

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

SAKU VAN 50 24 mq/26 mq örtüklü tabletlər
SACU VAN 50

SAKU VAN 100 49 mq/51 mq örtüklü tabletlər
SACU VAN 100

SAKU VAN 200 97 mq/103 mq örtüklü tabletlər
SACU VAN 200

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Sacubitril + Valsartan

Tərkibi

Təsiredici maddə:

Sakuvan 24 mq/26 mq: 1 tabletin tərkibində 24 mq sakubitril, 26 mq valsartan vardır.

Sakuvan 49 mq/51 mq: 1 tabletin tərkibində 49 mq sakubitril, 51 mq valsartan vardır.

Sakuvan 97 mq/103 mq: 1 tabletin tərkibində 97 mq sakubitril, 103 mq valsartan vardır.

Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza, aşağı əvəzlənmiş hidrokshipropilsellüloza, povidon, krospovidon, silisium dioksid, maqnezium stearat.

Örtük:

Sakuvan 24 mq/26 mq: ağ opadri 06A580019 (HPMC 2910/hipromelloza (15 mPas), HPMC 2910/hipromelloza (5 mPas), di-asetilləşdirilmiş monoqliseridlər, titan dioksid).

Sakuvan 49 mq/51 mq: mavi Opadri 06A505000 (HPMC 2910/Hypromellose (15 mPas), HPMC 2910/hipromelloza (5 mPas), di-asetilləşdirilmiş monoqliseridlər, titan dioksid, FD&C mavi #2/İndiqo Karmine AL 3% - 5%, FD&C mavi karmin #2 alüminium lakı.

Sakuvan 97 mq/103 mq: qəhvəyi Opadri 06A565000 (HPMC 2910/hipromelloza (15 mPas), HPMC 2910/hipromelloza (5 mPas), di-asetilləşdirilmiş monoqliseridlər, titan dioksid, qırmızı dəmir oksidi).

Təsviri

Sakuvan 24 mq/26 mq tabletlər: Ağ rəngli, oval formalı, bir tərəfində "H" və digər tərəfində "S24" çap olunmuş örtüklü tabletlərdir.

Sakuvan 49 mq/51 mq tabletlər: Mavi rəngli, oval formalı, bir tərəfində "H" və digər tərəfində "S25" çap olunmuş örtüklü tabletlərdir.

Sakuvan 97 mq/103 mq tabletlər: Qəhvəyi rəngli, oval formalı, bir tərəfində "H" və digər tərəfində "S26" çap olunmuş örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Renin-angiotenzin sisteminə təsir edən vasitələr; angiotenzin II reseptorlarının antaqonistləri, digər kombinasiyalar.

ATC kodu: C09DX04.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Təsir mexanizmi

Sakubitril/valsartan angiotenzin reseptorunun neprilizin inhibitorunun təsir mexanizmini eyni vaxtda sakubitrilin aktiv metaboliti olan LBQ657 vasitəsi ilə neprilizini (neytral endopeptidaza; NEP) inhibə edərək və angiotenzin II tip-1 (AT₁) reseptorunu blokada etməklə göstərir. Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə sakubitril/valsartanın tamamlayıcı ürək-damar təsirləri, natriuretik peptidlər (NP) kimi neprilizin tərəfindən parçalanan peptidlər LBQ657 tərəfindən gücləndirilməsi və valsartan tərəfindən angiotenzin II-nin təsirinin eyni vaxtda inhibə edilməsi ilə əlaqələndirilir. NP-lər membrana bağlanmış qanilil siklaza ilə birləşmiş reseptorları aktivləşdirməklə öz təsirini göstərir, nəticədə ikinci xəbərçi siklik qanozin monofosfat konsentrasiyasının artması ilə nəticələnir ki, bu da vazodilatasiya, natriurez və diurezlə nəticələnə bilər, qlomerulyar filtrasiya sürətinin və böyrək qan axınının artmasına, renal qan axınının artmasına, renaldosterin reaktivliyinin inhibə edilməsinə səbəb olur, aktivlik və antihipertrofik və anti-fibrotik təsir göstərir.

Valsartan seçici olaraq AT₁ reseptorlarını blokada edərək, angiotenzin II-nin ürək damar sisteminə neqativ təsirini tormozlayır və həmçinin aldosteronun angiotenzin II asılı ifrazını blokada edir. Bu, damarların daralması, böyrəklərdə natrium və mayenin ləngiməsi, hüceyrələrin proliferasiyası və inkişafının aktivləşməsi, həmçinin ürək-damar sisteminin sonrakı quruluşu renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin davamlı aktivləşməsinin qarşısını alır.

İstifadəsinə göstərişlər

Böyüklərdə ürək çatışmazlığı

Sakubitril və Valsartan tabletləri, sol mədəcikin sistolik disfunksiyası ilə müşayiət olunan simptomatik xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsi üçün böyüklərdə göstərişdir.

Uşaqlarda ürək çatışmazlığı

Sakubitril və Valsartan tabletləri bir yaşdan yuxarı uşaqlar və yeniyetmələr üçün sol mədəcikin sistolik disfunksiyası ilə müşayiət olunan simptomatik xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsi üçün göstərişdir.

Əks göstərişlər

- Təsiredici maddələrə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.
- AÇF inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadəsi. Sakubitril və Valsartan tabletləri AÇF inhibitorları ilə müalicə dayandırıldıqdan sonra 36 saat ərzində istifadə edilməməlidir.
- Anamnezdə AÇF inhibitoru və ya ARB (angiotenzin II reseptor blokatoru) müalicəsi ilə əlaqəli məlum angioödem.
- İrsi və ya idiopatik angioödem.
- Şəkərli diabeti olan xəstələrdə və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS <60 ml/dəq/1,73 m²) aliskiren tərkibli dərman vasitələri ilə eyni vaxtda istifadəsi.
- Ağır qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyər sirrozu və xolestaz.
- Hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestri.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Renin-angiotenzin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikiqat blokadası

- Sakubitril/valsartanın AÇF inhibitoru ilə kombinasiyası angioödem riskinin artmasına görə əks göstərişdir. Sakubitril/valsartanla müalicəyə AÇF inhibitorunun sonuncu dozasından sonra 36 saatdan sonra başlanmalıdır. Sakubitril/valsartan ilə müalicə dayandırıldıqda, AÇF inhibitorları ilə müalicə sakubitril/valsartanın sonuncu dozasından 36 saat sonra başlanmamalıdır.

- Sakubitril/valsartanın aliskiren kimi birbaşa renin inhibitorları ilə birlikdə istifadəsi tövsiyə edilmir. Sakubitril/valsartanın aliskiren tərkibli dərmanlar ilə birlikdə istifadəsi şəkərli diabeti olan xəstələrdə və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS <60 ml/dəq/1,73 m²) əks göstərişdir.
- Sakuvan tabletlərinin tərkibində valsartan var, ona görə də digər ARB tərkibli dərman vasitələri ilə eyni vaxtda istifadə edilməməlidir.

Hipotenziya

Böyükklər üçün SQT ≥ 100 mmHg və ya uşaq xəstələrdə yaşa görə $\geq 5\%$ SQT olmadıqda müalicəyə başlamaq olmaz. Bu göstəricilərdən aşağı SQT olan xəstələr öyrənilməmişdir.

Klinik tədqiqatlar zamanı sakubitril/valsartanla müalicə alan böyük xəstələrdə, xüsusən də ≥ 65 yaşlı xəstələrdə, böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə və aşağı SQT (<112 mmHg) olan xəstələrdə simptomatik hipotenziya halları bildirilmişdir.

Müalicəyə başladıqda və ya sakubitril/valsartan ilə dozanın titrlənməsi zamanı qan təzyiqi müntəzəm olaraq yoxlanılmalıdır. Hipotenziya baş verərsə, dozanın müvəqqəti azaldılması və ya sakubitril/valsartanla müalicənin dayandırılması tövsiyə olunur.

Diuretiklərin, eyni vaxtda istifadə edilən antihipertenzivlərin dozasının tənzimlənməsi və hipotenzianın digər səbəblərinin (məsələn, hipovolemiya) müalicəsi nəzərdən keçirilməlidir. Xəstədə məsələn, diuretiklərlə müalicə zamanı, pəhrizdə duzun məhdudlaşdırılması, ishal və ya qusma ilə maye itkisi olduqda, simptomatik hipotenziya daha çox baş verir. Sakubitril/valsartan ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl natrium və/və ya maye itkisi düzəldilməlidir, lakin, belə tədbirlər zamanı həddindən artıq maye yüklənməsi riskinə qarşı diqqətlə yoxlanılmalıdır.

Böyrək çatışmazlığı

Ürək çatışmazlığı olan xəstələrin qiymətləndirilməsi həmişə böyrək funksiyasının qiymətləndirilməsini əhatə etməlidir. Yüngül və orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə hipotenziya inkişaf riski daha yüksəkdir. Şiddətli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (təxminən QFS <30 ml/dəq/1,73 m²) çox məhdud klinik təcrübə mövcuddur və bu xəstələrdə hipotenziya riski ən yüksək ola bilər.

Böyrək çatışmazlığının son mərhələsi olan xəstələrdə təcrübə yoxdur və sakubitril/valsartan istifadəsi tövsiyə edilmir.

Sakubitril/valsartan istifadəsi böyrək funksiyasının azalması ilə əlaqələndirilə bilər. Risk dehidratasiya və ya qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatların (QSIÖP) eyni vaxtda istifadəsi ilə daha da arta bilər. Böyrək funksiyasında klinik əhəmiyyətli azalma inkişaf edən xəstələrdə dozanın azaldılması nəzərə alınmalıdır.

Hiperkaliemiya

Plazmada kalium səviyyəsi >5,4 mmol/l olarsa, müalicəyə başlamaq olmaz. Sakubitril/valsartan istifadəsi hiperkaliemiya riskinin artması ilə əlaqələndirilə bilər, baxmayaraq ki, hipokaliemiya da baş verə bilər. Xüsusilə böyrək çatışmazlığı, şəkərli diabet və ya hipoaldosteronizm kimi risk faktorları olan və ya yüksək kalium pəhrizində olan və ya mineralokortikoid antaqonistləri qəbul edən xəstələrdə plazmada kalium səviyyəsinin monitorinqi tövsiyə olunur. Xəstələrdə klinik cəhətdən əhəmiyyətli hiperkaliemiya müşahidə edilərsə, eyni vaxtda qəbul edilən dərmanların dozasını tənzimləmək, yaxud dozanın müvəqqəti azaldılması və ya dayandırılması tövsiyə olunur. Plazmada kalium səviyyəsi >5,4 mmol/l olarsa, dərmanın dayandırılması nəzərdə tutulmalıdır.

Angioödem

Sakubitril/valsartanla müalicə alan xəstələrdə angioödem bildirilmişdir.

Angioödem baş verərsə, sakubitril/valsartan istifadəsi dərhal dayandırılmalı və əlamətlər və simptomlar tam və davamlı aradan qalxana qədər müvafiq müalicə və monitorinq aparılmalıdır.

Yenidən istifadə edilməməlidir. Şişkinliyin üz və dodaqlarla məhdudlaşdığı təsdiqlənmiş angioödem hallarında, antihistaminlər simptomların aradan qaldırılmasında faydalı olsa da, vəziyyət ümumiyyətlə müalicə edilmədən düzəlmişdir.

Qırtlaq ödemi ilə əlaqəli angioödem ölümcül ola bilər. Tənəffüs yollarının tıxanmasına səbəb ola biləcək dil, nəfəs borusu və ya qırtlağın tutulması olduqda, müvafiq müalicə, məs. 1 mq/1 ml (0,3-0,5 ml) adrenalin məhlulu və/yaxud tənəffüs yolunun açıq olmasını təmin etmək üçün lazım olan tədbirlər dərhal tətbiq edilməlidir.

Anamnezdə angioödem olan xəstələr öyrənilməmişdir. Onların angioödem riski daha yüksək ola biləcəyi üçün bu xəstələrdə sakubitril/valsartan istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur. Sakubitril/valsartan əvvəlki AÇF inhibitoru və ya ARB müalicəsi ilə əlaqəli məlum angioödem tarixçəsi olan və ya irsi və ya idiopatik angioödem olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Qara dərili xəstələrdə angioödemə inkişafı üçün artan həssaslıq var.

Böyrək arteriyasının stenozu olan xəstələr

Sakubitril/valsartan ikitərəfli və ya birtərəfli böyrək arteriya stenozu olan xəstələrdə qanda sidik cövhəri və plazmada kreatinin səviyyəsini artırma bilər. Böyrək arteriyasının stenozu olan xəstələrdə ehtiyatlı olmaq lazımdır və böyrək funksiyasının monitorinqi tövsiyə olunur.

Nyu-York Ürək Assosiasiyasının (NYHA) funksional təsnifatı IV olan xəstələr

NYHA funksional təsnifatı IV olan xəstələrdə sakubitril/valsartanla müalicəyə başlanarkən ehtiyatlı olmaq lazımdır, çünki bu xəstələrə dair məhdud klinik təcrübə var.

B tipli natriuretik peptid (BNP)

BNP sakubitril/valsartan ilə müalicə olunan xəstələrdə ürək çatışmazlığının uyğun biomarkeri deyil, çünki o, neprilizin substratıdır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan (Çayld-Pyu təsnifatı B sinfi) və ya AST/ALT göstəriciləri normanın yuxarı həddindən iki dəfə çox olan xəstələrdə məhdud klinik təcrübə mövcuddur. Bu xəstələrdə ekspozisiya arta bilər və təhlükəsizlik müəyyən edilməmişdir. Buna görə də bu xəstələrdə istifadə edərkən ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur. Sakubitril/valsartan ağır qaraciyər çatışmazlığı, öd sirrozu və ya xolestaz (Çayld-Pyu təsnifatı C sinfi) olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Psixi pozğunluqlar

Psixotik hadisələr kontekstində hallüsinasiyalar, paranoya və yuxu pozğunluqları kimi psixi pozğunluqlar sakubitril/valsartan istifadəsi ilə əlaqələndirilmişdir. Xəstədə belə hallar baş verərsə, sakubitril/valsartan ilə müalicənin dayandırılması nəzərdən keçirilməlidir.

Natrium

Bu dərmanın tərkibində 97 mq/103 mq dozada 1 mmol-dan (23 mq) az natrium var, yəni mahiyyətə "natrium yoxdur".

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Birlikdə istifadəsi əks göstəriş olan dərman vasitələri

AÇF inhibitorları

Sakubitril/valsartanın AÇF inhibitorları ilə eyni vaxtda istifadəsi əks göstərişdir, çünki neprilizin (NEP) və AÇF-nin eyni vaxtda inhibəsi angioödem riskini artırma bilər. Sakubitril/valsartan AÇF inhibitorlarının son dozasını qəbul etdikdən sonra 36 saatdan gec olmayaraq başlamalıdır. AÇF inhibitorları ilə müalicəyə sakubitril/valsartanın son dozasından 36 saat keçmədən başlanmamalıdır.

Aliskiren

Sakubitril/valsartan və aliskiren tərkibli dərman vasitələrinin eyni vaxtda istifadəsi diabetli xəstələrdə və ya böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ($eQFS < 60 \text{ ml/dəq/1,73 m}^2$) əks göstərişdir. Sakubitril/valsartanın aliskiren kimi birbaşa renin inhibitorları ilə kombinasiyası tövsiyə edilmir. Sakubitril/valsartan və aliskiren kombinasiyası potensial olaraq hipotenziya, hiperkaliemiya və böyrək funksiyasının zəifləməsi (kəskin böyrək çatışmazlığı da daxil olmaqla) kimi əlavə təsirlərin daha yüksək tezliyi ilə əlaqələndirilir.

Birgə istifadəsi tövsiyə edilmir

Sakubitril/valsartanın tərkibində valsartan var və buna görə də digər ARB tərkibli dərman vasitələri ilə birgə istifadə edilməməlidir.

Ehtiyat tədbirləri tələb edən qarşılıqlı təsirlər

OATP1B1 və OATP1B3 substratları, məs. statinlər

In vitro məlumatlar sakubitril/valsartanın OATP1B1 və OATP1B3 daşıyıcılarını inhibə etdiyini göstərir. Buna görə də Sakubitril + Valsartan tabletləri statinlər kimi OATP1B1 və OATP1B3 substratlarının sistemli təsirini artırma bilər. Sakubitril/valsartanın birgə istifadəsi atorvastatinin və onun metabolitlərinin C_{max} -ını 2 dəfəyə qədər və AUC-ni 1,3 dəfəyə qədər artırmışdır.

Sakubitril/valsartan statinlərlə eyni vaxtda istifadə edildikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır. Simvastatin və Sakubitril + Valsartan tabletlərinin birgə istifadəsi zamanı klinik cəhətdən əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir müşahidə edilməmişdir.

Sildenafil də daxil olmaqla FDE5 inhibitorları

Arterial hipertenziyası olan xəstələrdə tarazlıq vəziyyətində sildenafilin birdəfəlik dozasının sakubitril/valsartanla birlikdə istifadəsi təklildə sakubitril/valsartan qəbulu ilə müqayisədə qan təzyiqinin əhəmiyyətli dərəcədə azalması ilə əlaqələndirilmişdir. Buna görə də, sakubitril/valsartan ilə müalicə olunan xəstələrdə sildenafil və ya başqa bir FDE5 inhibitoru təyin edərkən ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Kalium

Kalium tutucu diuretiklərin (triamteren, amilorid), mineralokortikoid antaqonistlərinin (məsələn, spironolakton, eplerenon), kalium preparatlarının, tərkibində kalium olan duz əvəzedicilərinin və ya digər dərmanların (məsələn, heparin kimi) eyni vaxtda istifadəsi plazmada kalium və kreatinin artmasına səbəb ola bilər. Sakubitril/valsartan bu dərmanlarla eyni vaxtda istifadə edilərsə, plazmada kaliumun monitorinqi tövsiyə olunur.

Selektiv siklooksigenaza-2 (SOG-2) inhibitorları da daxil olmaqla qeyri-steroid iltihab əleyhinə preparatlar (QSİÖP-lər)

Yaşlı xəstələrdə, maye itkisi olan xəstələrdə (diuretiklərlə müalicə alanlar da daxil olmaqla) və ya böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə sakubitril/valsartan və QSİÖP-lərin eyni vaxtda istifadəsi böyrək funksiyasının pisləşməsi riskinin artmasına səbəb ola bilər. Buna görə də, eyni vaxtda QSİÖP istifadə edən, sakubitril/valsartan qəbul edən xəstələrdə müalicəyə başladıqda və ya dəyişdirilərkən böyrək funksiyasının monitorinqi tövsiyə olunur.

Litium

Litiumun AÇF inhibitorları və ya sakubitril/valsartan da daxil olmaqla angiotenzin II reseptor antaqonistləri ilə eyni vaxtda istifadəsi zamanı plazmada litium konsentrasiyasında geri dönmə artımları və toksiklik bildirilmişdir. Buna görə də, bu birləşmə tövsiyə edilmir. Bu kombinasiya ilə müalicəyə zərurət olarsa, plazmada litium səviyyəsinin diqqətlə monitorinqi tövsiyə olunur. Əlavə diuretik də istifadə olunarsa, litiumun toksiklik riski daha da arta bilər.

Furosemid

Sakubitril/valsartan və furosemidin eyni vaxtda istifadəsi sakubitril/valsartan farmakokinetikasına təsir göstərməmişdir, lakin furosemidin C_{max} və AUC-ni müvafiq olaraq 50% və 28% azaltmışdır. Sidik həcmində müvafiq dəyişiklik olmasa da, eyni vaxtda qəbul edildikdən sonra 4 saat və 24 saat ərzində natriumun sidiklə xaric olması azalmışdır. Sakubitril/valsartan ilə müalicə olunan xəstələrdə PARADIGM-HF tədqiqatının sonuna qədər furosemidin orta gündəlik dozası başlanğıcdan dəyişməmişdir.

Nitratlar, məs. nitroqliserin

Sakubitril/valsartan və venadaxili yeridilmiş nitroqliserin arasında qan təzyiqinin azalması ilə bağlı dərman-dərman qarşılıqlı təsiri müşahidə edilməmişdir. Nitroqliserin və sakubitril/valsartanın birgə istifadəsi ayrılıqda nitroqliserinin istifadəsi ilə müqayisədə ürək döyüntüsünün dəqiqədə 5 vuruş fərqi ilə əlaqələndirilmişdir. Sakubitril/valsartan dilaltı, oral və ya transdermal nitratlarla birgə istifadə edildikdə ürək ritminə oxşar təsir baş verə bilər. Ümumiyyətlə, dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

OATP və MRP2 daşıyıcıları

Sakubitril (LBQ657) və valsartanın aktiv metaboliti OATP1B1, OATP1B3, OAT1 və OAT3 substratlarıdır; valsartan həm də MRP2 substratıdır. Buna görə də, sakubitril/valsartanın OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (məsələn, rifampisin, siklosporin), OAT1 (məsələn, tenofovir, sidofovir) və ya MRP2 (məsələn, ritonavir) inhibitorları ilə birgə istifadəsi valsartan və ya LBr-nin sistemli təsirini artırma bilər. Bu cür dərmanlarla eyni vaxtda müalicəyə başladıqda və ya bitirərkən müvafiq ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Metformin

Sakubitril/valsartanın metforminlə birgə istifadəsi metforminin həm C_{max} , həm də AUC-ni 23% azaldır. Bu məlumatların klinik əhəmiyyəti məlum deyil. Buna görə, metformin qəbul edən xəstələrdə sakubitril/valsartan ilə müalicəyə başladıqda xəstənin klinik vəziyyəti qiymətləndirilməlidir.

Əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir yoxdur:

Sakubitril/valsartan diqoksin, varfarin, hidroxlorotiazid, amlodipin, omeprazol, karvedilol və ya levonorgestrel/etinil estradiolun kombinasiyası ilə birgə istifadə edildikdə klinik cəhətdən əhəmiyyətli dərman-dərman qarşılıqlı təsiri müşahidə edilməmişdir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik

Hamiləliyin birinci trimestrində sakubitril/valsartan istifadəsi tövsiyə edilmir və hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrlərində əks göstərişdir.

Valsartan

Hamiləliyin birinci trimestrində AÇF inhibitorlarına məruz qaldıqdan sonra teratogenlik riski ilə bağlı epidemioloji sübutlar qəti deyil, lakin riskdə kiçik bir artım istisna edilə bilməz. ARB ilə bağlı riskə dair nəzarət edilən epidemioloji məlumat olmasa da, bu sinif dərman vasitələri üçün oxşar risklər mövcud ola bilər. Davamlı ARB müalicəsi zəruri hesab edilmədikdə, hamiləlik planlaşdıran xəstələr hamiləlikdə istifadəsi üçün müəyyən edilmiş təhlükəsizlik profilinə malik alternativ antihipertenziv dərmanlarla müalicə almalıdırlar. Hamiləlik diaqnozu qoyulduqda ARB ilə müalicə dərhal dayandırılmalı və lazım olduqda alternativ müalicəyə başlanmalıdır. İkinci və üçüncü trimestrlərdə ARB-la müalicənin ekspozisiyanın insanlarda fetotoksiklik (böyrək funksiyasının azalması, oliqohidroamnioz, kəllə sümükləşməsinin ləngiməsi) və neonatal toksiklik (böyrək çatışmazlığı, hipotenziya, hiperkaliemiya) yaratdığı məlumdur.

ARB-lərə məruz qalma hamiləliyin ikinci trimestrindən baş verərsə, böyrək funksiyasının və kəllə sümüyünün ultrasəs müayinəsi tövsiyə olunur. Anaları ARB qəbul edən körpələr hipotenziya üçün yaxından müşahidə edilməlidir.

Sakubitril

Hamilə qadınlarda sakubitrilin istifadəsi ilə bağlı məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda reproduktiv toksiklik müşahidə edilmişdir.

Sakubitril/valsartan

Hamilə qadınlarda sakubitril/valsartan istifadəsi ilə bağlı məlumat yoxdur. Sakubitril/valsartan ilə heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda reproduktiv toksiklik müşahidə edilmişdir.

Laktasiya

Sakubitril/valsartanın ana südü ilə xaric olub-olmadığı məlum deyil. Valsartan + Sakubitril tabletlərinin komponentləri, sakubitril və valsartan laktasiya dövründə siçovullarda süd ilə xaric olunmuşdur. Ana südü ilə qidalanan yenidoğulmuşlarda/körpələrdə əlavə təsirlərin potensial riski səbəbindən ana südü ilə qidalanma zamanı tövsiyə edilmir. Sakubitril/valsartanın ana üçün əhəmiyyətini nəzərə alaraq, ana südü ilə qidalandırmaqdan çəkinmək və ya Sakubitril + Valsartan tabletləri ilə müalicəni dayandırmaq barədə qərar verilməlidir.

Fertillik

Sakubitril/valsartanın insanlarda fertilliyə təsiri barədə mövcud məlumat yoxdur. Onunla erkək və dişi siçovullarda aparılan tədqiqatlarda heç bir fertilliyin pozulması göstərilməmişdir.

Nəqliyyat vasitəsinə və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Sakubitril/valsartan nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə cüzi təsir göstərir. Nəqliyyat vasitələrini və ya digər mexanizmləri idarə edərkən, bəzən başgicəllənmə və ya yorğunluğun baş verə biləcəyini nəzərə almaq lazımdır.

İstifadə qaydası və dozası

Dozalanması

Ümumi

Sakubitril və Valsartan tabletləri angiotenzin çevirici fermentin (AÇF) inhibitoru və ya angiotenzin II reseptor blokatoru (ARB) ilə eyni vaxtda qəbul edilməməlidir. AÇF inhibitoru ilə eyni vaxtda istifadə edildikdə angioödem potensial riskinə görə, AÇF inhibitoru ilə müalicə dayandırıldıqdan sonra ən azı 36 saat ərzində müalicəyə başlamaq olmaz.

Sakubitril və Valsartan tabletlərinin tərkibində olan valsartan, satışda olan digər tablet formalarında olan valsartandan biotransformasiyası daha çoxdur.

Bir doza buraxıldıqda, xəstə növbəti dozanı təyin olunmuş vaxtda qəbul etməlidir.

Böyükərdə ürək çatışmazlığı

Sakubitril və Valsartan tabletlərinin tövsiyə olunan başlanğıc dozası, aşağıda təsvir edilən hallar istisna olmaqla, gündə iki dəfə 49 mq/51 mq bir tabletdir. Doza 2-4 həftədən sonra xəstənin dözümlülüyünə uyğun olaraq gündə iki dəfə 97 mq/103 mq bir tabletin hədəf dozasına qədər iki dəfə artırılmalıdır.

Xəstələrdə dözümlülük problemləri (sistolik qan təzyiqi [SQT] ≤ 95 mmHg, simptomatik hipotenziya, hiperkaliemiya, böyrək funksiyasının pozulması) ilə qarşılaşdıqda, eyni vaxtda istifadə edilən dərmanların tənzimlənməsi, müvəqqəti azaldılması və ya Sakubitril və Valsartan tabletlərinin dayandırılması tövsiyə olunur.

PARADIGM-HF tədqiqatında Sakubitril və Valsartan tabletləri AÇF inhibitoru və ya ARB əvəzinə digər ürək çatışmazlığı müalicələri ilə birlikdə istifadə edilmişdir. Hazırda AÇF inhibitoru və ya ARB ilə müalicə almayan və ya bu dərman vasitələrinin aşağı dozaları ilə müalicə alan xəstələrdə təcrübə məhduddur, buna görə də bu xəstələrdə gündə iki dəfə 24 mq/26 mq başlanğıc doza və dozanın azaldılması (hər 3-4 həftədən bir ikiqat artır) tövsiyə olunur.

Plazmada kalium səviyyəsi $>5,4$ mmol/l olan və ya SQT <100 mmHg olan xəstələrdə müalicəyə başlamaq olmaz. SQT ≥ 100 ilə 110 mmHg arasında olan xəstələr üçün gündə iki dəfə 24 mq/26 mq başlanğıc doza nəzərə alınmalıdır.

Uşaqlarda ürək çatışmazlığı

Cədvəl 1-də uşaq xəstələr üçün tövsiyə olunan doza göstərilmişdir. Tövsiyə olunan doza gündə iki dəfə daxilə qəbul edilməlidir. Doza hər 2-4 həftədən bir xəstənin qəbul edə bildiyi məqsədəuyğun dozaya qədər artırılmalıdır.

Sakubitril və Valsartan tabletləri, çəkisi 40 kq-dan az olan uşaqlar üçün uyğun deyil. Bu xəstələr üçün Sakubitril və Valsartan üçün qranul formalar mövcuddur.

Cədvəl 1. Tövsiyə olunan doza

<i>Xəstənin çəkisi</i>	<i>Gündə iki dəfə</i>			
	<i>Başlanğıc dozanın yarısı *</i>	<i>Başlanğıc doza</i>	<i>Aralıq doza</i>	<i>Hədəf doza</i>
Çəkisi 40 kq-dan az olan uşaq xəstələrdə	0.8 mq/kq [#]	1.6 mq/kq [#]	2.3 mq/kq [#]	3.1 mq/kq [#]
Çəkisi 40-50 kq olan uşaq xəstələrdə	0.8 mq/kq [#]	24 mq/26 mq	49 mq/51 mq	72 mq/78 mq
Çəkisi 50 kq-dan çox olan uşaq xəstələrdə	24 mq/26 mq	49 mq/51 mq	72 mq/78 mq	97 mq/103 mq

*AÇF inhibitoru və ya ARB ilə müalicə almayan və ya bu dərmanların aşağı dozalarını qəbul edən xəstələrdə, böyrək funksiyası pozulmuş xəstələrdə (qlomerulyar filtrasiya sürəti təxminən [eQFS] <60 ml/dəq/1,73 m²) və orta dərəcədə xüsusi qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə başlanğıc dozanın yarısı tövsiyə olunur.

[#]0,8 mq/kq, 1,6 mq/kq, 2,3 mq/kq və 3,1 mq/kq sakubitril və valsartan birləşməsinə aiddir və qranul forması verilməlidir.

Hazırda AÇF inhibitoru və ya ARB ilə müalicə almayan və ya bu dərmanların aşağı dozalarını qəbul edən xəstələrə başlanğıc dozanın yarısı tövsiyə olunur. Çəkisi 40 -50 kq olan uşaq xəstələr üçün gündə iki dəfə (qranullar şəklində) 0,8 mq/kq başlanğıc doza tövsiyə olunur. Başlandıqdan sonra doza Cədvəl 1-də tövsiyə olunduğu kimi dozanın tənzimlənməsindən sonra standart başlanğıc dozaya qədər artırılmalı və hər 3-4 həftədən bir tənzimlənməlidir. Məsələn, əvvəllər AÇF inhibitoru ilə müalicə almamış, çəkisi 25 kq olan uşaq xəstələrdə müalicəyə, qranullarla gündə iki dəfə 20 mq (25 kq $\times$ 0,8 mq/kq) olmaqla uyğun gələn standart başlanğıc dozanın yarısı ilə başlamalıdır. Tam kapsulların ən yaxın sayına yuvarlaqlaşdırıldıqdan sonra bu, gündə iki dəfə 6 mq/6 mq sakubitril/valsartan olan 2 kapsula uyğun gəlir.

Plazmada kalium səviyyəsi $>5,3$ mmol/l olan və ya xəstənin yaşına görə SQT 5 % olan xəstələrdə müalicəyə başlamaq olmaz. Əgər xəstələrdə dözümlülük problemi yaranarsa (xəstənin yaşına görə SQT <5 %, simptomatik hipotenziya, hiperkaliemiya, böyrək funksiyasının pozulması), eyni vaxtda istifadə edilən dərmanların dozasının tənzimlənməsi, müvəqqəti azaldılması və ya Sakuvan ilə müalicənin dayandırılması tövsiyə olunur.

Xüsusi xəstə qrupları

Yaşlılarda

Doza yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyasına uyğun olmalıdır.

Böyrək çatışmazlığı

Yüngül (Qlomerulyar filtrasiya sürəti təxminən [eQFS] 60-90 ml/dəq/1,73 m²) böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS 30-60 ml/dəq/1,73 m²) başlanğıc dozanın yarısı nəzərə alınmalıdır, çünki ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS < 30 ml/dəq/1,73 m²) klinik təcrübə çox məhduddur. Sakubitril və Valsartan tabletləri ehtiyatla istifadə edilməlidir və başlanğıc dozanın yarısı tövsiyə olunur. Çəkisi 40 kq-dan 50 kq-a qədər olan uşaq xəstələrdə gündə iki dəfə (qranul şəklində) 0,8 mq/kq başlanğıc doza tövsiyə olunur. Başlandıqdan sonra hər 2-4 həftədən bir tövsiyə olunan dozadan sonra doza artırılmalıdır.

Böyrək çatışmazlığının son mərhələsi olan xəstələrdə təcrübə yoxdur və Sakuvanın istifadəsi tövsiyə edilmir.

Qaraciyər çatışmazlığı

Yüngül qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu təsnifatına görə A sinfi) olan xəstələrə Sakubitril və Valsartan tabletlərini təyin edərkən dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu təsnifatına görə B sinfi) və ya aspartat transaminaza (AST)/alanin transaminaza (ALT) göstəriciləri normanın yuxarı həddindən iki dəfə çox olan xəstələrdə klinik təcrübə məhduddur. Sakubitril və Valsartan tabletləri bu xəstələrdə ehtiyatla istifadə edilməlidir və başlanğıc doza tövsiyə olunur. Çəkisi 40 kq-dan 50 kq-a qədər olan uşaq xəstələrinə gündə iki dəfə (qranul şəklində) 0,8 mq/kq başlanğıc doza tövsiyə olunur. Başlandıqdan sonra hər 2-4 həftədən bir tövsiyə olunan dozanın istifadəsindən sonra doza artırılmalıdır.

Sakubitril və Valsartan tabletləri ağır qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyər sirrozu və ya xolestaz (Çayld-Pyu təsnifatına görə C sinfi) olan xəstələrdə əks göstərişdir.

Uşaqlarda

Sakubitril və Valsartan tabletlərinin 1 yaşa qədər uşaqlarda təhlükəsizliyi və effektivliyi müəyyən edilməmişdir. Hazırda mövcud məlumatlar müvafiq bölmədə təsvir edilmişdir, lakin dozanın təyin edilməsi ilə bağlı heç bir tövsiyə göstərilməmişdir.

İstifadə qaydası

Daxilə qəbul edilir.

Sakubitril və Valsartan tabletləri yeməklə və ya yeməksiz qəbul edilə bilər. Tabletlər bir stəkan su ilə udulmalıdır. Tabletləri parçalamaq və ya əzmək olmaz.

Əlavə təsirləri

Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi

Sakubitril/valsartan ilə müalicə zamanı ən çox bildirilən əlavə təsirlər hipotenziya (17,6%), hiperkaliemiya (11,6%) və böyrək çatışmazlığı (10,1%) olmuşdur.

Sakubitril/valsartan (0,5%) istifadə edən xəstələrdə angioödem bildirilmişdir (seçilmiş əlavə təsirlərin təsvirinə baxın).

Əlavə təsirlərin cədvəlli siyahısı

Əlavə təsirlərin tezliyi aşağıdakı parametrlərlə təyin edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); nadir hallarda ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$); çox nadir hallarda ($< 1/10000$); məlum deyil (əldə olan məlumatlara görə tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

Cədvəl 2. Əlavə təsirlərin cədvəlli siyahısı

Orqanlar sistemi sinfi	Əlavə təsirlər	Tezlik
<i>Qan və limfa sisteminin pozğunluqları</i>	Anemiya	Tez-tez
<i>İmmun sisteminin pozğunluqları</i>	Hiperhəssaslıq	Bəzən
<i>Metabolizm və qidalanma pozğunluqları</i>	Hiperkaliemiya*	Çox tez-tez
	Hipokaliemiya	Tez-tez
	Hipoqlikemiya	Tez-tez
	Başağıqəllənmə	Tez-tez

<i>Sinir sisteminin pozğunluqları</i>	Başağrı	Tez-tez
	Bayılma	Tez-tez
	Postural başgicəllənmə	Bəzən
<i>Eşitmə və labirint pozğunluqları</i>	Vertiqo	Tez-tez
<i>Vaskulyar pozğunluqlar</i>	Hipotenziya*	Çox tez-tez
	Ortostatik hipotenziya	Tez-tez
<i>Tənəffüs, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarının pozğunluqları</i>	Öskürək	Tez-tez
<i>Mədə-bağırsaq sisteminin pozğunluqları</i>	İshal	Tez-tez
	Ürəkbulanma	Tez-tez
	Qastrit	Tez-tez
<i>Dəri və dərialtı toxuma pozğunluqları</i>	Qasıntı	Bəzən
	Səpgi	Bəzən
	Angioödem*	Bəzən
<i>Böyrək və sidik yollarının pozğunluqları</i>	Böyrək çatışmazlığı*	Çox tez-tez

*"Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri" bölməsinə baxın.

**Eşitmə və vizual hallüsinasiyalar daxil olmaqla

Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

Angioödem

Sakubitril/valsartan istifadə edən xəstələrdə angioödem bildirilmişdir. PARADIGM-HF-də angioödem sakubitril/valsartan istifadə edən xəstələrin 0,5%-də, enalapril ilə müalicə olunan xəstələrin isə 0,2%-də müşahidə edilmişdir. Sakubitril/valsartan (2,4%) və enalapril (0,5%) qəbul edən qaradərili xəstələrdə angioödem daha yüksək tezliyi müşahidə edilmişdir.

Hiperkaliemiya və plazmada kalium

PARADIGM-HF-də hiperkaliemiya və plazmada kaliumun konsentrasiyası >5,4 mmol/l sakubitril/valsartan istifadə edən xəstələrin müvafiq olaraq 11,6% və 19,7% və enalapril istifadə edən xəstələrin 14,0% və 21,1%-ində bildirilmişdir.

Qan təzyiqi

PARADIGM-HF-də sakubitril/valsartan istifadə edən xəstələrin 17,6%-də və 4,76%-də enalapril istifadə edən xəstələrin müvafiq olaraq 11,9%-i və 2,67%-i ilə müqayisədə hipotenziya və klinik əhəmiyyət kəsb edən aşağı sistolik qan təzyiqi (<90 mmHg və başlanğıcdan >20 mmHg azalma) bildirilmişdir.

Böyrək çatışmazlığı

PARADIGM-HF-də böyrək çatışmazlığı sakubitril/valsartan istifadə edən xəstələrin 10,1%-də və enalapril istifadə edən xəstələrin 11,5%-ində bildirilmişdir.

Şübhəli əlavə təsirlərin bildirilməsi

Dərman vasitəsinin marketinqinə icazə verildikdən sonra şübhəli əlavə təsirlər barədə məlumat vermək vacibdir. Bu, dərman vasitəsinin fayda-risk nisbətinin davamlı monitorinqinə imkan verir. Səhiyyə mütəxəssislərindən hər hansı şübhəli əlavə təsirlər barədə Milli Farmakonəzarət sistemində məlumat vermələri xahiş olunur.

Doza həddinin aşılması

İnsanlarda doza həddinin aşılması ilə bağlı məlumat məhduddur. Sağlam könüllülərdə 583 mq sakubitril/617 mq valsartanın birdəfəlik dozası və 437 mq sakubitril/463 mq valsartanın çoxsaylı dozaları (14 gün) öyrənilmiş və yaxşı qəbul edilmişdir.

Hipotenziya, sakubitril/valsartanın hipotenziv təsiri ilə əlaqədar həddindən artıq dozanın ən çox ehtimal olunan simptomudur. Simptomatik müalicə aparılmalıdır.

Dərman vasitəsinin zülallarla yüksək dərəcədə birləşdiyinə görə hemodializ yolu ilə xaric edilməsi ehtimalı azdır.

Buraxılış forması

10 tablet blisterdə. 3 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən aşağı temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Hetero Labs Limited, India.

Unit – III, 22 - 110, I.D.A, Jeedimetla (Village), Quthbullapur (Mandal), Medchal - Malkajgiri
District -500055, Telangana State, India.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

Hetero Labs Limited, India.

Unit – III, 22 - 110, I.D.A, Jeedimetla (Village), Quthbullapur (Mandal), Medchal - Malkajgiri
District -500055, Telangana State, India.

Tel.: +91-40-23704923/24/25.

Faks: +91-40-23704926.