

Rx



VALBITRIN 200

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Sacubitril97,2 mg

Valsartan.....102,8 mg

(dưới dạng muối phức hợp sacubitril valsartan natri).

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, L-HPC, crospovidon, PVP K30, magnesi stearat, talc, colloidal silicon dioxid, HPMC E15, PEG 6000, titan dioxid, oxid sắt đỏ.....vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu hồng nhạt, hình caplet, thành và cạnh viên lảnh lặn.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 4 vỉ x 7 viên, vỉ nhôm/nhôm

Hộp 8 vỉ x 7 viên, vỉ nhôm/nhôm

4. Chỉ định:

Điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với giảm phân suất tống máu ở người lớn.

5. Liều dùng – cách dùng:

Cách dùng:

- Đường uống.
- Thuốc có thể được sử dụng cùng với thức ăn hoặc không. Uống cả viên thuốc với một cốc nước.
- Không được bẻ hoặc nghiền viên.
- Không có yêu cầu xử lý đặc biệt sau khi dùng thuốc.

Liều dùng:

- Liều khởi đầu được khuyến cáo là valsartan 51,4 mg và sacubitril 48,6 mg x 2 lần/ngày, ngoại trừ các trường hợp đặc biệt dưới đây. Liều nên được tăng gấp đôi sau 2-4 tuần để đạt được liều mục tiêu là 1 viên Valbitrin 200 x 2 lần/ngày tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.
- Nếu bệnh nhân gặp vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu (SBP) ≤ 95 mmHg, hạ huyết áp có triệu chứng, tăng kali máu, rối loạn chức năng thận), điều chỉnh các thuốc dùng đồng thời, giảm liều tạm thời hoặc ngừng sử dụng thuốc được khuyến cáo.
- Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan được sử dụng cùng với các thuốc điều trị suy tim khác, thay cho một thuốc ức chế men chuyển (ACE) hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II khác (ARB). Dữ liệu đối với những bệnh nhân hiện đang không điều trị bằng ACE, ARB hoặc dùng các thuốc này liều thấp còn hạn chế, do đó liều khởi đầu khuyến cáo ở

những bệnh nhân này là valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg x 2 lần/ngày và tăng liều chậm (tăng liều gấp đôi sau mỗi 3-4 tuần).

- Không nên bắt đầu điều trị đối với những bệnh nhân có nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc huyết áp tâm thu SBP < 100 mmHg. Liều khởi đầu là valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg x 2 lần/ngày được cân nhắc cho bệnh nhân có huyết áp tâm thu SBP ≥ 100 đến 110 mmHg.

- Thuốc không nên dùng đồng thời với một thuốc ACE hoặc ARB khác. Do nguy cơ phù mạch khi dùng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển ACE, không dùng thuốc này ít nhất 36 giờ sau khi ngừng thuốc ACE.

- Thành phần valsartan trong thuốc phối hợp sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn các viên nén chứa valsartan đơn thành phần trên thị trường (*xem phần Đặc tính dược động học*).

Nếu quên một liều, bệnh nhân nên dùng liều tiếp đúng theo lịch uống thuốc.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi:

Liều dùng phải điều chỉnh phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân.

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). Liều khởi đầu là valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg x 2 lần/ngày nên được cân nhắc ở bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR 30-60 ml/phút/1,73 m²).

- Vì có rất ít kinh nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) thuốc nên được sử dụng thận trọng và liều khởi đầu là valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg x 2 lần/ngày được khuyến cáo. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A). Có ít kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) hoặc bệnh nhân có chỉ số AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên của giới hạn bình thường. Thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này và liều khởi đầu khuyến cáo là valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg x 2 lần/ngày. Thuốc chống chỉ định trên bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật (Child-Pugh C).

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em và trẻ dưới 18 tuổi chưa được xác định. Chưa có dữ liệu có sẵn.

Lưu ý: Các trường hợp sử dụng liều valsartan 25,7 mg và sacubitril 24,3 mg, valsartan 51,4 mg và sacubitril 48,6 mg; sử dụng các chế phẩm Vintresto 50 và Vinperio 100 tương ứng có hàm lượng phù hợp.

6. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

- Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế men chuyển ACE. Thuốc không được sử dụng cho đến 36 giờ sau khi ngừng điều trị với ACE.

- Tiền sử phù mạch đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng thuốc ACE hoặc ARB trước đó.

Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

- 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).
- Suy gan nặng, xơ gan mật và ứ mật.
- Quý thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thuốc phòng tỏa kép hệ Renin – Angiotensin (RAAS)

- Chống chỉ định kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế men chuyển do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều ức chế men chuyển cuối cùng. Nếu ngừng điều trị với sacubitril/valsartan, điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển không được bắt đầu 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 thuốc chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR <60 ml/phút/1,73 m²).
- Thuốc chứa valsartan do đó không nên dùng đồng thời với một thuốc khác có thành phần ARB.

Hạ huyết áp

Không nên bắt đầu điều trị trừ khi huyết áp tâm thu SBP $\geq$ 100 mmHg. Bệnh nhân có huyết áp tâm thu SBP <100 mmHg chưa được nghiên cứu. Các trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan trong thời gian nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân $\geq$ 65 tuổi, bệnh nhân bệnh thận và bệnh nhân huyết áp tâm thu SBP thấp (<112 mmHg). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi chuẩn liều sacubitril/valsartan, huyết áp phải được theo dõi thường xuyên. Nếu xảy ra hạ huyết áp, giảm liều hoặc ngừng sử dụng sacubitril/valsartan được khuyến cáo. Cần cân nhắc điều chỉnh liều của thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp và điều trị các nguyên nhân gây hạ huyết áp khác (ví dụ: giảm thể tích tuần hoàn). Hạ huyết áp có triệu chứng có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích, ví dụ: dùng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Natri và/hoặc giảm thể tích nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị bằng sacubitril/valsartan, tuy nhiên, các biện pháp này phải được cân nhắc cẩn thận vì có thể có nguy cơ gây quá tải thể tích.

Suy giảm chức năng thận

Đánh giá bệnh nhân suy tim phải bao gồm luôn cả đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nhiều nguy cơ bị hạ huyết áp hơn. Kinh nghiệm trên lâm sàng rất hạn chế ở bệnh nhân suy thận nặng (eGFR <30 ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân này có thể gặp nguy cơ hạ huyết áp cao nhất. Không có dữ liệu đối với bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối và dùng sacubitril/valsartan không được khuyến cáo.

Chức năng thận giảm sút

Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm giảm chức năng thận. Nguy cơ có thể tăng lên khi mất nước hoặc sử dụng đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (NSAID). Giảm liều nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có chức năng thận giảm sút đáng kể trên 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 làm tăng nguy cơ tăng kali máu, mặc dù hạ kali máu cũng có thể xảy ra. Theo dõi kali huyết thanh được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, đái tháo đường, giảm aldosteron, người có chế độ ăn đặc biệt giàu kali hoặc dùng thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid. Nếu bệnh nhân bị tăng kali máu đáng kể trên lâm sàng, điều chỉnh các dùng đồng thời hoặc giảm liều tạm thời hoặc ngừng sử dụng thuốc được khuyến cáo. Nếu nồng độ kali huyết thanh $> 5,4$ mmol/l việc ngừng thuốc nên được cân nhắc.

Phù mạch

- Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan. Nếu xuất hiện phù mạch, nên ngừng sử dụng sacubitril/valsartan ngay lập tức. Bệnh nhân được điều trị và theo dõi cho đến khi hết các triệu chứng và không được dùng lại thuốc. Trong các trường hợp phù mạch đã được xác nhận, nếu chỉ giới hạn sưng ở mắt và môi, tình trạng này thường tự khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin rất hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.

- Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi sưng lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng gây tắc nghẽn đường thở, khi đó cần đến các liệu pháp thích hợp, ví dụ: dung dịch adrenalin 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml), và/hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo đường thở thông thoáng nên được sử dụng ngay lập tức.

- Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không được nghiên cứu. Vì bệnh nhân có thể có nguy cơ phù mạch cao hơn, khuyến cáo thận trọng nếu sử dụng sacubitril/valsartan cho những bệnh nhân này. Sacubitril/valsartan chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị bằng ACE hoặc ARB trước đó hoặc bị phù mạch di truyền hoặc vô căn.

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

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

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

Bệnh nhân suy tim độ IV theo phân loại NYHA

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

Peptide lợi niệu natri typ B (BNP)

BNP không phải là dấu ấn sinh học thích hợp của suy tim ở bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan vì nó là cơ chất của neprilysin (*xem phần Đặc tính dược lực học*).

Bệnh nhân suy gan

- Kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế trên bệnh nhân suy gan trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có chỉ số AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên của mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, khả năng phơi nhiễm có thể tăng lên và độ an toàn chưa được thiết lập. Do đó, nên 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 (phân loại Child-Pugh C).

Các biểu hiện loạn thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ có liên quan đến dùng sacubitril/valsartan. Nếu bệnh nhân gặp phải các triệu chứng như vậy, ngừng điều trị với sacubitril/valsartan nên được cân nhắc.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Việc sử dụng sacubitril/valsartan không được khuyến cáo trong ba tháng đầu và chống chỉ định trong quý thứ hai và quý thứ ba của thai kỳ.

Valsartan

- Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi dùng thuốc ức chế men chuyển ACE trong quý đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên, không thể loại trừ khả năng nhỏ làm tăng nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với ARB, những nguy cơ tương tự có thể gặp đối với nhóm thuốc này. Trừ khi điều trị bằng ARB được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên dùng các thuốc điều trị hạ huyết áp thay thế mà dữ liệu về tính an toàn đã được thiết lập khi sử dụng trong thai kỳ. Khi có thai, nên ngừng ngay điều trị bằng ARB và nếu thích hợp, có thể bắt đầu sử dụng liệu pháp thay thế khác. Dùng thuốc ARB trong quý thứ hai và thứ ba của thai kỳ được biết là gây độc phôi thai người (giảm chức năng thận, thiếu năng thận, chậm phát triển xương sọ) và gây độc tính đối với trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

- Nếu dùng thuốc ARB từ ba tháng cuối của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng ARB nên được theo dõi chặt chẽ để biết tình trạng hạ huyết áp.

Sacubitril

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

Sacubitril/valsartan

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Chưa biết liệu sacubitril/valsartan có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Các thành phần sacubitril và valsartan được bài tiết qua sữa của chuột mẹ đang cho con bú. Vì nguy cơ có thể gây ra tác dụng không mong muốn ở trẻ sơ sinh/trẻ bú sữa mẹ, thuốc không được khuyến cáo sử dụng trong thời gian cho con bú. Cân nhắc sự cần thiết của sacubitril/valsartan đối với mẹ để đưa ra quyết định xem có nên ngừng cho con bú hay ngừng thuốc trong khi cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu có sẵn về ảnh hưởng của sacubitril/valsartan lên khả năng sinh sản của người. Trong các nghiên cứu trên chuột đực và chuột cái thuốc đã được chứng minh không gây suy giảm khả năng sinh sản.

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

Sacubitril/valsartan có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Khi điều khiển phương tiện hoặc vận hành máy móc nên được cảnh báo rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác chống chỉ định

Thuốc ức chế men chuyển ACE

Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế men chuyển vì ức chế đồng thời neprilysin (NEP) và ACE có thể làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được dùng cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của thuốc ức chế men chuyển. Thuốc ức chế men chuyển không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Aliskiren

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

Tương tác khuyến cáo không sử dụng đồng thời

Thuốc có chứa valsartan, do đó không nên dùng đồng thời với thuốc khác mà thành phần có ARB (**xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Tương tác cần cảnh báo

Cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3, ví dụ: statin

Dữ liệu in vitro chỉ ra rằng sacubitril ức chế chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó thuốc có thể làm tăng nồng độ toàn thân của các cơ chất của OATP1B1 và OATP1B3 như statin. Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan làm tăng C_{max} của atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó lên đến 2 lần và AUC lên đến 1,3 lần. Cần thận trọng khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với statin. Không quan sát thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng khi sử dụng đồng thời simvastatin và sacubitril/valsartan.

Các chất ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

Bổ sung liều đơn sildenafil cho bệnh nhân đã kiểm soát huyết áp ổn định với sacubitril/valsartan gây hạ huyết áp đáng kể so với chỉ dùng sacubitril/valsartan. Do đó, nên thận trọng khi bắt đầu sử dụng sildenafil hoặc một chất ức chế PDE5 khác cho những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Kali

Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali (triamteren, amilorid), thuốc đối kháng mineralocorticoid (ví dụ: spironolacton, eplerenon), thực phẩm bổ sung kali, muối thay thế chứa kali hoặc các chất khác (chẳng hạn như heparin) có thể làm tăng kali huyết thanh và tăng creatinin huyết thanh. Theo dõi kali huyết thanh được khuyến cáo nếu sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc này.

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

Ở bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có giảm thể tích tuần hoàn (bao gồm cả những bệnh nhân đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và NSAID có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận. Do đó, khuyến cáo theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc điều chỉnh điều trị ở bệnh nhân dùng sacubitril/valsartan đồng thời với NSAID.

Lithium

Tăng nồng độ lithi huyết thanh có hồi phục và độc tính đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm sacubitril/valsartan. Do đó, khuyến cáo không sử dụng đồng thời 2 thuốc này. Nếu phối hợp thuốc được chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh. Nếu dùng thời cả thuốc lợi tiểu, nguy cơ độc tính của lithi có thể tăng thêm.

Furosemid

Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và furosemid không ảnh hưởng đến dược động học của sacubitril/valsartan nhưng làm giảm Cmax và AUC của furosemid lần lượt là 50% và 28%. Mặc dù không có thay đổi liên quan đến thể tích nước tiểu, bài tiết natri qua nước tiểu giảm trong vòng 4 giờ và 24 giờ sau khi dùng đồng thời. Liều trung bình hàng ngày của furosemid không thay đổi cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan.

Nitrat, ví dụ nitroglycerin

Không có tương tác thuốc-thuốc giữa sacubitril/valsartan và nitroglycerin tiêm tĩnh mạch liên quan đến hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerin và sacubitril/valsartan làm khác biệt về nhịp tim khi điều trị là 5 bpm so với chỉ sử dụng nitroglycerin. Tác dụng tương tự trên nhịp tim có thể xảy ra khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với nitrat ngậm dưới lưỡi, uống hoặc qua da. Nói chung không cần điều chỉnh liều khi dùng.

Các chất vận chuyển OATP và MRP2

Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là cơ chất của OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3; valsartan cũng là một cơ chất của MRP2. Do đó, sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc ức chế OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (như rifampicin, ciclosporin), OAT1 (như tenofovir, cidofovir) hoặc MRP2 (như ritonavir) có thể làm tăng nồng độ trong tuần hoàn của LBQ657 hoặc valsartan. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị đồng thời với các thuốc này.

Metformin

Dùng đồng thời sacubitril/valsartan với metformin làm giảm cả Cmax và AUC của metformin 23%. Sự liên quan về mặt lâm sàng vẫn chưa rõ. Do đó, khi bắt đầu điều trị với sacubitril/valsartan ở bệnh nhân dùng metformin, nên đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tương tác không đáng kể

Không có tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng nào được ghi nhận khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol hoặc kết hợp levonorgestrel/ethinyl estradiol.

II. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Các tác dụng không mong muốn 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%). Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với sacubitril/valsartan (0,5%) (xem mô tả tác dụng không mong muốn).

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo nhóm cơ quan – hệ thống và tần suất:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$) và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu	Thường gặp
Rối loạn hệ thống 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	Chóng mặt	Thường gặp
	Đau đầu	Thường gặp
	Ngất	Thường gặp
	Chóng mặt khi thay đổi tư thế	Ít gặp
Rối loạn tai và tiền đình	Chóng mặt	Thường gặp
Rối loạn hệ tim mạch	Hạ huyết áp*	Rất thường gặp
	Hạ huyết áp tư thế đứng	Thường gặp
Rối loạn hô hấp, lồng 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 các mô dưới da	Ngứa	Ít gặp
	Phát ban	Ít gặp
	Phù mạch*	Ít gặp
Rối loạn thận và hệ 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 dùng thuốc	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược	Thường gặp
Rối loạn tâm thần	Áo giác**	Hiếm gặp
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm gặp

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

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

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Phù mạch

Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan. Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, phù mạch được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan, so với 0,2% bệnh nhân được điều trị bằng enalapril. Tỷ lệ phù mạch cao hơn được quan sát thấy ở bệnh nhân da đen được điều trị bằng sacubitril/valsartan (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 được báo cáo lần lượt là 11,6% và 19,7% ở bệnh nhân điều trị bằng sacubitril/valsartan và 14,0% và 21,1% ở bệnh nhân điều trị enalapril.

Huyết áp

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

Suy thận

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

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo quốc gia.

***“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”***

12. Quá liều và cách xử trí:

Dữ liệu có sẵn liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế. 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 những người tình nguyện khỏe mạnh và được dung nạp tốt.

Hạ huyết áp là triệu chứng mà khả năng xảy ra lớn nhất khi dùng quá liều do tác dụng hạ huyết áp của sacubitril/valsartan. Bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng.

Thuốc khó có thể bị loại bỏ bằng thẩm tách máu do tỉ lệ liên kết với protein cao.

13. Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: C09DX04

Nhóm dược lý: Thuốc tác động lên hệ thống renin-angiotensin; thuốc chặn thụ thể angiotensin II (ARB).

Cơ chế hoạt động

Sacubitril/valsartan hoạt động theo cơ chế của chất ức chế thụ thể angiotensin neprilysin bằng cách ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính; NEP) qua LBQ657 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. Tác dụng hỗ trợ tim mạch của sacubitril/valsartan ở bệnh nhân suy tim là do LBQ657 làm tăng nồng độ các peptid bị phân hủy bởi neprilysin như peptit lợi tiểu natri (NP), và 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 tăng nồng độ của guanosin monophosphat (cGMP), có thể dẫn đến giãn mạch, bài niệu và bài niệu, tăng tốc độ lọc cầu thận và lưu lượng máu đến thận, ức chế giải phóng renin và aldosteron, giảm hoạt động giao cảm, và tác dụng chống phì đại và chống xơ hóa.

Valsartan ức chế tác động có hại trên tim mạch và thận của angiotensin II bằng cách ức chế chọn lọc thụ thể AT1, đồng thời ức chế giải phóng aldosteron phụ thuộc angiotensin II. Qua đó, thuốc ức chế sự hoạt hóa kéo dài của hệ renin-angiotensin-aldosteron – nguyên nhân gây co mạch, giữ muối, giữ nước ở thận, kích hoạt sự sinh trưởng và tăng sinh tế bào và hậu quả là gây tái cấu trúc.

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 có đối chứng với valsartan kéo dài 7 ngày trên những bệnh nhân giảm phân suất tống máu (HFrEF), sử dụng sacubitril/valsartan dẫn đến tăng bài niệu ban đầu, tăng cGMP trong nước tiểu và giảm nồng độ MR-proANP và NT-proBNP trong huyết tương so với valsartan. Trong một nghiên cứu kéo dài 21 ngày ở bệnh nhân phân suất tống máu giảm (HFrEF), sacubitril/valsartan làm tăng đáng kể ANP, cGMP trong nước tiểu và cGMP 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 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. BNP không phải là dấu ấn sinh học thích hợp để theo dõi suy tim ở bệnh nhân được điều trị bằng sacubitril/valsartan vì BNP là cơ chất của neprilysin. NT-proBNP không phải là cơ chất của neprilysin, do đó là dấu ấn sinh học phù hợp hơn.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đánh giá toàn diện khoảng QTc trên nam giới khỏe mạnh, liều đơn sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan và 583 mg sacubitril/617 mg valsartan không có tác động trên sự tái cực cơ tim.

Neprilysin là một trong nhiều enzym tham gia vào quá trình thanh thải amyloid- β (A β) ở não và dịch não tủy (CSF). Sử dụng sacubitril/valsartan 194 mg sacubitril/206 mg valsartan một lần/ngày trong hai tuần trên người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ CSF A β 1-38 so với giả dược; không có sự thay đổi về nồng độ CSF A β 1-40 và 1-42. Giải thích lâm sàng của điều này chưa rõ.

Bệnh nhi

Cơ quan được phẩm Châu Âu đã hoàn nghĩa vụ nộp kết quả của các nghiên cứu với sacubitril/valsartan trên một hoặc nhiều nhóm bệnh nhi trong điều trị suy tim.

14. Đặc tính dược động học:

Thành phần valsartan trong sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các viên nén trên thị trường; 26 mg, 51 mg và 103 mg valsartan trong sacubitril/valsartan lần lượt tương đương với 40 mg, 80 mg và 160 mg valsartan trong các công thức viên nén trên thị trường.

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

Sau khi dùng hai lần mỗi ngày sacubitril/valsartan, nồng độ ổn định của sacubitril, LBQ657 và valsartan sẽ đạt được sau ba ngày. Ở trạng thái ổn định, sacubitril và valsartan tích lũy không đáng kể, trong khi LBQ657 tích lũy gấp 1,6 lần.

Dùng chung với thức ăn không ảnh hưởng có ý nghĩa trên lâm sàng đến nồng độ của sacubitril, LBQ657 và valsartan trong tuần hoàn. Do đó, sacubitril/valsartan có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Sacubitril dễ chuyển hóa thành LBQ657 bởi các carboxylesterase 1b và 1c; LBQ657 không được chuyển hóa thêm với mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa rất ít, chỉ khoảng 20% liều dùng được tìm thấy dưới dạng chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa hydroxyl của valsartan được xác định ở nồng độ thấp trong huyết tương (<10%).

Vì sự chuyển hóa qua trung gian qua enzym CYP450 của sacubitril và valsartan là rất nhỏ, nên dùng đồng thời với các thuốc có tác động đến enzym CYP450 sẽ không ảnh hưởng đến dược động học.

Các nghiên cứu *in vitro* về chuyển hóa chỉ ra rằng khả năng tương tác thuốc qua CYP450 là thấp vì chuyển hóa sacubitril/valsartan qua enzym CYP450 có giới hạn. Sacubitril/valsartan không cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP450.

Thải trừ

Sau khi uống, 52-68% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và khoảng 13% valsartan và các chất chuyển hóa của nó thải trừ qua nước tiểu; 37-48% sacubitril (chủ yếu dưới dạng LBQ657) và 86% valsartan và các chất chuyển hóa của nó 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 là khoảng 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Tuyến tính/không 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.

Đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Nồng độ LBQ657 và valsartan tăng lần lượt ở các bệnh nhân trên 65 tuổi lần lượt là 42% và 30% so với các bệnh nhân trẻ hơn.

Suy giảm chức năng thận

Một mối tương quan đã được quan sát thấy giữa chức năng thận và nồng độ LBQ657 toàn thân ở những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng. Nồng độ 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 gấp 1,4 lần và 2,2 lần so với nhóm 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 PARADIGM-HF). Nồng độ valsartan tương tự ở những bệnh nhân suy thận trung bình và nặng so với 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 có tỉ lệ liên kết với protein huyết tương cao, do đó không thể loại bỏ hiệu quả bằng thẩm phân.

Suy giảm chức năng gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ của sacubitril lần lượt tăng 1,5 lần và 3,4 lần, LBQ657 tăng 1,5 lần và 1,9 lần, và valsartan tăng gấp 1,2 lần và 2,1 lần so với người khỏe mạnh phù hợp. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, nồng độ tự do của LBQ657 tăng lần lượt là 1,47 và 3,08 lần, và nồng độ tự do của valsartan tăng tương ứng là 1,09 lần và 2,20 lần so với để phù hợp với các đối tượng lành mạnh. Sacubitril / valsartan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan nặng, xơ gan mật hoặc ứ mật.

Ảnh hưởng của giới tính

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

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số 777 Đường Mê Linh - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc