

LCZ696 nedir?

Dr.Pınar Kızıllırmak

LCZ696 (sakubitril-valsartan) ilk “anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü”dür. Bu nedenle, farmakolojik özelliklerine vurgu yapacak şekilde “ARNİ” sınıfı ismiyle tanımlanmaktadır. LCZ696 molekülü, kalp yetersizliği fizyopatolojisinde rol oynadığı bilinen iki sistem olan renin-anjiyotensin-aldosteron ve natriüretik peptid sistemlerini ikisinin üzerine birden etki gösterir. Valsartan, anjiyotensin reseptörünü (AT1) bloke ederek, anjiyotensin 2'nin AT1 reseptörüne bağlanarak, olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engellerken, sakubitril de neprilizin enziminin inhibisyonunu yaparak, natriüretik peptitlerin yıkılmasını önler.

LCZ696 dual etkili bir kristal komplekstir. Neprilizin inhibitörü sakubitril ve anjiyotensin reseptör blokleri valsartanın aniyonik formlarının, sodyum katyonları ve su molekülleriyle birleştirilmesi sayesinde meydana gelir. Oral alım sonrasında, LCZ696 molekülü sakubitril ve valsartana dissosiyeler. Tek doz farmakokinetik çalışmada, LCZ696 alımı sonrası, valsartan ve sakubitrilin (ön ilaç olan AHU377, aktif form olan LBQ657'e dönüşür) hızla absorbe edildiği ve maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) düzeyine, ilacın alımından sakubitril için; 0,5-1,1 saat valsartan için; 1.7-2.2 saat sonrasında ulaştığı gösterilmiştir. LCZ696, idrar ve feçes ile atılmaktadır.

LCZ696, klasik anlamda bir kombinasyon değildir. Yeni kimyasal madde (New chemical Entity) olarak da tanımlanmaktadır. Kompleksin içinde yer alan valsartanın farklı formda (serbest asit yerine aniyonik form) olmasından dolayı biyoyararlanımı, aynı miktardaki valsartan tabletten %40 ila %60 oranında fazladır. Bu nedenle de, LCZ696 tabletlerinde yer alan 26mg, 51mg ve 103mg valsartan; klasik formda 40mg, 80mg ve 160mg valsartana karşılık gelmektedir. LCZ696'nın ACE-i (anjiyotensin reseptör blokleri) ile birlikte kullanımı kontrendikedir. ACE-i kullanan hastalarda, 36 saatlik bir ara vermenin ifade edildiği yıkanma periyodu (wash-out) sonrası günde 2 doz 100 mg (sakubitril/valsartan: 49/51mg) başlanması, 2 – 4 hafta sonra, hasta tolere edebiliyorsa hedef doz olan, günde 2 doz 200mg'a (sakubitril/valsartan:97/103mg) titre edilmesi önerilir. Hasta daha önceden ACE-i ya da ARB kullanmıyor ise, önerilen başlangıç dozu günde 2 doz 50mg'dır. LCZ696, 2015 yılı Temmuz ayında Amerika Birleşik Devletleri'nde (FDA), Eylül ayında Avrupa Birliği Ülkelerinde ve Ekim ayında da Kanada'da onaylanmıştır. İngiltere ve Fransa'da ilk defa onkoloji dışı bir ürün için erken erişim (ruhsat öncesi) olanağı sağlanmıştır.

Türkiye'de LCZ696'nın ruhsat başvurusu yapılmış olup, süreç devam etmektedir.