, Phường Tân Tạo A,
Quận Bình Tân, Thành phố Hồ Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37507496

Fax: (028) 38771010

