

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

USIPO 200

Viên nén bao phim

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- Thành phần được chất: Sacubitril 97,2 mg, valsartan 102,8 mg (dưới dạng phức hợp sacubitril/valsartan natri hydroclorid).
- Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, L-HPC, croscopolon, silic dioxyd keo khan, talc, magnezi stearat, HPMC, PEG, titan dioxyd, oxyd sắt đỏ.

DẠNG BẢO CHẾ

- Viên nén bao phim
- Mốt: Viên nén hình oval, bao phim màu hồng, hai mặt lõm.

CHỈ ĐỊNH

- USIPO được chỉ định trong điều trị suy tim mạn tính có triệu chứng với giảm sản xuất tổng máu.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

- Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 viên USIPO 100 x 2 lần/ngày, ngoại trừ các trường hợp được đề cập dưới đây. Nên tăng gấp đôi liều sau 2 - 4 tuần cho đến liều mục tiêu là 1 viên USIPO 200 x 2 lần/ngày, tùy theo dung nạp của bệnh nhân.
- Nếu bệnh nhân gặp phải các vấn đề về khả năng dung nạp (huyết áp tâm thu [SBP] ≤ 95 mmHg, giảm huyết áp có triệu chứng, tăng kali huyết, rối loạn chức năng thận), nên điều chỉnh các thuốc đồng trị, tạm thời giảm liều hoặc ngưng dùng USIPO.
- Trong nghiên cứu PARADIGM-HF, sacubitril/valsartan được dùng cùng với các liệu pháp điều trị suy tim khác, thay thế cho thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB). Kinh nghiệm còn hạn chế trên những bệnh nhân hiện không dùng ACEi hoặc ARB hoặc dùng liều thấp các thuốc này. Vì vậy nên khởi đầu với liều 1 viên USIPO 50 x 2 lần/ngày và tăng liều chậm (gấp đôi liều sau 3 - 4 tuần) ở những bệnh nhân trên.
- Không nên bắt đầu điều trị ở những bệnh nhân có nồng độ kali trong huyết thanh $> 5,4$ mmol/l hoặc SBP < 100 mmHg. Nên xem xét bắt đầu với liều 1 viên USIPO 50 x 2 lần/ngày cho các bệnh nhân có SBP ≥ 100 đến 110 mmHg.
- Không nên dùng đồng thời USIPO với ACEi hoặc ARB. Do nguy cơ phù mạch tiềm ẩn khi sử dụng chung với ACEi, không được dùng USIPO trong ít nhất 36 giờ sau khi ngưng dùng ACEi.

Người cao tuổi

- Liều dùng phải phù hợp với chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

- Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ (độ lọc cầu thận ước tính [eGFR] 60 - 90 ml/phút/1,73 m²). Nên xem xét dùng liều khởi đầu 1 viên USIPO 50 x 2 lần/ngày ở những bệnh nhân suy thận trung bình (eGFR 30 - 60 ml/phút/1,73 m²). Vì dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²), nên thận trọng khi dùng USIPO ở bệnh nhân này và bắt đầu với liều khuyến cáo 1 viên USIPO 50 x 2 lần/ngày. Không có kinh nghiệm trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối và không khuyến cáo dùng USIPO ở những bệnh nhân này.

Suy gan

- Không cần điều chỉnh liều khi dùng USIPO ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (phân loại Child-Pugh A). Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên giá trị bình thường. Nên thận trọng khi dùng USIPO ở những bệnh nhân này và bắt đầu với liều khuyến cáo 1 viên USIPO 50 x 2 lần/ngày. Chống chỉ định dùng USIPO ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, xơ gan mật hoặc ở mất (phân loại Child-Pugh C).

Bệnh nhi

- Tính an toàn và hiệu quả của USIPO ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có sẵn dữ liệu.

Cách dùng

- Có thể uống USIPO cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nuốt nguyên viên với một ly nước.
- Nếu một lần quên dùng thuốc, hãy dùng liều kế tiếp vào thời điểm như kế hoạch. Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên. Không nên chia nhỏ hoặc nghiền nát viên thuốc.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với ACEi. USIPO không được dùng cho đến 36 giờ sau khi ngưng điều trị bằng ACEi.
- Tiền sử phù mạch đã biết liên quan đến việc điều trị bằng ACEi hoặc ARB trước đây.
- 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 nghiêm trọng, xơ gan mật hoặc ứ mật.
- Ba tháng giữa và cuối thai kỳ

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

- Phối hợp giữa sacubitril/valsartan với ACEi bị chống chỉ định do sự gia tăng nguy cơ phù mạch. Không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của ACEi. Nếu ngưng điều trị với sacubitril/valsartan, ACEi không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.
- Không khuyến cáo kết hợp giữa sacubitril/valsartan với thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren. Chống chỉ định kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân suy thận (eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²).
- USIPO chứa valsartan, vì vậy không nên dùng chung với các thuốc chứa ARB khác.

Hạ huyết áp

- Không nên bắt đầu điều trị trừ khi SBP > 100 mmHg. Những bệnh nhân có SBP < 100 mmHg chưa được nghiên cứu. Các trường hợp hạ huyết áp có triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với sacubitril/valsartan trong các nghiên cứu lâm sàng, đặc biệt với những bệnh nhân ≥ 65 tuổi, bệnh nhân suy thận và bệnh nhân có SBP thấp (< 112 mmHg). Khi bắt đầu điều trị hoặc trong khi điều chỉnh liều sacubitril/valsartan, nên theo dõi huyết áp thường xuyên. Nếu xảy ra tình trạng hạ huyết áp, nên tạm thời giảm liều hoặc ngưng sử dụng sacubitril/valsartan. Nên xem xét điều chỉnh liều các thuốc lợi tiểu, thuốc hạ huyết áp đồng dùng và điều trị các nguyên nhân gây ra hạ huyết áp khác (như giảm thể tích máu). Hạ huyết áp có nhiều khả năng xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích vì dụ như do liệu pháp lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế natri, tiêu chảy hoặc nôn ói. Lượng natri và/hoặc sự giảm thể tích nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị với sacubitril/valsartan, tuy nhiên hành động điều chỉnh phải được cân nhắc cẩn thận trước nguy cơ quá tải thể tích.

Suy giảm chức năng thận

- Đánh giá bệnh nhân suy tim luôn bao gồm đánh giá chức năng thận. Bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình có nhiều nguy cơ hạ huyết áp hơn. Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận nặng (eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) và những bệnh nhân này có nguy cơ hạ huyết áp cao nhất. Không có kinh nghiệm ở bệnh nhân suy thận giai

đoạn cuối và không khuyến cáo dùng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân này.

Chức năng thần kinh

- Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm chức năng thần kinh xấu đi. Nguy cơ có thể gia tăng khi mất nước hoặc sử dụng đồng thời với các NSAID. Nên xem xét giảm liều ở các bệnh nhân có sự suy giảm chức năng thần kinh đáng kể trên lâm sàng.

Tăng kali huyết

- Không nên bắt đầu điều trị nếu nồng độ kali trong huyết thanh $> 5,4$ mmol/l. Sử dụng sacubitril/valsartan có thể làm gia tăng nguy cơ tăng kali huyết, mặc dù hạ kali huyết cũng có thể xảy ra. Nên kiểm soát nồng độ kali trong huyết thanh đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ như suy thận, đại tiểu đường hoặc giảm aldosteron hoặc đang ăn chế độ nhiều kali hoặc đang dùng thuốc đối kháng mineralocorticoid. Nếu bệnh nhân trải qua tình trạng tăng kali huyết đáng kể trên lâm sàng, cần điều chỉnh liều các thuốc dùng chung, hoặc giảm liều tạm thời hoặc ngưng dùng thuốc. Nếu nồng độ kali trong huyết thanh $> 5,4$ mmol/l nên xem xét ngưng điều trị.

Phù mạch

- Phù mạch đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với sacubitril/valsartan. Nếu phù mạch xảy ra, nên ngưng dùng sacubitril/valsartan ngay lập tức cũng như có biện pháp điều trị và theo dõi thích hợp cho đến khi các dấu hiệu và triệu chứng được giải quyết hoàn toàn. Không được dùng lại thuốc. Trong trường hợp phù mạch được xác nhận và nơi sung chỉ giới hạn ở mặt và môi, tình trạng nhìn chung sẽ khỏi mà không cần điều trị, mặc dù thuốc kháng histamin có thể hữu ích trong việc làm giảm các triệu chứng.
- Phù mạch kết hợp với phù thanh quản có thể gây tử vong. Khi phù bao gồm cả lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có thể gây tắc nghẽn đường thở. Liệu pháp điều trị thích hợp như dùng dịch adrenalin 1 mg/1ml (0,3 - 0,5 ml), hoặc các biện pháp cần thiết để đảm bảo đường thở thông thoáng nên được sử dụng ngay lập tức.
- Bệnh nhân từng có tiền sử phù mạch chưa được nghiên cứu. Do cơ nguy cơ phù mạch cao hơn, cần thận trọng khi dùng sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân có tiền sử phù mạch liên quan đến việc điều trị với ARB hoặc ACEi trước đó, bị phù mạch do di truyền hoặc vô căn.
- Bệnh nhân da đen có nguy cơ phù mạch cao hơn.

Bệnh nhân hẹp động mạch thận

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

Bệnh nhân phân loại chức năng NYHA độ IV

- Cần thận trọng khi bắt đầu sacubitril/valsartan ở bệnh nhân phân loại chức năng NYHA độ IV do sự thiếu kinh nghiệm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này.

Peptid lợi niệu natri type B (BNP)

- BNP không phải là dấu ấn sinh học thích hợp cho sự suy tim ở bệnh nhân điều trị với sacubitril/valsartan do BNP là chất nền của neprilysin.

Bệnh nhân suy gan

- Dữ liệu lâm sàng còn hạn chế ở những bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (phân loại Child-Pugh B) hoặc có giá trị AST/ALT cao hơn hai lần giới hạn trên mức bình thường. Ở những bệnh nhân này, sự phơi nhiễm có thể gia tăng và tính an toàn chưa được thiết lập. Vì vậy cần thận trọng khi dùng USIPO ở những bệnh nhân trên. Chống chỉ định sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, xơ gan mật hoặc ở mất (phân loại Child-Pugh C).

Rối loạn tâm thần

- Các biến cố tâm thần như ảo giác, hoang tưởng và rối loạn giấc ngủ trong bối cảnh tình trạng loạn thần có liên quan đến sacubitril/valsartan. Nếu bệnh nhân trải qua các biến cố như vậy, nên xem xét ngưng sử dụng sacubitril/valsartan.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

- Không khuyến cáo sử dụng sacubitril/valsartan trong ba tháng đầu thai kỳ và chống chỉ định sử dụng sacubitril/valsartan trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ.

Valsartan

- Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm với các ACEi trong suốt ba tháng đầu thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên, không thể loại trừ sự gia tăng nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ của ARB, các nguy cơ tương tự có thể tồn tại ở nhóm thuốc này. Từ khi việc tiếp tục điều trị với ARB được xem là cần thiết, những bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên thay đổi sang biện pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có dữ liệu an toàn đã được thiết lập khi sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngưng điều trị với ARB ngay lập tức và nếu thích hợp nên bắt đầu liệu pháp thay thế. Việc phơi nhiễm với ARB trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ được biết gây độc cho thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

- Nếu phơi nhiễm với ARB đã xảy ra từ ba tháng giữa thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra thai và hợp so. Trẻ sinh ra từ mẹ đã dùng ARB nên được theo dõi cẩn thận tình trạng hạ huyết áp.

Sacubitril

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

- Không biết liệu sacubitril/valsartan có được bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không. Các thành phần trong USIPO, sacubitril và valsartan được bài tiết qua sữa ở chuột. Do nguy cơ có thể xảy ra các phản ứng không mong muốn ở trẻ sơ sinh/trẻ nhũ nhi đang bú mẹ, không khuyến cáo sử dụng sacubitril/valsartan trong khi nuôi con bằng sữa mẹ. Cần đưa ra quyết định có nên ngưng cho con bú hoặc ngưng dùng USIPO trong thời gian nuôi con bằng sữa mẹ, có tính đến tầm quan trọng của sacubitril/valsartan đối với người mẹ.

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 chú ý đôi lúc có thể bị choáng váng hoặc mệt mỏi khi điều chỉnh phương tiện hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Các tương tác dẫn đến chống chỉ định

- Thuốc ức chế ACE
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với ACEi do sự gia tăng nguy cơ phù mạch (NEP) và ACEi có thể gây ra phù mạch. Sacubitril/valsartan không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của ACEi, việc điều trị với ACEi cũng không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Aliskiren

- Việc sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các thuốc chứa aliskiren có thể tăng cường hiệu ứng ức chế trực tiếp renin của aliskiren. Không khuyến khích kết hợp sacubitril/valsartan với thuốc ức chế trực tiếp renin như aliskiren. Phối hợp sacubitril/valsartan với aliskiren có khả năng làm tăng tất cả các tác dụng không mong muốn gặp phải như hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp).

Các tương tác dẫn đến việc không khuyến cáo phối hợp

- Sacubitril/valsartan chứa valsartan, vì vậy không khuyến cáo phối hợp với các thuốc chứa ARB khác.
- Các tương tác yếu cầu thận trọng
- Các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như các statin
- Dữ liệu in vitro chỉ ra sacubitril ức chế các chất vận chuyển OATP1B1 và OATP1B3. Do đó USIPO có thể làm gia tăng sự phơi nhiễm toàn thân của các chất nền OATP1B1 và OATP1B3 như các statin. Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan làm

TỔNG GIÁM ĐỐC
ĐS Trần Đình Hương

phần. Các thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế chuyển hóa của nó lên gấp 2 lần và AUC lên gấp 2 lần. Không cần điều chỉnh liều khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các statin. Không quan sát thấy tương tác có liên quan về mặt lâm sàng khi dùng chung sacubitril/valsartan và simvastatin.

Các chất ức chế PDE5 bao gồm sildenafil

- Việc bổ sung một liều đơn sildenafil vào sacubitril/valsartan ở trạng thái ổn định đối với những bệnh nhân tăng huyết áp có liên quan nhiều hơn đáng kể đến tình trạng hạ huyết áp so với việc chỉ dùng sacubitril/valsartan. Vì vậy cần thận trọng khi bắt đầu dùng sildenafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác ở những bệnh nhân đang điều trị với sacubitril/valsartan.

Kali

- Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (triamteren, amilorid), thuốc đối kháng mineralocorticoid (như spironolacton, eplerenon), chất bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali hoặc các tác nhân khác (như heparin) có thể dẫn đến tăng nồng độ kali và creatinin trong huyết thanh. Cần theo dõi nồng độ kali trong huyết thanh khi sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với các tác nhân trên.

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

- Ở những bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân giảm thể tích (bao gồm cả những người điều trị với thuốc lợi tiểu), hoặc bệnh nhân có chức năng thận bị tổn hại, việc kết hợp sacubitril/valsartan với các NSAID có thể dẫn đến sự gia tăng nguy cơ lâm sàng chức năng thận xấu đi. Vì vậy nên theo dõi chức năng thận khi bắt đầu hoặc điều chỉnh sự điều trị ở bệnh nhân dùng đồng thời sacubitril/valsartan với các NSAID.

Lithi

- Đã có báo cáo về sự gia tăng độc tính và nồng độ lithi trong huyết thanh có thể đảo ngược khi phối hợp lithi với ACEi hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II bao gồm sacubitril/valsartan. Vì vậy không khuyến cáo sử dụng phối hợp này. Nếu sự kết hợp được chứng minh là cần thiết, cần theo dõi nồng độ lithi trong huyết thanh. Nếu thuốc lithi cũng được sử dụng, nguy cơ độc tính lithi có thể cao hơn.

Furosemid

- Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan và furosemid không làm ảnh hưởng đến được động học của sacubitril/valsartan nhưng làm giảm Cmax và AUC của furosemid lần lượt khoảng 50% và 28%. Trong khi không có thay đổi nào liên quan đến thể tích nước tiểu, sự bài tiết của natri qua nước tiểu đã giảm trong 4 giờ và 24 giờ sau khi sử dụng đồng thời. Liều furosemid trung bình hàng ngày không thay đổi từ mức ban đầu cho đến khi kết thúc nghiên cứu PARADIGM-HF ở những bệnh nhân điều trị với sacubitril/valsartan.

Các nitrat như nitroglycerin

- Không có tương tác thuốc - thuốc nào giữa sacubitril/valsartan với nitroglycerin dùng đường tiêm tĩnh mạch có liên quan tới hạ huyết áp. Sử dụng đồng thời nitroglycerin và sacubitril/valsartan có liên quan đến sự khác biệt về nhịp tim khi điều trị là 5 bpm khi so sánh với việc chỉ dùng nitroglycerin. Ảnh hưởng tương tự trên nhịp tim đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời sacubitril/valsartan với nitrat ngậm dưới lưỡi, đường uống hoặc qua da. Nhìn chung không cần thiết phải điều chỉnh liều.

Chất vận chuyển OATP và MRP2

- Chất chuyển hóa có hoạt tính của sacubitril (LBQ657) và valsartan là chất nền của MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 và OAT3; valsartan cũng là chất nền của MRP2. Vì vậy việc 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 gia tăng sự phơi nhiễm với LBQ657 và valsartan. Cần thận trọng khi bắt đầu hoặc kết thúc điều trị kết hợp với những thuốc như trên.

Metformin

- Sử dụng đồng thời sacubitril/valsartan với metformin làm giảm cả Cmax và AUC của metformin khoảng 23%. Chưa rõ sự liên quan của những phát hiện này trên lâm sàng. Do đó khi bắt đầu điều trị với sacubitril/valsartan ở những bệnh nhân đang dùng metformin, nên đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Tương tác không đáng kể

- Không quan sát thấy tương tác thuốc-thuốc có ý nghĩa lâm sàng khi sacubitril/valsartan được kết hợp với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, amlodipin, omeprazol, carvedilol hoặc đang kết hợp của levonorgestrel/ethinyl estradiol.

Tương kỵ của thuốc

- Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo khi điều trị với sacubitril/valsartan bao gồm hạ huyết áp (17,6%), tăng kali huyết (11,6%) và suy thận (10,1%). Phù mạch được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với sacubitril/valsartan (0,5%).

Các phản ứng bất lợi

- Các phản ứng bất lợi được phân nhóm theo hệ thống cơ quan và theo tần suất: Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000) và không rõ tần suất (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

- Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo sự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết

+ Thường gặp: thiếu máu.

Rối loạn hệ miễn dịch

+ Ít gặp: mẩn cảm với thuốc.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa

+ Rất thường gặp: tăng kali huyết.

+ Thường gặp: hạ kali huyết, hạ đường huyết.

Rối loạn hệ thần kinh

+ Thường gặp: chóng mặt, đau đầu, ngất.

+ Ít gặp: chóng mặt/tê.

Rối loạn tai và hệ thống mê đạo

+ Thường gặp: chóng mặt.

Rối loạn tim mạch

+ Rất thường gặp: hạ huyết áp.

+ Thường gặp: hạ huyết áp tư thế.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

+ Thường gặp: ho.

Rối loạn đường tiêu hóa

+ Thường gặp: tiêu chảy, buồn nôn, viêm dạ dày.

Rối loạn da và mô dưới da

+ Ít gặp: ngứa, phát ban, phù mạch.

Rối loạn thận và hệ tiết niệu

+ Rất thường gặp: suy giảm chức năng thận.

+ Thường gặp: suy thận (suy thận, suy thận cấp).

Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc

+ Thường gặp: mệt mỏi, suy nhược.

Rối loạn tâm thần

+ Hiếm gặp: ảo giác*.

+ Rất hiếm gặp: rối loạn giấc ngủ, hoang tưởng.

* Bao gồm ảo giác hình ảnh và thị giác.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- Dữ liệu liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế. Một liều đơn 583 mg sacubitril/617 mg valsartan và dùng liều 437 mg sacubitril/463 mg valsartan (14 ngày) đã được nghiên cứu trên các đối tượng khỏe mạnh và cho thấy sự dung nạp tốt. Hạ huyết áp là triệu chứng quá liều có thể xảy ra nhất do tác động làm giảm huyết áp của sacubitril/valsartan. Nên thực hiện điều trị triệu chứng.

- Sacubitril/valsartan không thể được loại bỏ bằng lọc máu do sự gắn kết cao với

protein.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Tác nhân hoạt động trên hệ thống renin-angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB); các phối hợp khác.

MAATC: C09D04

Cơ chế tác dụng:

- Sacubitril/valsartan thể hiện cơ chế hoạt động của chất ức chế neprilysin và thụ thể angiotensin bằng việc ức chế đồng thời neprilysin (endopeptidase trung tính, NEP) thông qua LBQ657, chất chuyển hóa có hoạt tính của tiền chất sacubitril, và bằng việc ngăn chặn thụ thể angiotensin II loại 1 (AT1) thông qua valsartan. Lợi ích tim mạch bổ sung của sacubitril/valsartan trên bệnh nhân suy tim là do sự tăng cường của các peptid bị thoái giáng bởi neprilysin, như peptid lợi niệu natri (NP), bởi LBQ657 và sự ức chế đồng thời hiệu quả của angiotensin II bởi valsartan. Các NP phát huy tác dụng bằng cách kích hoạt các thụ thể bắt cặp guanylyl cyclase gắn trên màng, dẫn đến sự gia tăng nồng độ chất truyền tin thứ hai guanosin monophosphat vòng (cGMP), từ đó có thể dẫn đến giãn mạch và tăng đào thải natri qua nước tiểu, tăng độ lọc cầu thận và lưu lượng máu đến thận, ức chế giải phóng renin và aldosteron, giảm hoạt động giao cảm, tác động chống phì đại và chống xơ hóa.

- Valsartan ức chế tác động co hai trên tim mạch và thận của angiotensin II bằng cách chẹn thụ thể AT1, cũng như ngăn chặn sự phóng thích aldosteron phụ thuộc angiotensin II. Điều này ngăn cản sự hoạt hóa bên trong của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron dẫn đến co mạch, giữ natri và chất lỏng ở thận, kích hoạt sự phát triển và tăng sinh tế bào, cũng như tái cấu trúc tim mạch không thích hợp tiếp sau đó.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Valsartan có trong sacubitril/valsartan có sinh khả dụng cao hơn valsartan trong các công thức viên nên được bán 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 nên được bán trên thị trường.

Hấp thu

- Sau khi uống, sacubitril/valsartan tách ra 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 lần lượt trong 2 giờ, 1 giờ và 2 giờ. Sinh khả dụng đường uống của sacubitril và valsartan được ước tính lần lượt hơn 60% và 23%.

- Sau khi dùng sacubitril/valsartan 2 lần/ngày, nồng độ ở trạng thái ổn định của sacubitril, LBQ657 và valsartan đạt được sau 3 ngày. Tại 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 có ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với sự phơi nhiễm toàn thân của sacubitril, LBQ657 và valsartan. Sacubitril/valsartan có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Phân bố

- Sacubitril, LBQ657 và valsartan gắn kết cao với protein huyết tương (94 – 97%). Dựa trên so sánh sự phơi nhiễm trong huyết tương và dịch não tủy, LBQ657 vượt qua được hàng rào máu não với mức độ giới hạn (0,28%). Thể tích phân bố trung bình biểu kiến của valsartan và sacubitril lần lượt là 75 lít và 103 lít.

Chuyển hóa sinh học

- Sacubitril dễ dàng được chuyển hóa thành LBQ657 bởi carboxylesterase 1b và 1c. LBQ657 không được chuyển hóa thêm ở một mức độ đáng kể. Valsartan được chuyển hóa rất ít vì chỉ khoảng 20% liều dùng được phục hồi dưới dạng chất chuyển hóa. Một chất chuyển hóa hydroxyl của valsartan được xác định trong huyết tương với nồng độ thấp (<10%).

- Với sự chuyển hóa của sacubitril và valsartan qua trung gian enzym CYP450 là tối thiểu, việc sử dụng đồng thời với các thuốc tác động lên enzym CYP450 không làm ảnh hưởng đến được động học.

- Các nghiên cứu chuyển hóa *in vitro* chỉ ra rằng khả năng tương tác thuốc dựa trên CYP450 là thấp do sự chuyển hóa giới hạn của sacubitril/valsartan qua enzym CYP450. Sacubitril/valsartan không cảm ứng hoặc ức chế enzym CYP450.

Thải trừ

- Sau khi uống, 52 – 68% sacubitril (chủ yếu ở dạng LBQ657) và khoảng 13% valsartan cũng chất chuyển hóa được đào thải qua nước tiểu; 37 – 48% sacubitril (chủ yếu ở dạng LBQ657) và 86% valsartan cũng chất chuyển hóa được đào thải qua phân.

- Sacubitril, LBQ657 và valsartan được đào thải từ huyết tương với thời gian bán thải trung bình (T_{1/2}) lần lượt xấp xỉ 1,43 giờ, 11,48 giờ và 9,90 giờ.

Tuyến tính/không tuyến tính

- Được động học của sacubitril, LBQ657 và valsartan xấp xỉ tuyến tính trong khoảng liều sacubitril/valsartan từ 24 mg sacubitril/26 mg valsartan đến 97 mg sacubitril/103 mg valsartan.

Được động học trên các đối tượng đặc biệt

Người lớn tuổi

- Sự phơi nhiễm của LBQ657 và valsartan tăng lên ở các đối tượng trên 65 tuổi lần lượt ở mức 42% và 30% khi so sánh với các đối tượng trẻ hơn.

Suy giảm chức năng thận

- Đã quan sát thấy sự tương quan giữa suy giảm chức năng thận và sự phơi nhiễm toàn thân của LBQ657 ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến nặng. Sự phơi nhiễm LBQ657 ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình (30 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 60 ml/phút/1,73 m²) và mức độ nặng (15 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 30 ml/phút/1,73 m²) gấp 1,4 và 2,2 lần khi so sánh với những bệnh nhân suy thận nhẹ (60 ml/phút/1,73 m² ≤ eGFR < 90 ml/phút/1,73 m²), nhóm bệnh nhân lớn nhất tham gia nghiên cứu PARADIGM-HF. Sự phơi nhiễm với valsartan tương tự ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng khi so sánh với bệnh nhân suy thận nhẹ. Không có nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân đang lọc máu. Tuy nhiên LBQ657 và valsartan gắn kết cao với protein huyết tương và vì vậy không thể được loại bỏ hiệu quả bằng lọc máu.

Suy giảm chức năng gan

- Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, sự phơi nhiễm với sacubitril tăng lần lượt 1,5 và 3,4 lần, LBQ657 tăng lần lượt khoảng 1,5 và 1,9 lần và valsartan tăng lần lượt 1,2 và 2,1 lần khi so sánh với các đối tượng 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 1,47 và 3,08 lần, nồng độ tự do của valsartan tăng lần lượt 1,90 và 2,20 lần khi so sánh với các đối tượng khỏe mạnh phù hợp. Sacubitril/valsartan không được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan nghiêm trọng, xơ gan mất hoặc ở mất.

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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03 vỉ x 10 viên nên bao phim. Vỉ bản A1 – A1.

Hộp 05 vỉ x 10 viên nên bao phim. Vỉ bản A1 – A1.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nên bao phim. Vỉ bản A1 – A1.

BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cGMP.



Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH HASAN - DERMAPHARM

Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam