

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEPRİLEX® 49 mg / 51 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Sakubitril 48,6 mg (51,2 mg sakubitril sodyum olarak)
Valsartan 51,4 mg (56,6 mg valsartan disodyum olarak)

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Soluk sarı renkli, kenarları eğimli, çentiksiz, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış semptomatik kronik kalp yetersizliğinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

NEPRİLEX®'in hedef dozu günde iki kez 97 mg/103 mg'dır.

NEPRİLEX®'in önerilen başlangıç dozu, aşağıda belirtilen durumlar hariç, günde iki kez 49 mg/ 51 mg'dır. Hastanın toleransına göre NEPRİLEX®'in dozu 2-4 haftada bir, iki katına çıkarılarak günde iki kez 97 mg/103 mg hedef dozuna yükseltilmelidir.

Eğer hastalar tolerabilite sorunları yaşarsa (sistolik kan basıncı [SKB] <95 mmHg, semptomatik hipotansiyon, hiperkalemi, böbrek fonksiyon bozukluğu), eşzamanlı verilen ilaçlarda ayarlama yapılması, NEPRİLEX® dozunun geçici olarak azaltılması ya da NEPRİLEX® tedavisine ara verilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Serum potasyum düzeyi >5,4 mmol/l veya SKB <100 mmHg olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). SKB değeri 100-110 mmHg arasında olan hastalarda günde iki kez 24 mg/26 mg başlangıç dozu düşünülmelidir.

NEPRİLEX® bir ADE inhibitörü veya bir ARB ile eşzamanlı uygulanmamalıdır. Bir ADE inhibitörü ile eş zamanlı uygulandığında potansiyel olarak anjiyoödem riski söz konusu olduğundan, ADE inhibitörü tedavisi kesildikten sonra 36 saat geçene kadar NEPRİLEX® tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4, Bölüm 4.5).

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu formülasyonunda yer alan valsartanın biyoyararlanımı, piyasada bulunan diğer tablet formülasyonlarındakinden daha fazladır (bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Bir doz atlanırsa, hasta ek bir doz almamalı, reçetede belirtilen bir sonraki dozunu almalıdır.

Uygulama şekli:

NEPRİLEX® oral kullanım içindir. Aç veya tok karnına alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). Tabletler bir bardak su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek bozukluğu (eGFR (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı) 60-90 mL/dk/1,73 m²) olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Orta dereceli böbrek bozukluğu (eGFR 30-60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda günde iki kez 24 mg / 26 mg başlangıç dozu düşünülmelidir. Şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR < 30 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur; bu nedenle bu hastalarda NEPRİLEX® kullanılırken dikkatli olunması ve günde iki kez 24 mg / 26 mg başlangıç dozu kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 5.2). Son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde deneyim bulunmadığından NEPRİLEX® kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh A sınıflandırması) olan hastalara NEPRİLEX® uygulanırken herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Orta dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh B sınıfı) veya AST/ALT değerleri normal aralığın üst sınırının iki katından fazla olan hastalarda sınırlı klinik deneyim bulunmaktadır. NEPRİLEX® bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır ve önerilen başlangıç dozu günde iki kez 24 mg / 26 mg'dır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh C sınıfı), safra sirozu veya kolestazi olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz, yaşlı hastaların böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Sakubitril, valsartan veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).
- ADE inhibitörleri ile eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.5). ADE inhibitörü tedavisi kesildikten sonra 36 saat geçene kadar NEPRİLEX® uygulanmamalıdır.
- Önceki ADE inhibitörü veya ARB tedavisine bağlı olarak bilinen anjiyoödem öyküsü (bkz. Bölüm 4.4).
- Herediter veya idiyopatik anjiyoödem (bkz. Bölüm 4.4).
- Diyabeti veya böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda

aliskiren ile eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

- Şiddetli karaciğer bozukluğu, biliyer siroz ve kolestaz (bkz. Bölüm 4.2).
- Gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) ikili blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

- Anjiyoödem riski nedeniyle NEPRİLEX[®], bir ADE inhibitörü ile birlikte uygulanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin son dozundan sonra 36 saat geçene kadar NEPRİLEX[®] tedavisine başlanmamalıdır. NEPRİLEX[®] ile tedavi durdurulursa, NEPRİLEX[®]'in son dozundan sonra 36 saat geçene kadar ADE inhibitörü tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.2 ve 4.5).
- NEPRİLEX[®]'in, aliskiren gibi direkt renin inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). NEPRİLEX[®], diyabeti veya böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda aliskiren ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).
- NEPRİLEX[®]'in anjiyotensin II reseptörlerini bloke edici (valsartan) aktivitesi nedeniyle, bir ARB ile bir arada uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Hipotansiyon:

SKB \geq 100 mmHg olmadığı sürece tedaviye başlanmamalıdır. SKB <100 mmHg olan hastalar araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, özellikle de \geq 65 yaş hastalarda, böbrek hastalığı olanlarda ve SKB değeri düşük (<112 mmHg) olan hastalarda semptomatik hipotansiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). NEPRİLEX[®] ile tedaviye başlarken ve doz titrasyonu sırasında kan basıncı rutin olarak izlenmelidir. Hipotansiyon gelişirse, dozun geçici olarak düşürülmesi veya NEPRİLEX[®] tedavisinin durdurulması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Diüretiklerin ve eşzamanlı antihipertansif ilaçların dozunda ayarlama yapılması ve hipotansiyonun diğer sebeplerinin (örn. hipovolemi) tedavi edilmesi düşünülmelidir. Hastada hacim depleasyonu (örn. diüretik tedaviye, diyetle tuz kısıtlamasına, diyareye ve kusmaya bağlı olarak) söz konusu olmuşsa, semptomatik hipotansiyonun ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. NEPRİLEX[®] ile tedaviye başlanmadan önce sodyum ve/veya hacim depleasyonu düzeltilmeli, aşırı hacim yüklemesi riskine karşı müdahale dikkatli değerlendirilmelidir.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk:

Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirmesi her zaman böbrek fonksiyonunu da içermelidir. Hafif ve orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalar hipotansiyon gelişimi açısından daha yüksek risk altındadır (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli böbrek bozukluğu (tahmini GFR <30 ml/dk/1,73m²) olan hastalar ile çok sınırlı klinik deneyim mevcuttur ve bu hastalar daha yüksek hipotansiyon riski altında olabilir (bkz. Bölüm 4.2). Son dönem böbrek hastalığı olan kişilerde deneyim bulunmamaktadır ve NEPRİLEX[®] kullanımı önerilmez.

Böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi

NEPRİLEX® kullanımı, böbrek fonksiyonunda azalma ile ilişkili olabilir. Dehidratasyon veya nonsteroid antienflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı ile birlikte bu risk daha da artabilir (bkz. Bölüm 4.5). Böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı düşüş gelişen hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir.

Hiperkalemi:

Serum potasyum düzeyi $>5,4$ mmol/l ise tedaviye başlanmamalıdır. NEPRİLEX®'in kullanımı hiperkalemi riskinde artış ile ilişkili olabilir; fakat hipokalemi de görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle şiddetli böbrek bozukluğu, diyabet, hipoaldosteronizm gibi risk faktörleri olan ya da yüksek oranda potasyum içeren diyet uygulayan veya mineralokortikoid antagonistleri kullanan hastalarda olmak üzere, serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Hastada klinik olarak anlamlı hiperkalemi durumu ortaya çıktığında, eşlik eden ilaçların dozunun ayarlanması ya da NEPRİLEX® dozunun geçici olarak azaltılması veya tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Serum potasyum düzeyi $>5,4$ mmol/l ise tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Anjiyoödem:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir. Anjiyoödem gelişirse NEPRİLEX® tedavisi derhal kesilmeli; bulgu ve semptomlarda tam ve kalıcı düzelme olana kadar uygun tedavi verilmeli ve izlem sürdürülmelidir. NEPRİLEX® bir daha uygulanmamalıdır. Şişliğin yüz ve dudaklar ile sınırlı kaldığı doğrulanmış anjiyoödem olgularında bu durum genellikle tedavi verilmeksizin ortadan kalkmışsa da, antihistaminikler semptomların düzelmesinde faydalı olmaktadır.

Larenks ödemi ile ilişkili anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yolu tıkanmasına neden olabilecek dil, glotis veya larenks tutulumunun söz konusu olduğu durumlarda derhal subkutan 1mg/1mL adrenalin çözeltisi (0,3-0,5 mL) gibi uygun bir tedavi ve/veya solunum yolunun açık kalmasının sağlanması için gereken önlemler uygulanmalıdır.

Önceden anjiyoödem öyküsü olan hastalar araştırılmamıştır. Anjiyoödem açısından daha yüksek risk altında olduklarından, bu hastalarda NEPRİLEX® kullanılacaksa dikkatli olunması önerilir. Önceki ADE inhibitörü veya ARB tedavisine bağlı olarak bilinen anjiyoödem öyküsü olan hastalarda veya kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödem olan hastalarda NEPRİLEX® kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Siyahi hastalarda anjiyoödem gelişimine yatkınlık daha fazladır (bkz. Bölüm 4.8).

Renal arter stenozu olan hastalar:

NEPRİLEX® tek taraflı veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda kan üre ve serum kreatinin düzeylerini yükseltebilir. Renal arter stenozu olan hastalarda dikkatli olunması gerekir ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi önerilir.

B tipi natriüretik peptid (BNP):

Neprilisin substratı olduğundan BNP, NEPRİLEX® ile tedavi edilen hastalarda kalp yetersizliği için uygun bir belirteç değildir (bkz. Bölüm 5.1).

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Orta dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh B sınıfı) veya AST/ALT değerleri normal aralığın üst sınırının iki katından fazla olan hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Bu hastalarda maruziyet daha yüksek olabilir ve güvenilirlik kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda

NEPRİLEX® kullanılırken dikkatli olunması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). NEPRİLEX® şiddetli karaciğer bozukluğu, biliyer sirozu veya kolestazi (Child-Pugh C sınıfı) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Psikiyatrik bozukluklar:

Psikotik olaylar bağlamında halüsinasyonlar, paranoya ve uyku bozuklukları gibi psikiyatrik olaylar, sakubitril/valsartan kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Bir hasta bu tür olaylar yaşarsa, sakubitril/valsartan tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendikasyona neden olan öngörülen etkileşimler:

ADE inhibitörleri: NEPRİLEX®'in ADE inhibitörleri ile eşzamanlı uygulanması kontrendikedir; zira neprilisin (NEP) ve ADE inhibitörü tedavisinin eşzamanlı inhibisyonu, anjiyoödem riskini artırabilir. ADE inhibitörü tedavisinin son dozundan sonra 36 saat geçene kadar NEPRİLEX® tedavisine başlanmamalıdır. NEPRİLEX®'in son dozundan sonra 36 saat geçene kadar ADE inhibitörü tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.2).

Aliskiren: Diyabeti veya böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda NEPRİLEX®'in aliskiren ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). NEPRİLEX®'in aliskiren gibi direkt renin inhibitörleri birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). NEPRİLEX®'in aliskiren ile kombinasyonu; hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olayların potansiyel olarak daha yüksek sıklıkta görülmesi ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Eşzamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan öngörülen etkileşimler:

NEPRİLEX® valsartan içerir ve bu nedenle başka bir ARB ile bir arada uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Önlem gerektiren etkileşimler

OATP1B1 ve OATP1B3 substratları, örn. statinler: *In vitro* veriler sakubitriilin OATP1B1 ve OATP1B3 taşıyıcılarını inhibe ettiğine işaret etmektedir. Dolayısıyla NEPRİLEX®, statinler gibi OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarının sistemik maruziyetini artırabilir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun eşzamanlı uygulanması atorvastatin ve metabolitlerinin C_{maks} değerini 2 kata kadar ve EAA değerini 1,3 kata kadar artırmıştır. Dolayısıyla, NEPRİLEX®'in statinler ile bir arada uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. Simvastatin ile bir arada uygulandığında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Sildenafil dahil PDE5 inhibitörleri: Hipertansiyon hastalarında sildenafilin tek dozunun kararlı durumda sakubitril ve valsartan kombinasyonuna eklenmesi, sakubitril ve valsartan kombinasyonunun tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında kan basıncında daha büyük bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, NEPRİLEX® ile tedavi edilen hastalarda sildenafil veya başka bir PDE-5 inhibitörü ile tedavi başlatıldığında dikkatli olunmalıdır.

Potasyum: Potasyum tutucu diüretiklerin (örn. triamteren, amilorid), mineralokortikoid antagonistlerinin (örn. spironolakton, eplerenon), potasyum desteklerinin ve potasyum içeren tuz yerine geçen maddelerin ve diğer ajanların (örn. heparin) eşzamanlı kullanımı, serum potasyum düzeyinde yükselmelere ve serum kreatinin düzeylerinde artışa yol açabilir. Eğer NEPRİLEX® bu ajanlarla bir arada uygulanacaksa, serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) (selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri [COX-2 inhibitörleri] dahil: Yaşlı hastalarda, hacim depleksiyonu olan hastalarda (diüretik tedavi

görmekte olan hastalar dahil) veya böbrek fonksiyonu riskli olan hastalarda NEPRİLEX®'in ve NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı sonucunda böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskinde artış olabilir. Bu nedenle, NEPRİLEX® tedavisinin yanı sıra NSAİİ alan hastalarda tedaviye başlanırken veya tedavi düzenlenirken böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum: Lityum ile ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri birlikte kullanıldığında serum lityum konsantrasyonlarında artışlar ve toksisite bildirilmiştir. Bu nedenle, bu kombinasyon önerilmemektedir. Birlikte kullanımları zorunlu olduğunda serum lityum düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Eğer bir diüretik de kullanılacaksa, lityum toksisitesi riski daha da artabilir.

Furosemid: Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile furosemidin birlikte uygulanmasının, sakubitril ve valsartan kombinasyonu farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Fakat furosemidin Cmaks ve EAA değerlerini sırasıyla %50 ve %28 azaltmıştır. İdrar hacminde bir değişiklik olmamıştır; ancak eşzamanlı uygulamadan sonraki 4 saat ve 24 saat içinde idrarla sodyum atılımı azalmıştır. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda PARADIGM-HF çalışmasının başlangıcından sonuna kadar ortalama günlük furosemid dozunda değişiklik olmamıştır.

Nitratlar, örn. Nitrogliserin: Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile intravenöz yolla uygulanan nitrogliserin arasında, kan basıncında azalma açısından klinik olarak anlamlı herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi söz konusu olmamıştır. Nitrogliserin ile sakubitril ve valsartan kombinasyonunun bir arada uygulanması, tek başına nitrogliserin uygulaması ile karşılaştırıldığında kalp atım hızında 5 atım/dakika'lık bir fark ile ilişkilendirilmiştir. NEPRİLEX® dilatı, oral veya transdermal nitratlar ile birlikte kullanıldığında kalp atım hızında benzer bir etki ortaya çıkabilir. Genel olarak herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

OATP ve MRP2 taşıyıcıları: Sakubitrilin aktif metaboliti (LBQ657) ve valsartan OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ve OAT3 substratlarıdır; valsartan ayrıca MRP2 substratıdır. Bu nedenle, NEPRİLEX®'in OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (örn. rifampisin, siklosporin), OAT1 (örn. tenofovir, sifovir) veya MRP2 inhibitörleri (örn. ritonavir) ile bir arada uygulanması LBQ657 veya valsartan sistemik maruziyetini artırabilir. Bu gibi ilaçlarla tedaviye başlanırken veya tedavi sonlandırılırken dikkatli olunmalıdır.

Metformin: Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun metformin ile birlikte uygulanması metforminin hem Cmaks hem de EAA değerini %23 düşürmüştür. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, metformin kullanan hastalarda NEPRİLEX® ile tedaviye başlanırken hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir.

Anlamlı olmayan etkileşimler

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun; digoksin, varfarin, hidroklorotiyazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol veya levonorgestrel/etinil estradiol kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı herhangi bir ilaç-ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarla ilgili bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar NEPRİLEX® ile tedavi süresince ve son dozlarından sonraki 1 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

NEPRİLEX®, gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Valsartan

Gebeliğin ilk üç ayında ADE inhibitörlerine maruziyet sonrasındaki teratojenisite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin bir sonuca işaret etmemektedir; ancak küçük bir risk artışı olasılık dışı bırakılamamaktadır. ARB'ler ile ilişkili riske dair kontrollü epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, bu tıbbi ürün sınıfı için de benzer riskler bulunabilir. ARB tedavisine devam edilmesi zorunlu değilse; gebelik planlayan hastalar, gebelikte kullanımının güvenli olduğu gösterilmiş alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik tanısı konulduğunda, ARB'ler ile tedavi hemen durdurulmalı ve alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde ARB'lere maruziyetin insanlarda fetotoksositeye (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramnios ve kafatası ossifikasyonu geriliği) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir.

Gebeliğin ikinci üç aylık döneminden itibaren ARB'lere maruziyet söz konusu olmuşsa, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının USG ile incelenmesi önerilir. Anneleri ARB kullanmış olan bebekler hipotansiyon açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Sakubitril

Gebe kadınlarda sakubitril kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Hayvanlarla gerçekleştirilen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun gebe kadınlarda kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

NEPRİLEX®'in insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. NEPRİLEX®'in bileşenleri olan sakubitril ve valsartan, laktasyondaki sıçanların sütü ile atılmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen yeni doğanlarda/bebeklerde advers ilaç reaksiyonları potansiyeli nedeniyle, emzirme sırasında NEPRİLEX® önerilmemektedir. NEPRİLEX®'in anne için faydası dikkate alınarak, emzirmeden kaçınılıp kaçınılmayacağı veya emzirme sırasında NEPRİLEX® tedavisinin kesilip kesilmeyeceği yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair mevcut veri

yoktur. Erkek ve dişi sıçanlarda sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile yürütülen çalışmalarda fertilitede herhangi bir bozukluk gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkiye sahiptir.

Araç ve makine kullanma durumlarında, seyrek olarak baş dönmesi ve yorgunluk görülebileceği konusunda dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi sırasında en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar; hipotansiyon (17,6), hiperkalemi (11,6) ve böbrek bozukluğu (10,1) olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem (0,5) bildirilmiştir (bkz. seçili advers reaksiyonların tanımı).

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun kronik kalp yetersizliği olan hastalardaki güvenliliği, günde iki kez sakubitril ve valsartan kombinasyonu 97 mg/103 mg (n=4.203) veya enalapril 10 mg (n=4.229) ile tedavi edilen hastaların karşılaştırıldığı PARADIGM-HF pivot faz 3 çalışmasında değerlendirilmiştir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu koluna randomize edilen hastalar 4,3 yıla kadar süreyle tedavi görmüş olup ortanca maruziyet süresi 24 aydır; 3.271 hasta bir yıldan uzun süreyle tedavi edilmiştir.

PARADIGM-HF çalışmasında hastalar önceden ADE inhibitörleri ve/veya ARB'ler ile tedavi edilmiş, ayrıca randomize çift kör dönem öncesinde ardışık enalapril ve sakubitril/valsartan kombinasyonu alıştırma fazını (medyan ilaç maruziyet sırasıyla 15 ve 29 gün) başarıyla tamamlamıştır. Enalapril alıştırma fazında, 1.102 hasta (%10,5) çalışmadan ayrılmıştır; %5,6 hasta advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı bırakmışlardır: En yaygın görülenler böbrek fonksiyon bozukluğu (%1,7), hiperkalemi (%1,7) ve hipotansiyon (%1,4). Sakubitril ve valsartan kombinasyonu alıştırma fazında hastaların %10,4'ü çalışmadan ayrılmış olup hastaların %5,9'unda sebep advers reaksiyondur: En yaygın görülenler böbrek fonksiyon bozukluğu (%1,8), hipotansiyon (%1,7) ve hiperkalemi (%1,3) olmuştur. Alıştırma döneminde çalışmadan ayrılan hastalar nedeniyle aşağıdaki listede sunulan advers reaksiyon oranları, klinik pratikte beklenen advers reaksiyon oranlarından düşük olabilir.

PARADIGM-HF çalışmasının çift kör döneminde sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen 450 (%10,71) ve enalapril alan 516 (%12,20) hasta advers reaksiyon nedeniyle çalışmadan ayrılmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları Sistem Organ Sınıfına ve ardından sıklığa göre, en sık reaksiyon ilk belirtilecek şekilde, aşağıdaki sistem kullanılarak sıralanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) (izole raporlar dahil). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddilik derecesine göre sıralanmaktadır.

Liste 1 PARADIGM-HF, Güvenlilik Setinde Advers İlaç Reaksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperkalemi*

Yaygın: Hipokalemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Halüsinasyonlar**, uyku bozuklukları

Çok seyrek: Paranoya

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hali, baş ağrısı, senkop

Yaygın olmayan: Postüral sersemlik hali

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok yaygın: Vertigo

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Hipotansiyon*

Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, bulantı, gastrit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü, anjiyoödem*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Böbrek bozukluğu

Yaygın: Böbrek yetmezliği (böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, asteni

*bkz. seçili advers reaksiyonların tanımı.

**işitsel ve görsel halüsinasyonlar dahil

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

Anjiyoödem

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir. PARADIGM-HF çalışmasında anjiyoödem, sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde, enalapril ile tedavi edilen hastaların ise %0,2'sinde bildirilmiştir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu (%2,4) ve enalapril (%0,5) ile tedavi edilen Siyahi hastalarda daha yüksek bir anjiyoödem insidansı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hiperkalemi ve serum potasyum

PARADIGM-HF çalışmasında, hiperkalemi ve >5,4 mmol/l serum potasyum konsantrasyonları sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %11,6'sı ve %19,7'sinde; enalapril ile tedavi edilenlerin ise sırasıyla %14,0'ü ve %21,1'inde bildirilmiştir.

Kan basıncı

PARADIGM-HF çalışmasında, hipotansiyon ve klinik açıdan anlamlı düşük sistolik kan basıncı (<90 mmHg ve başlangıca göre >20 mmHg azalma), sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %17,6 ve %4,76'sında, enalapril ile tedavi edilen hastaların ise %11,9 ve %2,67'sinde bildirilmiştir.

Böbrek bozukluğu

PARADIGM-HF çalışmasında böbrek bozukluğu, sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların %10,1'inde, enalapril ile tedavi edilen hastaların ise %11,5'inde bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile doz aşımına dair sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülerde sakubitril ve valsartan kombinasyonunun 583 mg sakubitril/ 617 mg valsartan'lık tek dozu ve 437 mg sakubitril/ 463 mg valsartan'lık çoklu dozları (14 gün) çalışılmıştır ve iyi tolere edilmiştir.

NEPRİLEX®'in kan basıncını düşürücü etkisi nedeniyle doz aşımının en olası semptomu hipotansiyondur. Semptomatik tedavi verilmelidir.

Yüksek oranda proteine bağlanması nedeniyle NEPRİLEX®'in hemodiyaliz ile uzaklaştırılması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etki eden ajanlar; anjiyotensin II antagonistleri, diğer kombinasyonlar

ATC kodu: C09DX04

Etki mekanizması

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu, eşzamanlı olarak bir anjiyotensin reseptörü olan neprilisin (nötral endopeptidaz; NEP) ön ilaç sakubitrilin aktif metaboliti olan LBQ657 yoluyla inhibe etmek ve anjiyotensin II tip 1 (AT1) reseptörünü valsartan ile bloke etmek suretiyle anjiyotensin reseptörü neprilisin inhibitörü etki mekanizması sergiler. Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun kalp yetersizliği olan hastalardaki tamamlayıcı kardiyovasküler faydaları natriüretik peptidler (NP) gibi, neprilisin tarafından parçalanan peptidlerin LBQ657 tarafından korunmasına ve eşzamanlı olarak anjiyotensin II'nin zararlı etkilerinin valsartan tarafından inhibisyonuna bağlanmaktadır. NP'ler etkilerini membrana bağlanan guanilil siklaza bağlı reseptörü aktive ederek gösterir ve bunun sonucunda ikincil mesajcı siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonlarını artırarak ve bu şekilde vazodilatasyonu, natriürezisi ve diürezisi, artmış glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akışını, renin ve aldosteron salınımının inhibisyonunu, sempatik aktivitenin azalmasını ve anti-hipertrofik ve anti-fibrotik etkilerin azalmasını destekleyerek gösterir. Valsartan, AT1 reseptörünü selektif olarak bloke ederek anjiyotensin II'nin zararlı kardiyovasküler ve renal etkilerini inhibe eder ve

ayrıca anjiyotensin II'ye bağımlı aldosteron salımını da inhibe eder. Bu sayede vasokonstiksiyona, renal sodyum ve sıvı tutulumuna, hücre büyümesi ve proliferasyonunun aktivasyonuna ve buna bağlı maladaptif kardiyovasküler remodelling neden olacak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin sürekli aktivasyonu önlenir.

Farmakodinamik etkiler:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun farmakodinamik etkileri sağlıklı gönüllülerde ve kalp yetersizliği olan hastalarda tek ve çoklu doz uygulamalarından sonra değerlendirilmiştir ve eşzamanlı neprilisin inhibisyonu ve RAAS blokajı ile uyumludur. Kalp yetersizliği hastalarında valsartan kontrollü 7 günlük bir çalışmada, valsartan ile karşılaştırıldığında sakubitril ve valsartan kombinasyonu uygulaması, natriürezde anlamlı fakat sürekli olmayan artış, idrar cGMP değerinde artış ve plazma MR-proANP (orta bölge pro-atrilyal natriüretik peptid) ve NT- proBNP (N terminal prohormon beyin natriüretik peptid) değerlerinde azalma ile sonuçlanmıştır. Kalp yetersizliği hastalarındaki 21 günlük bir çalışmada sakubitril ve valsartan kombinasyonu, başlangıç değerlerine göre idrar ANP (atrilyal natriüretik peptid) ve cGMP ile plazma cGMP değerini anlamlı düzeyde artırmış; plazma NT-proBNP, aldosteron ve endotelin-1 düzeylerini düşürmüştür. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ayrıca plazma renin aktivitesindeki ve plazma renin konsantrasyonlarındaki artıştan anlaşıldığı üzere AT1-reseptörünü bloke etmiştir. PARADIGM-HF çalışmasında, sakubitril ve valsartan kombinasyonu, enalapril ile karşılaştırıldığında, plazma NT-proBNP değerini düşürmüş ve plazma BNP ve idrar cGMP değerlerini yükseltmiştir. BNP bir neprilisin substratı iken, NT-proBNP neprilisin substratı değildir. Bu nedenle, sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen kalp yetersizliği hastalarının izleminde NT-proBNP uygun bir biyolojik belirteçtir (BNP değildir).

Sağlıklı erkek gönüllülerde yürütülen detaylı bir QTc klinik çalışmasında tek doz olarak uygulanan 194 mg sakubitril / 206 mg valsartan ve 583 mg sakubitril / 617 mg valsartan dozlarında sakubitril ve valsartan kombinasyonunun kardiyak repolarizasyon üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Neprilisin, amiloid- β 'nin ($A\beta$) beyin ve beyin-omurilik sıvısından (BOS) temizlenmesinde rolü olan çok sayıda enzimden biridir. Sağlıklı gönüllülere 2 hafta süreyle sakubitril ve valsartan kombinasyonunun günde bir kez 194 mg sakubitril / 206 mg valsartan dozunda uygulanması, plasebo ile karşılaştırıldığında BOS $A\beta$ 1-38 değerinde artış ile ilişkilendirilmiştir; BOS $A\beta$ 1-40 ve 1-42 konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bu bulgunun klinik anlamı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Kan Basıncı: Hipertansiyonlu hastalarda kararlı durumda sakubitril/valsartana 50 mg tek doz sildenafil eklenmesi (5 gün boyunca günde bir kez 194 mg sakubitril/206 mg valsartan), tek başına sakubitril/valsartan uygulamasına kıyasla, ilave kan basıncı (KB) düşüşü (~5/4 mmHg, sistolik/diyastolik KB) ile ilişkilendirilmiştir. Sakubitril/valsartanın birlikte uygulanması, intravenöz nitrogliserinin BP etkisini önemli ölçüde değiştirmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, 8.442 hastayı içeren çok uluslu, randomize, çift kör bir çalışma olup kalp yetersizliği ve sistolik disfonksiyonu (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu \leq %40; daha sonra \leq %35 olarak düzeltilmiştir) olan hastalara, her ikisi de başka kalp yetersizliği tedavilerine ek olarak verilen sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile enalapril karşılaştırmıştır. SKB değeri <100 mmHg, şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR <30 ml/dk/1,73 m²) ve şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar tarama sırasında çalışmadan hariç tutulmuş dolayısıyla prospektif olarak incelenmemişlerdir.

Çalışmaya katılmadan önce hastalar, ADE inhibitörleri/ARB'leri (>%99), beta-blokerleri

(%94), mineralokortikoid antagonistlerini (%58) ve diüretikleri (%82) içeren standart tedaviler ile iyi düzeyde tedavi edilmiştir. Medyan takip süresi 27 ay olup hastalar 4,3 yıla varan sürelerle tedavi edilmiştir.

Hastaların mevcut ADE inhibitörü veya ARB tedavilerini bırakmaları gerekmiştir ve hastalar, günde iki kez 10 mg enalapril, daha sonra günde iki kez 100 mg ve ardından günde iki kez 200 mg'a artırılan sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edildikleri ardışık, tek kör alıştırma fazına girmişlerdir (bu dönemde çalışmadan ayrılmalar için bkz. Bölüm 4.8). Hastalar daha sonra günde iki kez sakubitril ve valsartan kombinasyonu 200 mg (n=4.209) veya enalapril 10 mg (n=4.233) alacakları çift kör fazına randomize edilmiştir.

İncelenen popülasyonun ortalama yaşı 64 olup %19'u 75 yaş ve üzeridir. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %29 olup 963 (%11,4) hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%35 ve ≤%40'tır.

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu grubunda hastaların %76'sı çalışmanın sonunda hedef doz olan günde iki kez 200 mg dozunda kalmıştır (ortalama günlük doz 375 mg). Enalapril grubunda hastaların %75'i çalışmanın sonunda hedef doz olan günde iki kez 10 mg dozunda kalmıştır (ortalama günlük doz 18,9 mg).

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu, tüm nedenlere bağlı mortalitede %2,8'lik anlamlı azalma ile sağkalımı iyileştirmiştir (Sakubitril ve valsartan kombinasyonu %17, enalapril %19,8). Sakubitril ve valsartan kombinasyonu ayrıca enalapril ile kıyasla tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 oranında azaltmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1 Tüm nedenlere bağlı mortalite için tedavi etkisi

| | Sakubitril ve valsartan kombinasyonu n=4187# n (%) | Enalapril n=4212# n (%) | Tehlike oranı (%95 GA) | Bağlı risk azalması | p değeri * |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Tüm nedenlere bağlı mortalite | 711 (16,98) | 711 (16,98) | 0,84 (0,76, 0,93) | %16 | 0.0005 |

* Tek yönlü p değeri

Tam analiz seti

TITRATION

TITRATION, önceden ADE inhibitörü veya ARB tedavisi görmemiş ya da çeşitli dozlarda ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile tedavi edilmiş, kronik kalp yetersizliği olan 538 hasta ile gerçekleştirilmiş olan 12 haftalık bir güvenlilik ve tolerabilite çalışmasıdır. Hastalara günde iki kez sakubitril ve valsartan kombinasyonu 50 mg başlanmış, dozları günde iki kez 100 mg'a ve ardından hedef doz olan günde iki kez 200 mg'a yükseltilmiştir (3 veya 6 haftalık rejim ile).

Toplamda hastaların %76'sı sakubitril ve valsartan kombinasyonunun günde iki kez 200 mg'lık hedef dozuna ulaşmıştır ve 12 haftalık dönemde doza ara verilmeden veya dozda azaltma yapılmadan bu dozda kalmıştır. Önceden ADE inhibitörü veya ARB tedavisi görmemiş veya düşük dozla (<10 mg enalapril/güne eş değer) tedavi edilmiş hastalardan, 3 haftalık rejimle karşılaştırıldığında, 6 haftalık rejimle doz titrasyonu yapılanların daha büyük bölümü (sırasıyla %73,6 ve %84,4) sakubitril ve valsartan kombinasyonu 200 mg dozuna ulaşabilmiş ve bu dozda kalabilmiştir.

Laboratuvar Anormallikleri

Hemoglobin ve Hematokrit

PARADIGM-HF'de çift kör dönem sırasında hem sakubitril/valsartan hem de enalapril ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde hemoglobin/hematokritte > %20'lik düşüşler gözlenmiştir.

Serum kreatinin

PARADIGM-HF'de çift kör dönem sırasında, hem sakubitril/valsartan hem de enalapril ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %16'sında serum kreatininde >%50'lik artışlar olmuştur.

Serum Potasyum

PARADIGM-HF'nin çift kör dönemi sırasında, hem sakubitril/valsartan hem de enalapril ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %16'sında potasyum konsantrasyonları > 5,5 mEq/L olmuştur.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), kalp yetersizliği tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde çalışmaların sonuçlarının sunulma gerekliliğini iptal etmiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

NEPRİLEX® içindeki 26 mg, 51 mg ve 103 mg valsartan, başka tablet formülasyonlarında sırasıyla 40 mg, 80 mg ve 160 mg'a eş değerdir.

Emilim:

Oral uygulama sonrasında, sakubitril ve valsartan kombinasyonu, ön ilaç sakubitril ve valsartan şeklinde ayrışır. Sakubitril ve valsartanın oral mutlak biyoyararlanımı sırasıyla \geq %60 ve %23 şeklinde hesaplanmaktadır. Sakubitril aktif metaboliti LBQ657'ye metabolize olur. Bu metabolitler maksimum plazma konsantrasyonuna sırasıyla 2, 1 ve 2 saatte ulaşır.

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun günde iki kez uygulanmasının ardından sakubitril, LBQ657 ve valsartanın kararlı durum düzeylerine 3 gün içinde ulaşılır. Kararlı durumda, sakubitril ve valsartan önemli düzeyde birikmezken LBQ657 1,6 kat birikme gösterir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun yiyecek ile birlikte uygulanmasının sakubitril, LBQ657 ve valsartanın sistemik maruziyetleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. NEPRİLEX® aç veya tok karnına uygulanabilir.

Dağılım:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%94-%97). Plazma ve BOS maruziyetleri arasındaki karşılaştırmaya göre, LBQ657 kan beyin bariyerini sınırlı oranda (%0,28) geçer. Valsartan ve sakubitrilin ortalama görünür dağılım hacmi sırasıyla 75 L ila 103 L'dir.

Biyotransformasyon:

Sakubitril karboksilesteraz 1b ve 1c'ler tarafından LBQ657'ye kolaylıkla dönüştürülür; LBQ657 önemli düzeyde başka bir metabolizasyona uğramaz. Valsartan minimal düzeyde metabolize olur; dozun sadece %20'si metabolitler şeklinde tespit edilir. Plazmada düşük düzeylerde (<%10) bir hidroksil metaboliti tanımlanmıştır.

Sakubitril ve valsartanın CYP450 enziminin aracılık ettiği metabolizmaları minimal düzeyde olduğundan, CYP450 enzimlerini etkileyen ilaçlarla bir arada uygulamanın farmakokinetiği etkilemesi beklenmez.

İn vitro metabolizma çalışmaları, CYP450 bazlı ilaç etkileşimleri potansiyelinin düşük olduğuna işaret etmektedir zira sakubitril/valsartanın CYP450 enzimleri ile metabolizması sınırlıdır. Sakubitril/valsartan CYP450 enzimlerini indüklemeyebilir veya inhibe etmez.

Eliminasyon:

Oral uygulama sonrasında, sakubitrilin %52-68'i (temelde LBQ657 olarak), valsartan ve metabolitlerinin yaklaşık %13'ü idrara atılır; sakubitrilin %37-48'i (temelde LBQ657 şeklinde), valsartan ve metabolitlerinin %86'sı feçese atılır.

Sakubitril, LBQ657 ve valsartan plazmadan sırasıyla yaklaşık 1,43, 11,48 ve 9,90 saatlik ortalama eliminasyon yarı ömrü ($T_{1/2}$) ile atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sakubitril, LBQ657 ve valsartanın farmakokinetik özellikleri test edilen doz aralığında (sakubitril ve valsartan kombinasyonu 24 mg / 26 mg'dan 97 mg / 103 mg'a) doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

LBQ657 ve valsartanın maruziyetleri yaşlı hastalarda, daha gençler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %42 ve %30 oranlarında daha yüksektir.

Pediyatrik hastalar (<18 yaş):

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

Böbrek fonksiyonunda bozukluk:

Hafif ila şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonu ile LBQ657'ye sistemik maruziyet arasında bir korelasyon gözlenmiştir. Orta dereceli böbrek bozukluğu ($30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) ve şiddetli böbrek bozukluğu ($15 \text{ mL/dk/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) olan hastalarda LBQ657'ye maruziyet, hafif böbrek bozukluğu ($60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) olan hastalar (PARADIGM-HF çalışmasına kaydedilen en büyük hasta grubu) ile karşılaştırıldığında 1,4 kat ve 2,2 kat daha yüksek olmuştur. Hafif veya orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek bozukluğu, safra sirozu veya kolestazi olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur; bu hastalara NEPRİLEX® uygulanması önerilmemektedir.

Valsartana maruziyet, hafif böbrek bozukluğu olan hastalar ile karşılaştırıldığında orta dereceli ve şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda benzer bulunmuştur. Diyalize giren hastalarda herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, LBQ657 ve valsartan yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır ve bu nedenle diyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılması olası değildir.

Karaciğer fonksiyonunda bozukluk:

Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda sakubitrile maruziyet sırasıyla 1,5 ve 3,4 kat, LBQ657'ye maruziyet 1,5 ve 1,9 kat ve valsartana maruziyet 1,2 ve 2,1 kat artmıştır. Diğer yandan, hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda serbest LBQ657 konsantrasyonlarına maruziyet, benzer özelliklere sahip sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında sırasıyla 1,47 ve 3,08 kat artmış ve serbest valsartan konsantrasyonlarına maruziyet de sırasıyla 1,09 ve 2,20 kat yükselmiştir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonu şiddetli karaciğer bozukluğu, biliyer sirozu veya kolestazi olan

hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Cinsiyet etkisi:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun (sakubitril, LBQ657 ve valsartan) farmakokinetiği erkek ve kadın gönüllüler arasında benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, fertilité açısından konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik dışı veriler (sakubitril ve valsartan bileşenleri ve/veya sakubitril ve valsartan kombinasyonu ile çalışmaları içerir) insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Fertilite, üreme ve gelişim:

Organogenez sırasında sakubitril ve valsartan kombinasyonu tedavisi sıçanlarda ≥ 49 mg sakubitril / 51 mg valsartan/kg/gün dozlarda [valsartan ve LBQ657'nin EAA değeri bazında MRHD'nin $\leq 0,72$ katı] ve tavşanda $\geq 4,9$ mg sakubitril / 5,1 mg valsartan /kg/gün dozlarda [EAA bazında MRHD'nin sırasıyla 2 ve 0,03 katı] embriyo-fetal letalitede artış ile sonuçlanmıştır. Tavşanlarda $\geq 4,9$ mg sakubitril / 5,1 mg valsartan/kg/gün sakubitril ve valsartan kombinasyonu dozunda gözlenen, maternal toksik dozlarla ilişkili olan düşük insidanslı fetal hidrosefaliye dayalı olarak sakubitril ve valsartan kombinasyonu teratojeniktir. Anne için toksik olmayan dozda (1,46 mg sakubitril / 1,54 mg valsartan/kg/gün) tavşan fetüslerinde kardiyovasküler anomaliler (başlıca kalp büyümesi) gözlenmiştir. Tavşanlarda 4,9 mg sakubitril / 5,1 mg valsartan/kg/gün sakubitril ve valsartan kombinasyonu dozunda fetal iskelet varyasyonlarında (deforme sternebra, sternebra bipartit ossifikasyonu) hafif bir artış gözlenmiştir. Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun advers embriyo-fetal etkileri anjiyotensin reseptör antagonist aktivitesine bağlanmaktadır (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

Organogenez sırasında sakubitril tedavisi, tavşanda maternal toksisite ile ilişkili dozlarda (500 mg/kg/gün; LBQ657 EAA değeri bazında MRHD'nin 5,7 katı) embriyo-fetal letalite ve embriyo-fetal toksisite ile sonuçlanmıştır (fetal beden ağırlığında azalma ve iskelet malformasyonları). >50 mg/kg/gün dozlarında ossifikasyonda genel ve hafif bir gecikme gözlenmiştir. Bu bulgu advers olarak değerlendirilmemiştir. Sakubitril ile tedavi edilen sıçanlarda herhangi bir embriyo-fetal toksisite ya da teratojenisite gözlenmemiştir. Sakubitril için embriyo-fetal advers etki gözlenmeyen düzey sıçanda en az 750 mg/kg/gün ve tavşanda ve 200 mg/kg/gün olmuştur (LBQ657 EAA değeri bazında MRHD'nin 2,2 katı).

750 mg/kg/gün [EAA bazında MRHD'nin 2,2 katı] dozuna kadar sakubitril ve 600 mg/kg/gün [EAA bazında MRHD'nin 0,86 katı] dozuna kadar valsartan ile sıçanlarda gerçekleştirilen prenatal ve postnatal gelişim çalışmaları organogenez, gestasyon ve laktasyon sırasında NEPRILEX® ile tedavinin yavru gelişimini ve sağkalımını etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Diğer klinik öncesi bulgular:

Sakubitril ve valsartan kombinasyonu

Sakubitril ve valsartan kombinasyonunun beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) ve beyin dokusundaki amiloid- β konsantrasyonları üzerindeki etkisi iki hafta süreyle sakubitril ve valsartan kombinasyonu (24 mg sakubitril / 26 mg valsartan /kg/gün) ile tedavi edilen genç (2-4 yaş) sinomolgus maymunlarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sinomolgus maymunlarında sakubitril ve valsartan kombinasyonunun BOS A β klerensi üzerinde farmakodinamik etkisi olmuş, BOS A β 1-40, 1-42 ve 1-38 düzeylerini yükseltmiştir;

beyindeki Aβ düzeylerinde buna karşılık gelen bir artış olmamıştır. BOS Aβ 1-40 ve 1-42 düzeylerindeki artışlar insandaki iki haftalık sağlıklı gönüllü çalışmasında gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Ayrıca, 39 hafta süreyle 146 mg sakubitritil/154 mg valsartan/kg/gün dozunda sakubitritil ve valsartan kombinasyonu ile tedavi edilen sinomolgus maymunları ile gerçekleştirilen bir çalışmada beyinde amiloid plakları görülmemiştir. Fakat bu çalışmada amiloid içeriği kantitatif olarak ölçülmemiştir.

Sakubitritil

Sakubitritil ile tedavi edilen juvenil sıçanlarda (postnatal 7-70 gün) yaşla ilişkili kemik kütlesi gelişiminde ve kemik uzamasında azalma olmuştur. Sıçanlardaki bir çalışma kemik mineral yoğunluğunda sadece minimal geçici bir inhibitör etki göstermiş; fakat aynı etki, kemik büyümesi ile ilişkili diğer parametrelerde görülmeyerek normal koşullar altında erişkin hasta popülasyonlarında sakubitritilin kemik üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayacağını düşündürmüştür. Diğer yandan, erişkinlerde kırık iyileşmesinin erken fazında sakubitritilin geçici, hafif bir etkisi olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Valsartan

Sakubitritil ile tedavi edilen juvenil sıçanlarda (postnatal 7-70 gün) 1 mg/kg/gün kadar düşük dozlar tübüler nefropati (bazen tübüler epitelyum nekrozunun eşlik ettiği) ve pelvis dilatasyonunu içeren kalıcı, geri dönüşsüz böbrek değişikliklerine neden olmuştur. Bu böbrek değişiklikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin II tip I blokerlerinin beklenen abartılı farmakolojik etkisini yansıtmaktadır; bu tür etkiler, sıçanlar yaşamın ilk 13 gününde tedavi edildiğinde görülmektedir. Bu dönem, insanda gestasyonun 36 haftası ile örtüşmektedir ve insanda bu süre bazı durumlarda doğumdan sonraki 44 haftaya uzayabilmektedir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksipropil selüloz
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Kolloidal silikon dioksit
Talk
Magnezyum stearat
Etanol (üretim sırasında uçurulur)

Film kaplama içeriği olarak:

Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol
Talk
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

Kutuda 56 film kaplı tablet içeren PVC/PE/PVDC Őeffaf/ alüminyum folyo blister ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ő.
YeŐilce Mahallesi
Dođa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI:

2022/810

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

28.12.2022

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ: