KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONEPTUS 24 mg / 26 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 24,3 mg sakubitril ve 25,7 mg valsartan (sakubitril valsartan sodyum tuz kompleksi olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "NVR", diğer yüzünde "LZ" baskısı olan, kenarları eğimli, çentiksiz, eflatun, oval, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ONEPTUS, kronik kalp yetersizliği olan erişkin hastalarda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için endikedir. Yararları en açık şekilde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) normalin altında olan hastalarda görülür.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ONEPTUS'un hedef dozu günde iki kez 97 mg /103 mg'dır.

ONEPTUS'un önerilen başlangıç dozu, aşağıda belirtilen durumlar hariç, günde iki kez 49 mg / 51 mg'dır. Hastanın toleransına göre ONEPTUS'un 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, ONEPTUS dozunun geçici olarak azaltılması ya da ONEPTUS tedavisine ara verilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Halen bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) kullanmayan ya da bu tıbbi ürünlerin düşük dozlarını alan hastalarda günde iki kez 24 mg / 26 mg başlangıç dozu ve yavaş doz titrasyonu (3-4 haftada bir iki katına çıkarma) önerilir (bkz. bölüm 5.1).

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.

ONEPTUS 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 ONEPTUS tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5).

ONEPTUS 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:

ONEPTUS oral kullanım içindir. Aç veya tok karnına alınabilir (bkz. bölüm 5.2). Tabletler bir bardak su ile yutulmalıdır. Tabletler bölünmemeli veya kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek bozukluğu (eGFR (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı) 60-90 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta dereceli böbrek bozukluğu (eGFR 30-60 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda günde iki kez 24 mg / 26 mg başlangıç dozu düşünülmelidir. Şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR < 30 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur; bu nedenle bu hastalarda ONEPTUS 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 ONEPTUS kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif dereceli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh A sınıflandırması) olan hastalara ONEPTUS 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. ONEPTUS 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 kolestazı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon:

ONEPTUS'un 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Doz, yaşlı hastaların böbrek fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Sakubitrile, valsartana veya yardımcı maddelerin 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 ONEPTUS 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 m^2) 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 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).
- Anjiyoödem riski nedeniyle ONEPTUS, bir ADE inhibitörü ile birlikte uygulanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin son dozundan sonra 36 saat geçene kadar ONEPTUS tedavisine başlanmamalıdır. ONEPTUS ile tedavi durdurulursa, ONEPTUS'un son dozundan sonra 36 saat geçene kadar ADE inhibitörü tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2, 4.3 ve 4.5).
- ONEPTUS'un, aliskiren gibi direkt renin inhibitörleri ile birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). ONEPTUS, diyabeti veya böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda aliskiren ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).
- ONEPTUS'un anjiyotensin II reseptörlerini bloke edici (valsartan) aktivitesi nedeniyle ONEPTUS, bir ARB ile bir arada uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Hipotansiyon:

SKB ≥ 100 mmHg olmadığı sürece tedaviye başlanmamalıdır. SKB <100 mmHg olan hastalar araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.1). Klinik çalışmalar sırasında ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda, özellikle de ≥ 65 yaş hastalarda, böbrek hastalığı olanlarda ve SKB değeri düşük (<112 mmHg) olan hastalarda semptomatik hipotansiyon vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). ONEPTUS ile tedaviye başlanırken ve doz titrasyonu sırasında kan basıncı rutin olarak izlenmelidir. Hipotansiyon gelişirse, dozun geçici olarak düşürülmesi veya ONEPTUS 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 deplesyonu (örn., diüretik tedaviye, diyette tuz kısıtlamasına, diyareye ve kusmaya bağlı olarak) söz konusu olmuşsa, semptomatik hipotansiyonun ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. ONEPTUS ile tedaviye başlanmadan önce sodyum ve/veya hacim deplesyonu düzeltilmelidir ancak yapılacak müdahale aşırı hacim yüklemesi riskine karşı dikkatle değerlendirilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Kalp yetersizliği 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/1,73m^2) 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 ONEPTUS kullanımı önerilmez.

Böbrek fonksiyonunun kötüleşmesi

ONEPTUS kullanımı, böbrek fonksiyonunda azalma ile ilişkili olabilir. Dehidratasyon veya steroid yapıda olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) 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. ONEPTUS'un 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). Şayet hasta klinik olarak anlamlı hiperkalemi yaşarsa, eşlik eden ilaçların dozunun ayarlanması ya da ONEPTUS dozunun geçici olarak azaltılması veya tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Serum potasyum düzeyi >5,4 mmol/L ise tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

Anjiyoödem:

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

Larenks ödemi ile ilişkili anjiyoödem ölümcül olabilir. Solunum yolu tıkanmasına neden olabilecek dil, glotis veya larenks tutulumunun söz konusu olduğu durumlarda derhal subkutan 1 mg/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 ONEPTUS kullanılacaksa dikkatli olunması önerilir. Önceki ADE inhibitörü veya ARB tedavisine bağlı olarak bilinen anjiyoödem öyküsü olan hastalarda veya kalıtsal veya idiyopatik anjiyoödemi olan hastalarda ONEPTUS kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

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

Bağırsak anjiyoödemi:

Anjiyotensin II reseptörü blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bağırsak anjiyoödemi bildirilmiştir [ONEPTUS dahil] (bkz. bölüm 4.8). Bu hastaların abdominal ağrı, bulantı, kusma ve ishal şikayetleri olmuştur. Anjiyotensin II reseptörü blokeri kesildikten sonra semptomları düzelmiştir. Bağırsak anjiyoödemi teşhisi konulursa, ONEPTUS tedavisi durdurulmalı ve semptomlar tam olarak düzelene kadar uygun izlem başlatılmalıdır.

Renal arter stenozu olan hastalar:

ONEPTUS çift veya tek taraflı 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.

New York Kalp Derneği (NYHA) fonksiyonel sınıf IV hastalar:

Bu popülasyondaki sınırlı deneyim nedeniyle, NYHA fonksiyonel sınıf IV hastalarda ONEPTUS tedavisine başlanırken dikkatli olunmalıdır.

B tipi natriüretik peptid (BNP):

Neprilisin substratı olduğundan BNP, ONEPTUS 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 güvenlilik kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, bu hastalarda ONEPTUS kullanılırken dikkatli olunması önerilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). ONEPTUS şiddetli karaciğer bozukluğu, biliyer sirozu veya kolestazı (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 etkileşimler

ADE inhibitörleri

ONEPTUS'un 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 ONEPTUS tedavisine başlanmamalıdır. ONEPTUS'un son dozundan sonra 36 saat geçene kadar ADE inhibitörü tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.3).

Aliskiren

Diyabeti veya böbrek fonksiyon bozukluğu (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda ONEPTUS'un aliskiren ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). ONEPTUS'un aliskiren gibi direkt renin inhibitörleri birlikte kullanılması önerilmez (bkz. bölüm 4.4). ONEPTUS'un aliskiren ile kombinasyonu; hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers reaksiyonların potansiyel olarak daha yüksek sıklıkta görülmesi ile ilişkilidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Eşzamanlı kullanımın önerilmemesine neden olan öngörülen etkileşimler

ONEPTUS 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

İn vitro veriler sakubitrilin OATP1B1 ve OATP1B3 taşıyıcılarını inhibe ettiğine işaret etmektedir. Dolayısıyla ONEPTUS, statinler gibi OATP1B1 ve OATP1B3 substratlarının sistemik maruziyetini artırabilir. ONEPTUS'un eşzamanlı uygulanması atorvastatin ve metabolitlerinin C_{maks} değerini 2 kata kadar ve EAA değerini 1,3 kata kadar artırmıştır. Dolayısıyla, ONEPTUS'un statinler ile bir arada uygulanmasında dikkatli olunmalıdır. ONEPTUS simvastatin ile bir arada uygulandığında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim görülmemiştir.

Sildenafil dahil PDE5 inhibitörleri

Hipertansiyon hastalarında sildenafilin tek dozunun kararlı durumda ONEPTUS'a eklenmesi, ONEPTUS'un tek başına uygulanması ile karşılaştırıldığında kan basıncında daha büyük bir düşüşle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, ONEPTUS 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 ONEPTUS bu ajanlarla bir arada uygulanacaksa, serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Steroid yapıda olmayan anti-inflamatuvar ajanlar (NSAİİ'ler) (selektif siklooksijenaz-2 inhibitörleri [COX-2 İnhibitörleri] dahil

Yaşlı hastalarda, hacim deplesyonu olan hastalarda (diüretik tedavi görmekte olan hastalar dahil) veya böbrek fonksiyonu riskli olan hastalarda ONEPTUS'un ve NSAİİ'lerin eşzamanlı kullanımı sonucunda böbrek fonksiyonunda kötüleşme riskinde artış olabilir. Bu nedenle, ONEPTUS 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

ONEPTUS ve furosemidin birlikte uygulanmasının, ONEPTUS farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır fakat furosemidin C_{maks} 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. ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda PARADIGM-HF çalışmasının başlangıcından sonuna kadar ortalama günlük furosemid dozunda değişiklik olmamıştır.

Nitratlar, örn. Nitrogliserin

ONEPTUS ile intravenöz yolla uygulanan nitrogliserin arasında, kan basıncında azalma açısından klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim söz konusu olmamıştır. Nitrogliserin ile ONEPTUS'un bir arada uygulanması, tek başına nitrogliserin uygulaması ile karşılaştırıldığında kalp atım hızında 5 atım/dakika'lık bir fark ile ilişkilendirilmiştir. ONEPTUS dilaltı, 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, ONEPTUS'un OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (örn., rifampisin, siklosporin), OAT1 (örn. tenofovir, sidofovir) veya MRP2 inhibitörleri (örn., ritonavir) ile bir arada uygulanması LBQ657 veya valsartan sistemik maruziyetini artırabilir. Bu gibi ilaçlarla tedaviye başlanırken veya tedavi sonlandırılırken gerekli dikkat gösterilmelidir.

Metformin

ONEPTUS'un metformin ile birlikte uygulanması metforminin hem C_{maks} hem de EAA değerini %23 düşürmüştür. Bu bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. Bu nedenle, metformin kullanan hastalarda ONEPTUS ile tedaviye başlanırken hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir.

Anlamlı olmayan etkileşimler

ONEPTUS'un ve digoksin, varfarin, hidroklorotiyazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol veya levonorgestrel/etinil estradiol kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı herhangi bir etkileşim 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.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

ONEPTUS, gebeliğin ilk üç ayında önerilmez; gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerinde 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 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 fetotoksisiteye (böbrek fonksiyonunda azalma, oligohidramniyoz ve kafatası osifikasyonu 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/Valsartan

ONEPTUS'un gebe kadınlarda kullanımı hakkında veri bulunmamaktadır. ONEPTUS ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

Sınırlı veriler, emziren kadınlara günde iki kez 24 mg/26 mg dozda sakubitril/valsartan uygulandığında, sakubitril ve aktif metaboliti LBQ657'nin, sakubitril için tahmini bağıl bebek dozu %0,01 ve aktif metaboliti LBQ657 için %0,46 olmak üzere, insan anne sütüne çok düşük miktarlarda geçtiğini göstermektedir. Aynı verilerde valsartan tespit sınırının altındadır. Sakubitril/valsartanın yenidoğanlar/bebekler üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde advers ilaç reaksiyonları potansiyeli nedeniyle, emziren kadınlarda ONEPTUS kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

ONEPTUS'un insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair mevcut veri yoktur. Erkek ve dişi sıçanlarda ONEPTUS 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:

ONEPTUS 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).

ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem (%0,5) bildirilmiştir (bkz. seçili advers reaksiyonların tanımı).

ONEPTUS'un kronik kalp yetersizliği olan hastalardaki güvenliliği, günde iki kez ONEPTUS 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. ONEPTUS 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 ONEPTUS alıştırma fazını (medyan ilaç maruziyet sırasıyla 15 ve 29 gün) başarıyla tamamlamıştır. Enalapril alıştırma fazında, 1.102 hasta (%10,5) çalışmadan ayrılmıştır; %5,6 hastada çalışmayı bırakma nedeni advers reaksiyondur: En yaygın görülenler böbrek fonksiyon bozukluğu (%1,7), hiperkalemi (%1,7) ve hipotansiyon (%1,4). ONEPTUS 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 ONEPTUS ile tedavi edilen 450 (%10,7) ve enalapril alan 516 (%12,2) 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) (izole raporlar dahil); bilinmiyor (mevcut verilerle sıklık tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplandırması içinde advers olaylar azalan ciddilik derecesine göre sıralanmaktadır.

Liste 1 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
Yaygın olmayan: Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Seyrek: Halüsinasyonlar**, uyku bozuklukları
Çok seyrek: Paranoya

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Sersemlik hali, baş ağrısı, senkop
Yaygın olmayan: Postüral sersemlik hali
Bilinmiyor: Miyoklonus

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipotansiyon*
Yaygın: Ortostatik hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Diyare, bulantı, gastrit
Çok seyrek: Bağırsak anjiyoödemi

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

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

Bağırsak anjiyoödemi

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanımından sonra bağırsak anjiyoödemi vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Hiperkalemi ve serum potasyum

PARADIGM-HF çalışmasında, hiperkalemi ve >5,4 mmol/L serum potasyum konsantrasyonları ONEPTUS 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), ONEPTUS 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, ONEPTUS 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 (TÜFAM)'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 ONEPTUS ile doz aşımına dair sınırlı veri mevcuttur. Sağlıklı gönüllülerde ONEPTUS'un 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.

ONEPTUS'un kan basıncını düşürücü etkisi nedeniyle doz aşımının en olası semptomu hipotansiyondur. Semptomatik tedavi verilmelidir.

Yüksek oranda proteine bağlanması nedeniyle ONEPTUS'un hemodiyaliz ile uzaklaştırılması olası değildir (bkz. bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin-anjiyotensin sistemi üzerinde etki eden ajanlar; anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) ve kombine formları, valsartan ve sakubitril

ATC kodu: C09DX04

Etki mekanizması

ONEPTUS, eşzamanlı olarak bir anjiyotensin reseptörü olan neprilisini (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. ONEPTUS'un 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, natriürezi ve diürezi, artmış glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akışını, renin ve aldosteron salımının 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:

ONEPTUS'un 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. Ejeksiyon fraksiyonu azalmış (DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği) hastalarda valsartan kontrollü 7 günlük bir çalışmada, valsartan ile karşılaştırıldığında ONEPTUS uygulaması, natriürezde anlamlı fakat sürekli olmayan artış, idrar cGMP değerinde artış ve plazma MR-proANP (orta bölge pro-atriyal natriüretik peptid) ve NT-proBNP (N terminal prohormon beyin natriüretik peptid) değerlerinde azalma ile sonuçlanmıştır. DEF-KY hastalarında yapılan 21 günlük bir çalışmada, ONEPTUS idrar ANP (atriyal natriüretik peptid) ve cGMP ile plazma cGMP değerini başlangıç seviyesine kıyasla önemli ölçüde artırırken, plazma NT-proBNP, aldosteron ve endotelin-1 düzeylerini düşürmüştür. AT1 reseptörü de plazma renin aktivitesi ve plazma renin konsantrasyonlarındaki artışla kanıtlandığı gibi bloke edilmiştir. PARADIGM-HF çalışmasında, ONEPTUS enalapril ile karşılaştırıldığında plazma NT proBNP değerini düşürürken, plazma BNP ve idrar cGMP değerlerini yükseltmiştir. PANORAMA-HF çalışmasında, ONEPTUS (%40,2 ve %49,8) ve enalapril (%18,0 ve %44,9) için 4. ve 12. haftalarda NT-proBNP değerinde başlangıç seviyesine kıyasla bir düşüş gözlenmiştir. NT-proBNP düzeyleri, çalışma süresince düşmeye devam etmiştir ve 52. haftada ONEPTUS için %65,1, enalapril için ise %61,6 oranında bir azalma görülmüştür. ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda BNP, kalp yetmezliği için uygun bir biyobelirteç değildir çünkü BNP bir neprilisin substratıdır (bkz. bölüm 4.4). NT-proBNP bir neprilisin substratı değildir ve bu nedenle daha uygun bir biyobelirteçtir.

LVEF ≥ %45 olan kalp yetersizliği olan hastalarda günde iki kez 97/103 mg ONEPTUS (n=149) ile 160 mg valsartanı (n=152) karşılaştıran randomize, çift kör, 36 haftalık bir çalışma olan PARAMOUNT'ta 12. haftada ONEPTUS, NT-proBNP'yi %17 azaltırken valsartan, NT-proBNP'yi %8 artırmıştır (p = 0,005).

PARAGON-HF'de ONEPTUS NT-proBNP'yi %24 (16. Hafta) ve %19 (48. Hafta) oranında azaltırken bu değerler valsartan ile sırasıyla %6 ve %3 olmuştur.

QT Uzaması: 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 ONEPTUS'un kardiyak repolarizasyon üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:

24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg ve 97 mg/103 mg dozları bazı yayınlarda 50, 100 veya 200 mg olarak anılmaktadır.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, 8.442 hastayı içeren çok uluslu, randomize, çift kör bir çalışma olup NYHA sınıf II – IV kronik kalp yetersizliği ve sistolik disfonksiyonu (sol ventriküler ejeksiyon

fraksiyonu ≤%40; daha sonra ≤%35 olarak düzeltilmiştir) olan hastalara, her ikisi de başka kalp yetersizliği tedavilerine ek olarak verilen ONEPTUS ile enalaprili karşılaştırmıştır. Birincil birleşik sonlanım noktası kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliği sebebiyle hastaneye yatış olmuştur. SKB değeri <100 mmHg, şiddetli böbrek bozukluğu (eGFR <30 mL/dk/1,73 m^2) 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 ONEPTUS ile tedavi edildikleri ardışık, tek kör alıştırma fazına girmişlerdir (bu dönemde çalışmadan ayrılmalar için bkz. bölüm 4.8). Hastalar daha sonra günde iki kez ONEPTUS 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. Randomize edildikleri tarihte hastaların %70'i NYHA Sınıf II ve %24'ü Sınıf II-I ve %0,7'si IV'tür Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %29 olup 963 (%11,4) hastanın sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%35 ve ≤%40'tır.

ONEPTUS 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).

ONEPTUS, kardiyovasküler ölüm riskini veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışları %21,8'e indirmiş ve enalaprile göre üstün (enalapril için %26,5) bulunmuştur. Mutlak risk azalması birleşik KV ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış sonlanımı için %4,7, tek başına KV ölüm için %3,1 ve tek başına kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış için %2,8 olmuştur. Rölatif risk azalması enalapril karşısında %20 olmuştur (bkz. Tablo 1). Bu etki erken dönemde görülmüş ve çalışma boyunca devam etmiştir (bkz. Şekil 1). Her iki bileşen risk azalmasına katkıda bulunmuştur (bkz. Tablo 1).Ani ölüm, kardiyovasküler ölümlerin %45'ini oluşturmuştur ve enalapril ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda %20 oranında düşmüştür (Tehlike oranı (HR) 0,80, p= 0,0082). Pompa yetmezliği, kardiyovasküler ölümlerin %26'sından sorumlu olmuştur ve enalapril ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında ONEPTUS ile tedavi edilen hastalarda %21 oranında azaltılmıştır (HR 0,79, p = 0,0338).

Yaş, cinsiyet, ırk, coğrafi bölge, NYHA sınıfı (II/III), ejeksiyon fraksiyonu, böbrek fonksiyonu, diyabet veya hipertansiyon öyküsü, kalp yetersizliği öyküsü ve atriyal fibrilasyonu içeren farklı alt gruplarda riskte tutarlı azalma gözlenmiştir.

ONEPTUS, tüm nedenlere bağlı mortalitede %2,8'lik anlamlı azalma ile sağkalımı iyileştirmiştir (ONEPTUS %17, enalapril %19,8). ONEPTUS ayrıca enalaprile kıyasla tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %16 oranında azaltmıştır.

Tablo 1 27 aylık medyan takip süresi boyunca birincil birleşik sonlanım noktası, bileşenleri ve tüm nedenlere bağlı mortalite için tedavi etkisi

	Sakubitril/valsartan N = 4187[#] n (%)	**Enalapril N = 4212[#] n (%)**	**Tehlike oranı (%95 GA)**	**Bağıl risk azalması**	**p değeri [***]**
Kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatıştan oluşan birincil kompozit sonlanım noktası *	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73, 0,87)	%20	0,0000002
Birincil sonlanım noktasının ayrı bileşenleri					
Kardiyovasküler ölüm **	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71, 0,89)	%20	0,00004
Kalp yetersizliğine bağlı ilk hastaneye yatış	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71, 0,89)	%21	0,00004
İkincil sonlanım noktası					
Tüm nedenlere bağlı mortalite	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76, 0,93)	%16	0,0005

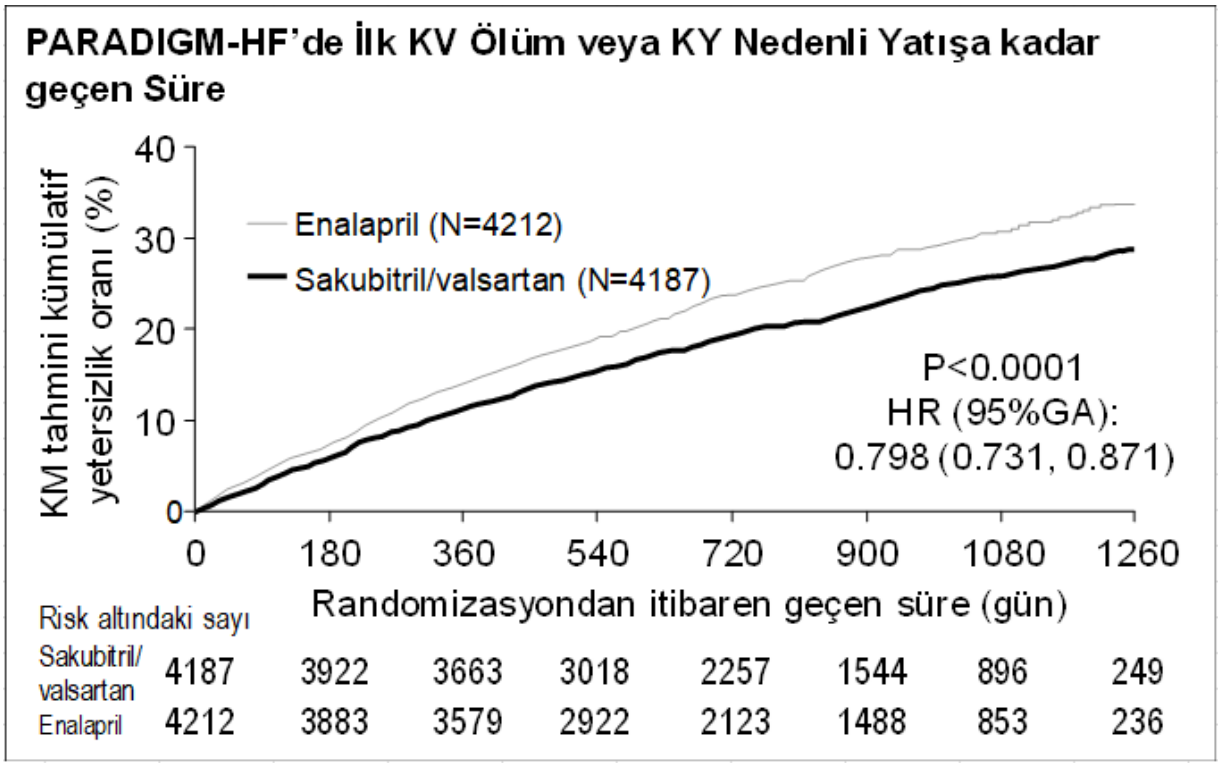
**Birincil sonlanım noktası, ilk olaya kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.*

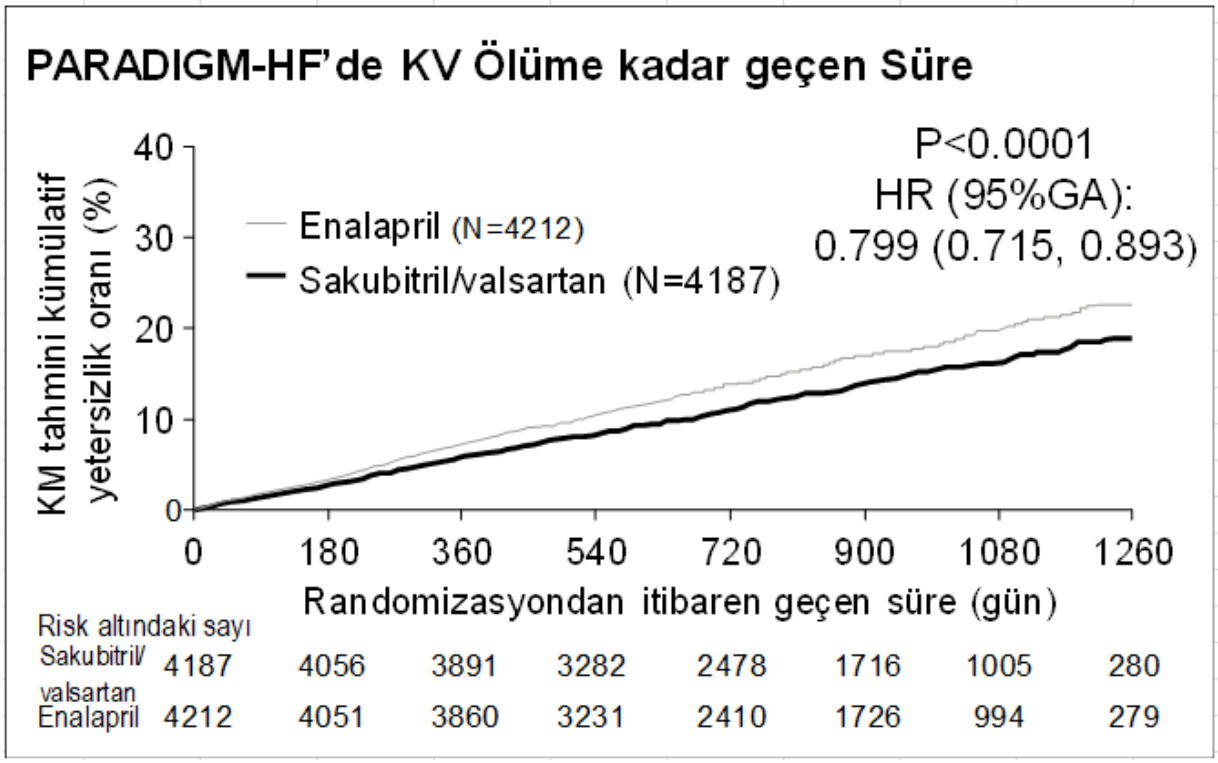
*** KV ölüm, önceden hastane yatıp yatmaması fark etmeksizin veri kesme tarihine kadar ölen tüm hastaları içerir*

**** Tek yönlü p değeri*

[#] Tam analiz seti

Şekil 1: Birincil birleşik sonlanım noktası ve kardiyovasküler ölüm bileşeni için Kaplan-Meier eğrileri





TITRATION

TITRATION, önceden ADE inhibitörü veya ARB tedavisi görmemiş ya da çeşitli dozlarda ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile tedavi edilmiş, kronik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II – IV) ve sistolik disfonksiyonu (sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu ≤%35) olan 538 hasta ile gerçekleştirilmiş olan 12 haftalık bir güvenlilik ve tolerabilite çalışmasıdır. Hastalara günde iki kez ONEPTUS 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).

Önceden ADE inhibitörü veya ARB tedavisi almamış ya da düşük doz tedavi (günde <10 mg enalapril'e eşdeğer) alan hastaların, 3 haftaya kıyasla 6 haftalık doz artırımıyla sakubitril/valsartan 200 mg dozuna ulaşma ve bu dozu koruma oranı daha yüksek olmuştur (sırasıyla %84,8'e karşı %73,6). Genel olarak, hastaların %76'sı 12 haftalık süre boyunca sakubitril/valsartan 200 mg'lık hedef doza (günde iki kez) herhangi bir doz kesintisi veya azaltma olmadan ulaşıp sürdürebilmiştir.

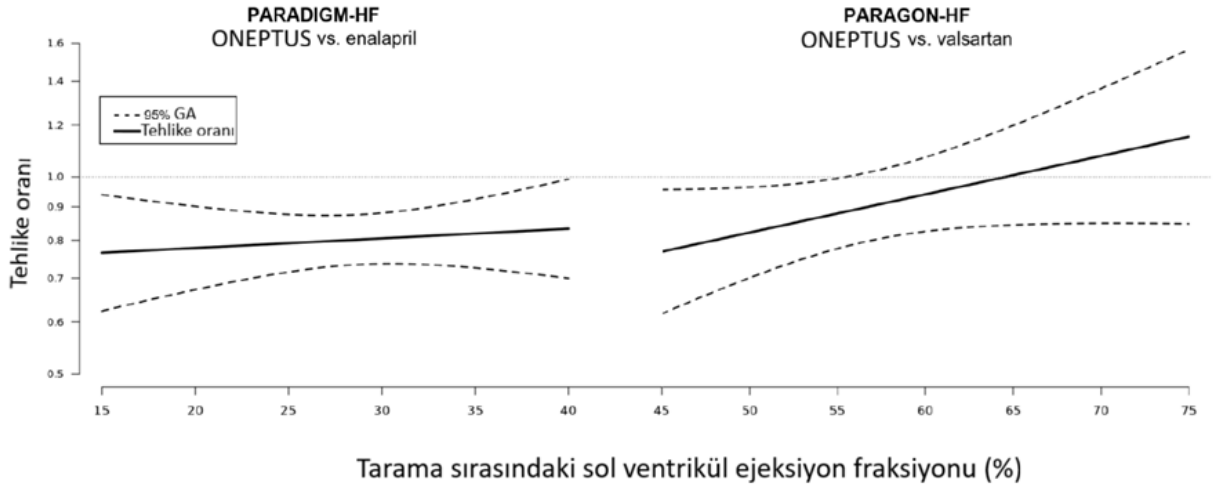
PARAGON-HF

PARAGON-HF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≥ %45, semptomatik kalp yetersizliği ve yapısal kalp hastalığı [ya sol atriyal genişleme (LAE) ya da sol ventrikül hipertrofisi (LVH)] olan 4.796 erişkin hastada ONEPTUS ile valsartanı karşılaştıran çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmadır. Tarama sırasında sistolik kan basıncı <110 mmHg olan hastalar ve önceden herhangi bir ekokardiyografik LVEF'si <%40 olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

PARAGON-HF'nin birincil amacı, ONEPTUS'un toplam (ilk ve tekrarlayan) kalp yetersizliği (HF) nedenli hastaneye yatışları ve kardiyovasküler (CV) ölümden oluşan bileşik sonlanım noktası oranını azaltıp azaltmadığını belirlemek olmuştur.

LVEF ile PARADIGM-HF ve PARAGON-HF'deki sonuç arasındaki ilişkinin bir analizinde, ONEPTUS ile tedavi edilen LVEF normalin altında olan hastalarda daha fazla risk azalması görülmüştür (Şekil 2).

Şekil 2: PARADIGM-HF ve PARAGON-HF Çalışmalarında LVEF'e Göre İlk Kalp Yetersizliği Nedeniyle Hastaneye Yatış veya Kardiyovasküler Ölüme kadar Geçen Süreye ilişkin Bileşik Sonlanım Noktası Açısından Tedavi Etkisi



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ONEPTUS formülasyonunda yer alan valsartanın biyoyararlanımı, piyasada bulunan diğer tablet formülasyonlarına kıyasla daha fazladır; ONEPTUS içindeki 26 mg, 51 mg ve 103 mg valsartan, başka tablet formülasyonlarında sırasıyla 40 mg, 80 mg ve 160 mg'a eşdeğerdir.

Emilim:

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

ONEPTUS'un 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. ONEPTUS'un yiyecek ile birlikte uygulanmasının sakubitril, LBQ657 ve valsartanın sistemik maruziyetleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. ONEPTUS aç veya tok karnına uygulanabilir.

Dağılım:

ONEPTUS, 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 lb ve lc'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 ONEPTUS'un CYP450 enzimleri ile metabolizması sınırlıdır. ONEPTUS CYP450 enzimlerini indüklemez 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 (ONEPTUS 24 mg / 26 mg'dan 97 mg / 103 mg'a) doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Pediyatrik popülasyon (<18 yaş):

ONEPTUS pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonu ile LBQ657'ye sistemik maruziyet arasında bir korelasyon gözlenmiştir. Orta dereceli böbrek bozukluğu (30 mL/dk/1,73 m^2 ≤eGFR< 60 mL/dk/1,73 m^2) ve şiddetli böbrek bozukluğu (15 mL/dk/1,73 m^2 ≤eGFR <30 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda LBQ657'ye maruziyet, hafif böbrek bozukluğu (60 mL/dk/1,73 m^2 ≤eGFR< 90 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 olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur; bu hastalara ONEPTUS 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 yetmezliği:

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 ile 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. ONEPTUS şiddetli karaciğer bozukluğu, biliyer sirozu veya kolestazı olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Cinsiyet etkisi:

ONEPTUS'un (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, fertilite açısından konvansiyonel çalışmalara dayalı klinik dışı veriler (sakubitril ve valsartan bileşenleri ve/veya ONEPTUS ile çalışmaları içerir) insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Fertilite, üreme ve gelişim:

Organogenez sırasında sakubitril/valsartan tedavisi sıçanlarda ≥49 mg sakubitril / 51 mg valsartan/kg/gün dozlarda [valsartan ve LBQ657'nin EAA değeri bazında MRHD'nin ≤0,72 katı] ve tavşanda ≥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 ≥4,9 mg sakubitril / 5,1 mg valsartan/kg/gün sakubitril/valsartan dozunda gözlenen, maternal toksik dozlarla ilişkili olan düşük insidanslı fetal hidrosefaliye dayalı olarak sakubitril/valsartan 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/valsartan dozunda fetal iskelet varyasyonlarında (deforme sternebra, sternebra bipartit osifikasyonu) hafif bir artış gözlenmiştir. Sakubitril/valsartan'ın 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 osifikasyonda 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/dün [EAA bazında MRHD'nin 0,86 katı] dozuna kadar valsartan ile sıçanlarda gerçekleştirilen prenatal ve postnatal gelişim çalışmaları organogenez, gestasyon ve laktasyon sırasında sakubitril/valsartan ile tedavinin yavru gelişimini ve sağkalımını etkileyebileceğine işaret etmektedir.

Diğer klinik öncesi bulgular:

Sakubitril/valsartan

Sakubitril/valsartan'ın beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) ve beyin dokusundaki amiloid-β konsantrasyonları üzerindeki etkisi iki hafta süreyle sakubitril/valsartan(24 mg sakubitril / 26 mg valsartan /kg/gün) ile tedavi edilen genç (2-4 yaş) sinomolgus maymunlarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sinomolgus maymunlarında sakubitril/valsartan'ın BOS Aβ

klerensi üzerinde farmakodinamik etkisi olmuş, BOS Aβ 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 sakubitril/154 mg valsartan/kg/gün dozunda sakubitril/valsartan ile tedavi edilen sinomolgus maymunları ile gerçekleştirilen bir çalışmada beyinde amiloid plakları görülmemiştir. Fakat bu çalışmada amiloid içeriği kantitatif olarak ölçülmemiştir.

Sakubitril

Sakubitril ile tedavi edilen genç sıçanlarda (doğumdan sonraki 7 ila 70. günler arasında), sakubitril/valsartan pediatrik klinik dozu olan 3,1 mg/kg günde iki kez baz alınarak, sakubitrilin aktif metaboliti LBQ657'ye maruz kalma AUC değerinin yaklaşık 2 katında yaşa bağlı kemik kütlesi gelişimi ve kemik uzamasında azalma gözlenmiştir. Genç sıçanlarda bu bulguların mekanizması ve dolayısıyla insan pediatrik popülasyonu ile ilgisi bilinmemektedir.

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 sakubitrilin kemik üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayacağını düşündürmüştür. Diğer yandan, erişkinlerde kırk iyileşmesinin erken fazında sakubitrilin geçici, hafif bir etkisi olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Valsartan

Sakubitril 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 ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Selüloz, mikrokristalin

Düşük-sübstitüe hidroksipropilselüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Talk

Koloidal silikon dioksit

Film kaplama:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E 171)

Makrogol 4000

Talk

Kırmızı demir oksit (E 172)

Siyah demir oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda saklamayınız, nemden koruyunuz. Orijinal ambalajı içerisinde saklayınız.

ONEPTUS çocukların erişemeyeceği ve göremeyeceği yerlerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 adet tablet içeren PVC/PVDC blister ambalajlar

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak
Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27
Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/307

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 28.03.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ