SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tablete
Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tablete
Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tablete

INN: sakubitril, valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 24,3 mg sakubitrila (u obliku sakubitril-natrijuma) i 25,7 mg valsartana (u obliku valsartan-dinatrijuma).

Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 48,6 mg sakubitrila (u obliku sakubitril-natrijuma) i 51,4 mg valsartana (u obliku valsartan-dinatrijuma).

Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 97,2 mg sakubitrila (u obliku sakubitril-natrijuma) i 102,8 mg valsartana (u obliku valsartan-dinatrijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tablete
Bela, bikonveksna, ovalna film tableta sa utisnutom oznakom „S7V" sa jedne strane i „L1" sa druge strane, približnih dimenzija 13,1 mm x 5,3 mm.

Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tablete
Ružičasta, bikonveksna, ovalna film tableta sa utisnutom oznakom „S7V" sa jedne strane i „M2" sa druge strane, približnih dimenzija 12,1 mm x 5,3 mm.

Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tablete
Ružičasta, bikonveksna, ovalna film tableta sa utisnutom oznakom „S7V" sa jedne strane i „H3" sa druge strane, približnih dimenzija 15,6 mm x 6,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Odrasli pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Lek Sakubitril/Valsartan HF je indikovan za terapiju simptomatske hronične insuficijencije srca sa smanjenom ejekcionom frakcijom kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza leka Sakubitril/Valsartan HF je jedna tableta od 49 mg/51 mg dva puta dnevno, osim u dole opisanim slučajevima. Dozu treba udvostručiti u drugoj do četvrtoj nedelji do ciljne doze od jedne tablete od 97 mg/103 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od toga kako je pacijent podnosi (videti odeljak 5.1).

Ukoliko pacijenti imaju probleme sa podnošenjem (sistolni krvni pritisak (SKP) ≤95 mmHg, simptomatsku hipotenziju, hiperkalemiju, disfunkciju bubrega), preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno uzimaju, privremeno postepeno smanjenje doze ili prekid primene leka Sakubitril/Valsartan HF (videti odeljak 4.4).

U PARADIGM-HF ispitivanju, kombinacija sakubitril/valsartan je primenjena zajedno sa drugim terapijama za lečenje insuficijencije srca, umesto ACE inhibitora ili drugog blokatora receptora angiotenzina II (ARB) (videti odeljak 5.1). Postoji ograničeno iskustvo sa pacijentima koji trenutno ne uzimaju ACE inhibitor ili ARB ili koji uzimaju male doze tih lekova, pa se preporučuje početna doza od 24 mg/26 mg dva puta dnevno i postepena titracija doze (udvostručavanje svake 3-4 nedelje) kod tih pacijenata (videti „Titration“ u odeljku 5.1).

Lečenje ne sme da se započne kod pacijenata sa koncentracijom kalijuma u serumu >5,4 mmol/L ili sa sistolnim krvnim pritiskom <100 mmHg (videti odeljak 4.4). Početna doza od 24 mg/26 mg dva puta dnevno treba da se razmotri kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom ≥ 100 do 110 mmHg.

Opšte napomene
Sakubitril/valsartan se ne sme uzimati istovremeno sa inhibitorom angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB). Zbog potencijalnog rizika od pojave angioedema kada se primenjuje istovremeno sa ACE inhibitorom, terapija ovim lekom ne sme da se započne najmanje 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 4.5).

Valsartan koji se nalazi u leku Sakubitril/Valsartan HF više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (videti odeljak 5.2).

Ukoliko pacijent propusti da uzme dozu leka Sakubitril/Valsartan HF, sledeću dozu treba da uzme prema utvrđenom rasporedu doziranja.

Posebne populacije
Starija populacija
Doza leka Sakubitril/Valsartan HF treba da bude u skladu sa bubrežnom funkcijom starijeg pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (procenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate* [eGFR] 60-90 mL/min/1,73m^2).

Polovinu početne doze treba razmotriti kod pacijenata sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (eGFR 30-60 mL/min/1,73 m^2). Budući da postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (eGFR <30 mL/min/1,73m^2) (videti odeljak 5.1), lek Sakubitril/Valsartan HF treba uzimati uz oprez i preporučuje se započinjanje terapije polovinom početne doze.
Ne postoji iskustvo kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti bubrega, i kod tih pacijenata ne preporučuje se primena leka Sakubitril/Valsartan HF.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Sakubitril/Valsartan HF primenjuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (stepen A prema *Child-Pugh* klasifikaciji).

Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen B) ili sa vrednostima aspartat-aminotransferaze (AST)/alanin-aminotransferaze (ALT) vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Lek Sakubitril/Valsartan HF treba primenjivati sa oprezom kod tih pacijenata i preporučuje se polovina početne doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Sakubitril/Valsartan HF je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (*Child-Pugh* stepen C) (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene leka Sakubitril/Valsartan HF kod dece i adolescenata uzrasta ispod 18 godina nisu utvrđene. Nema podataka o primeni ovog leka kod dece.

Način primene

Oralna upotreba.
Lek Sakubitril/Valsartan HF se može primenjivati uz obrok ili bez njega (videti odeljak 5.2). Tablete se moraju progutati uz čašu vode. Ne preporučuje se lomljenje ili drobljenje tablete.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Istovremena primena sa ACE inhibitorima (videti odeljke 4.4 i 4.5). Lek Sakubitril/Valsartan HF se ne sme primenjivati do 36 sati nakon prekida terapije ACE inhibitorom.
- Angioedem u anamnestičkim podacima povezanim sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB-om) (videti odeljak 4.4).
- Nasledni ili idiopatski angioedem (videti odeljak 4.4).
- Istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza (videti odeljak 4.2).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

- Kombinacija sakubitril/valsartan sa ACE inhibitorom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija kombinacijom aktivnih supstanci sakubitril/valsartan ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja zadnje doze terapije ACE inhibitorom. Ukoliko se prekine lečenje sakubitril/valsartanom, terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.5).
- Kombinacija sakubitril/valsartan sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Kombinacija sakubitril/valsartan sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.3 i 4.5).
- Lek Sakubitril/Valsartan HF sadrži valsartan i zato ne sme da se uzima u kombinaciji sa drugim lekom koji sadrži blokatore receptora angiotenzina II (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Hipotenzija

Lečenje ne sme da se započne dok sistolni krvni pritisak nije ≥100 mmHg. Pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom <100 mmHg nisu bili ispitivani (videti odeljak 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabeleženi su kod pacijenata na terapiji kombinacijom sakubitril/valsartan tokom kliničkih ispitivanja (videti odeljak 4.8), posebno kod pacijenata starosti ≥65 godina, pacijenata sa oboljenjem bubrega i pacijentima sa niskim sistolnim krvnim pritiskom (<112 mmHg). Kada se započinje terapija ili tokom titracije doze sakubitril/valsartan, potrebno je rutinski pratiti krvni pritisak. Ukoliko dođe do hipotenzije, preporučuje se privremeno postepeno smanjenje doze ili prekid primene sakubitril/valsartana (videti odeljak 4.2). Trebalo bi razmotriti prilagođavanje doze diuretika, istovremeno primenjivanih antihipertenziva i lečenje drugih uzroka hipotenzije (npr: hipovolemije). Veća je verovatnoća da će se simptomatska hipotenzija pojaviti kod pacijenata sa smanjenim ukupnim volumenom, npr: zbog lečenja diureticima, ograničenog unosa soli, dijareje ili povraćanja. Potrebno je korigovati unos natrijuma i/ili smanjenje ukupnog volumena pre započinjanja terapije sakubitril/valsartanom, međutim, takve korektivne mere potrebno je pažljivo proceniti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećena funkcija bubrega

Kod procene pacijenata sa insuficijencijom srca uvek treba uključiti procenu funkcije bubrega. Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega izloženi su većem riziku od razvoja hipotenzije (videti odeljak 4.2). Postoji veoma ograničeno iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni eGFR <30 mL/min/1,73m^2) i ti pacijenti mogu da budu izloženi najvećem riziku od hipotenzije (videti odeljak 4.2). Ne postoji iskustvo sa pacijentima koji imaju završni stadijum bolesti bubrega i kod njih se ne preporučuje primena leka Sakubitril/Valsartan HF.

Pogoršanje funkcije bubrega

Primena kombinacije sakubitril/valsartan može biti povezana sa smanjenom funkcijom bubrega. Ovaj rizik može dodatno da se poveća zbog dehidracije ili istovremene primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5). Postepeno smanjivanje doze treba razmotriti kod pacijenata kod kojih se razvije klinički značajno smanjenje funkcije bubrega.

Hiperkalemija

Lečenje ne treba započeti kod pacijenata sa koncentracijom kalijuma u serumu >5,4 mmol/L. Primena kombinacije sakubitril/valsartan može biti povezana sa povećanim rizikom od hiperkalemije, iako može doći i do hipokalemije (videti odeljak 4.8). Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata koji imaju faktore rizika kao što su oštećenje funkcije bubrega, *diabetes mellitus* ili hipoaldosteronizam ili koji su na dijeti sa visokim sadržajem kalijuma ili koji uzimaju antagoniste mineralokortikoida (videti odeljak 4.2). Ukoliko se kod pacijenata javi klinički značajna hiperkalemija, preporučuje se prilagođavanje doze lekova koji se istovremeno primenjuju ili privremeno postepeno smanjenje doze ili trajni prekid terapije. Ukoliko je koncentracija kalijuma u serumu >5,4 mmol/L, potrebno je razmotriti prekid primene terapije lekom Sakubitril/Valsartan HF.

Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan. Ukoliko se pojavi angioedem, primenu kombinacije sakubitril/valsartan treba odmah prekinuti i obezbediti odgovarajuću terapiju i praćenje dok se znaci i simptomi u potpunosti i trajno ne povuku. Lek se ne sme ponovno primeniti. U slučajevima potvrđenog angioedema kada je pojava otoka ograničena na lice i usne, simptomi angioedema se uglavnom povlače bez terapije, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Ako su uključeni jezik, glotis ili larinks, može doći do opstrukcije disajnih puteva, potrebno je odmah primeniti odgovarajuću terapiju, npr. rastvor adrenalina 1 mg/1 mL (0,3-0,5 mL) i/ili mere neophodne da bi se oslobodio disajni put.

Pacijenti sa anamnestičkim podacima o angioedemu nisu bili ispitivani. S obzirom na to da su oni pod većim rizikom od pojave angioedema, preporučuje se oprezna primena kombinacije sakubitril/valsartan kod tih pacijenata. Primena kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindikovana kod pacijenata sa

anamnestičkim podacima o angioedemu povezanim sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom ili blokatorima receptora angiotenzina II ili s naslednim ili idiopatskim angioedemom (videti odeljak 4.3).

Pacijenti pripadnici crne rase imaju veću osetljivost na razvoj angioedema (videti odeljak 4.8).

Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata lečenih blokatorima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan (videti odeljak 4.8). Kod tih se pacijenata ispoljavao kao abdominalni bol, mučnina, povraćanje i proliv. Simptomi su se povukli nakon obustavljanja primene terapije blokatora receptora angiotenzin II. Ukoliko se dijagnostikuje intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primenu kombinacije sakubitril/valsartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Pacijenti sa stenozom bubrežne arterije
Primena kombinacije sakubitril/valsartan može da poveća koncentraciju uree i kreatinina u krvi kod pacijenata sa obostranom ili jednostranom stenozom bubrežne arterije. Potreban je oprez kod pacijenata sa stenozom bubrežne arterije i preporučuje se praćenje funkcije bubrega.

Pacijenti sa NYHA funkcionalnom klasifikacijom IV stepena
Potreban je oprez kada se započinje terapija kombinacijom sakubitril/valsartan kod pacijenata sa NYHA (engl. *New York Heart Association*) funkcionalnom klasifikacijom stepena IV zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

Natriuretski peptid tipa B (BNP)
BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartanom zato što je supstrat neprilizina (videti odeljak 5.1).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre
Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stepen B) ili sa AST/ALT vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Kod tih pacijenata, izloženost može da se poveća i bezbednost nije potvrđena. Zbog toga se savetuje oprez prilikom njegove primene kod tih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 5.2). Primena kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (*Child-Pugh* stepen C) (videti odeljak 4.3).

Psihijatrijski poremećaji
Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani sa primenom kombinacije sakubitril/valsartan. Ukoliko pacijent primeti pojavu nekog od ovih događaja, trebalo bi razmotriti prestanak terapije kombinacijom sakubitril/valsartan.

Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi 97 mg/103 mg, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje dovode do kontraindikacije

ACE inhibitori
Istovremena primena sakubitril/valsartana sa ACE inhibitorima je kontraindikovana, jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE inhibitora može da poveća rizik od pojave angioedema. Primena kombinacije sakubitril/valsartana ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze terapije ACE inhibitorom. Terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan i lekova koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljak 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartan sa direktnim inhibitorima renina kao što je aliskiren se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Kombinacija sakubitril/valsartan sa aliskirenom je potencijalno povezana sa većom učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Interakcije koje dovode do toga da se ne preporučuje istovremena primena

Lek Sakubitril/Valsartan HF sadrži valsartan, i zbog toga ne može da se primenjuje istovremeno sa drugim lekom koji sadrže blokatore receptora angiotenzin II (ARB) (videti odeljak 4.4).

Interakcije koje zahtevaju mere opreza

Supstrati OATP1B1 i OATP1B3, npr. statini
U *in vitro* studiji podaci ukazuju na to da sakubitril inhibira OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Kombinacija sakubitril/valsartan može zbog toga da poveća sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan je povećala vrednost C_{max} atorvastatina i njegovih metabolita do 2 puta i vrednost PIK-a do 1,3 puta. Zato je potreban oprez kada se sakubitril/valsartan primenjuje zajedno sa statinima. Nije primećena klinički značajna interakcija među lekovima prilikom istovremene primene simvastatina i kombinacije sakubitril/valsartan.

PDE5 inhibitori, uključujući sildenafil
Dodavanje jednokratne doze sildenafila kombinaciji sakubitril/valsartan u ravnotežnom stanju kod pacijenata sa hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa primenom samo kombinacije sakubitril/valsartan. Zbog toga je potreban oprez kada se započinje lečenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartanom.

Kalijum
Istovremena primena diuretika koji štede kalijum (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), suplemenata kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili druge lekove (kao što je heparin) može da dovede do povećanja koncentracije kalijuma u serumu i do povećanja koncentracije kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu ukoliko se istovremeno primenjuje kombinacija sakubitril/valsartan sa tim lekovima (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2)
Kod starijih pacijenata, pacijenata sa smanjenim celokupnim volumenom (uključujući one na terapiji diureticima), ili kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartana i NSAIL može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega kada se započinje ili modifikuje lečenje kod pacijenata koji su na terapiji kombinacijom sakubitril/valsartan i koji istovremeno uzimaju NSAIL (videti odeljak 4.4).

Litijum
Prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnost tokom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima ili antagonistima receptora angiotenzina II (ARB), uključujući kombinaciju sakubitril/valsartan. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje. Ukoliko se dokaže da je neophodna primena kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ukoliko je u terapiju uključen i diuretik, rizik od toksičnosti litijuma može dodatno da se poveća.

Furosemid
Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan i furosemida nije imala efekta na farmakokinetiku primene kombinacije sakubitril/valsartan, ali je smanjila vrednost C_{max} furosemida za 50% i vrednost PIK za 28%. Iako nije bilo značajne promene u volumenu urina, izlučivanje natrijuma putem urina se smanjilo u toku 4 sata i 24 sata nakon istovremene primene. Prosečna dnevna doza furosemida bila je nepromenjena u odnosu na početnu dozu do kraja studije PARADIGM-HF kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan.

Nitrati, npr. nitroglicerin
Nije bilo interakcije između kombinacije sakubitril/valsartan i intravenski primenjenog nitroglicerina u odnosu na smanjenje krvnog pritiska. Istovremena primena nitroglicerina i kombinacije sakubitril/valsartan bila je povezana sa terapijskom razlikom od 5 otkucaja u srčanoj frekvenci u poređenju sa primenom samo nitroglicerina. Sličan efekat na srčanu frekvencu može da se javi kada se kombinacija sakubitril/valsartan istovremeno primenjuje sa sublingvalnim, oralnim ili transdermalnim nitratima. U principu, nije potrebno prilagođavanje doze.

OATP i MRP2 transporteri
Aktivni metaboliti sakubitrila (LBQ657) i valsartana su supstrati OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; valsartan je takođe supstrat MRP2. Zbog toga istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan sa inhibitorima OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (npr: rifampicinom, ciklosporinom), OAT1 (na primer: tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr: ritonavirom) može da poveća sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potreban je oprez kod započinjanja ili završavanja istovremene terapije sa tim lekovima.

Metformin
Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan sa metforminom smanjila je i vrednosti C_{max} i PIK metformina za 23%. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Zbog toga je potrebno oceniti klinički status pacijenata kada se započinje terapija kombinacijom sakubitril/valsartan kod pacijenata koji uzimaju metformin.

Interakcije bez značaja

Nije bila uočena klinički značajna interakcija između lekova kada se kombinacija sakubitril/valsartan primenjivao istovremeno sa digoksinom, varfarinom, hidrohlortiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etinil-estradiol.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primena kombinacije sakubitril/valsartan se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće i kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Valsartan
Nije potvrđen epidemiološki dokaz rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće; međutim, malo povećanje rizika ne može da se isključi. S obzirom na to da nema kontrolisanih epidemioloških podataka o riziku sa primenom blokatora receptora angiotenzin II (ARB-ovima), za ovu grupu lekova mogu da postoje slični rizici. Ukoliko nastavak terapije primenom blokatora receptora angiotenzin II ARB-om nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na terapiju sa alternativnim antihipertenzivima koji imaju potvrđen bezbednosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, lečenje blokatorima receptora angiotenzin II (ARB-om) treba odmah da se prekine, i ako je prikladno, započeti sa alternativnom terapijom. Poznato je da izloženost terapiji blokatorima receptora angiotenzin II (ARB-ovima) tokom drugog i trećeg trimestra kod ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju).

Ako je do izloženosti blokatorima receptora angiotenzin II (ARB-ovima) došlo od drugog trimestra trudnoće pa nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i okoštavanja lobanje. Novorođenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzin II (ARB-ove) treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljak 4.3).

Sakubitril
Ne postoje podaci o primeni sakubitrila kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Sakubitril/valsartan
Ne postoje podaci o primeni sakubitril/valsartana kod trudnica. Studije na životinjama sa primenom kombinacije sakubitril/valsartan su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje
Ograničeni podaci pokazuju da se sakubitril i njegov aktivni metabolit LBQ657 izlučuju u majčino mleko u veoma malim količinama sa procenjenom relativnom dozom za novorođenče od 0,01% za sakubitril i 0,46% za aktivni metabolit LBQ657 kada se primenjuje kod žena koje doje u dozi od 24 mg/26 mg kombinacijom sakubitril/valsartan, dva puta na dan. Prema istim podacima, valsartan je bio ispod granice detekcije. Nema dovoljno podataka o uticaju primene kombinacije sakubitril/valsartan na novorođenčad/odojčad. Zbog potencijalnog rizika od neželjenih reakcija kod dojene novorođenčadi/odojčadi, primena kombinacije sakubitril/valsartan se ne preporučuje dojiljama.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o efektu primene kombinacije sakubitril/valsartan na plodnost kod ljudi. Nije dokazan poremećaj plodnosti u studijama sa lekom na mužjacima i ženkama pacova (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena kombinacije sakubitril/valsartan ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba imati u vidu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom lečenja kombinacijom sakubitril/valsartan bile su hipotenzija (17,6%), hiperkalemija (11,6%) i oštećenje funkcije bubrega (10,1%) (videti odeljak 4.4). Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan (0,5%) (videti opis odabranih neželjenih reakcija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Neželjene reakcije su rangirane prema klasi sistema organa i po učestalosti, prvo najčešća, prema sledećoj konvenciji: veoma česta (≥ 1/10), česta (≥1/100,< 1/10), povremena (≥ 1/1000, < 1/100), retka (≥ 1/10000, <1/1000), veoma retka (< 1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj težini.

Tabela 1. Lista neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	**Neželjene reakcije**	**Kategorija učestalosti**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Česta
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremena
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija*	Veoma česta
	Hipokalemija	Česta

	Hipoglikemija	Česta
	Hiponatremija	Povremena
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Retka
	Poremećaji spavanja	Retka
	Paranoja	Veoma retka
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Česta
	Glavobolja	Česta
	Sinkopa	Česta
	Posturalna vrtoglavica	Povremena
	Mioklonus	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Česta
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija*	Veoma česta
	Ortostatska hipotenzija	Česta
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Česta
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Česta
	Mučnina	Česta
	Gastritis	Česta
	Intestinalni angioedem	Veoma retka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritis	Povremena
	Osip	Povremena
	Angioedem*	Povremena
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Oštećenje funkcije bubrega*	Veoma česta
	Insuficijencija bubrega (insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega)	Česta
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor	Česta
	Astenija	Česta

*Videti opis odabranih neželjenih reakcija.
**Uključujući auditorne i vizuelne halucinacije.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Angioedem
Angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan. U studiji PARADIGM-HF, pojava angioedema je bila prijavljena kod 0,5% pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan u poređenju sa 0,2% pacijenata lečenih enalaprilom. Veća incidenca angioedema bila je uočena kod pacijenata pripadnika populacije crne rase lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan (2,4%) i enalaprilom (0,5%) (videti odeljak 4.4).

Hiperkalemija i koncentracija kalijum u serumu
U studiji PARADIGM-HF, hiperkalemija i koncentracije kalijuma u serumu >5,4 mmol/L bile su prijavljene kod 11,6% i 19,7% pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan, odnosno u 14,0% i 21,1% kod pacijenata lečenih enalaprilom.

Krvni pritisak
U studiji PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajno nizak sistolni krvni pritisak (<90 mmHg i smanjenje od početne vrednosti za >20 mmHg) bili su prijavljeni kod 17,6% odnosno 4,76% pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan, u poređenju sa 11,9% odnosno 2,67% pacijenata lečenih enalaprilom.

Oštećenje funkcije bubrega
U studiji PARADIGM-HF, oštećenje funkcije bubrega je prijavljeno kod 10,1% pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan i kod 11,5% pacijenata lečenih enalaprilom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Jednokratna doza od 583 mg sakubitrila/617 mg valsartana i višestrukih doza od 437 mg sakubitrila/463 mg valsartana (14 dana) bile su praćene kod zdravih ispitanika i pokazale su dobru podnošljivost.

Hipotenzija je najverovatniji simptom predoziranja zbog dejstva kombinacije sakubitril/valsartan na sniženje krvnog pritiska. Potrebno je obezbediti simptomatsko lečenje.

Verovatnije je da se lek neće eliminisati hemodijalizom zbog velikog stepena vezivanja za proteine (videti odeljak 5.2).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji deluju na sistem renin-angiotenzin; antagonisti angiotenzina II, druge kombinacije
ATC šifra: C09DX04

Mehanizam dejstva
Kombinacija sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam dejstva inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina tako što istovremeno inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita proleka sakubitrila i blokiranjem receptora angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi primene kombinacije sakubitril/valsartan kod pacijenata sa insuficijencijom srca pripisuju se povećanju količine peptida koje neprilizin razgrađuje, kao što su natriuretski peptidi (NP), pomoću LBQ657 i simultanoj inhibiciji efekata angiotenzina II od strane valsartana. NP ostvaruju svoje dejstvo aktiviranjem za membranu vezanih receptora sparenih sa guanilil ciklazom, što dovodi do povećane koncentracije drugog glasnika cikličnog guanozin monofosfata (cGMP), što bi moglo da dovede do vazodilatacije, natriureze i diureze, povećanja stepena glomerularne filtracije i protoka krvi kroz bubrege, inhibicije oslobađanja renina i aldosterona, smanjenja simpatičke aktivnosti i antihipertrofičkih i antifibrotičkih efekata.

Valsartan inhibira štetne kardiovaskularne i renalne efekte angiotenzina II tako što selektivno blokira AT1 receptor i takođe inhibira oslobađanje aldosterona zavisno od angiotenzina II. Ovo sprečava održavanje aktivacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema koji bi doveo do vazokonstrikcije, zadržavanja natrijuma i tečnosti putem bubrega, aktivacije ćelijskog rasta i proliferacije kao i posledičnog maladaptivnog kardiovaskularnog remodelovanja.

Farmakodinamsko dejstvo

Farmakodinamsko dejstvo kombinacije sakubitril/valsartan su procenjivani nakon primene jednokratne i višekratnih doza kod zdravih ispitanika i kod pacijenata sa insuficijencijom srca i u skladu su sa simultanom inhibicijom neprilizina i blokadom RAAS-a. U 7-dnevnoj kontrolisanoj studiji sa valsartanom kod pacijenata sa smanjenom ejekcionom frakcijom (HFrEF), primena kombinacije sakubitril/valsartan je dovela do početnog povećanja natriureze, povećanja koncentracije cGMP-a u urinu i smanjenja nivoa u plazmi srednje-regionalnog proatrijalnog natriuretskog peptida (MR-proANP) i N-terminalnog prohormona moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) u poređenju sa valsartanom. U 21-dnevnoj studiji kod pacijenta sa HFrEF-om, kombinacija sakubitril/valsartan je značajno povećala ANP i cGMP u urinu i cGMP u plazmi, a smanjila NT-proBNP, aldosteron i endotelin-1 u plazmi u poređenju sa početnim vrednostima. AT1 receptor je takođe blokiran što je dokazano povećanom aktivnošću renina u plazmi i koncentracijama renina u plazmi. U studiji PARADIGM-HF, kombinacija sakubitril/valsartan je smanjila NT-proBNP u plazmi i povećala BNP u plazmi i cGMP u urinu u poređenju sa enalaprilom. BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata na terapiji kombinacijom sakubitril/valsartan zato što je BNP supstrat neprilizina (videti odeljak 4.4). NT-proBNP nije supstrat neprilizina i zbog toga je prikladniji biomarker.

U temeljnoj kliničkoj studiji QTc intervala kod zdravih muških ispitanika, jednokratne doze kombinacije sakubitril/valsartan od 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana i 583 mg sakubitrila/617 mg valsartana nisu imale uticaj na repolarizaciju srca.

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens β-amiloida (Aβ) iz mozga i cerebrospinalne tečnosti (CSF). Primena kombinacije 194 mg sakubitrila/206 mg valsartana jednom dnevno tokom dve nedelje kod zdravih ispitanika bila je povezana sa povećanjem Aβ1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa placebom; nije bilo promena u koncentracijama Aβ1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat (videti odeljak 5.3).

Klinička efikasnost i bezbednost

Doze od 24 mg/26 mg; 49 mg/51 mg i 97 mg/103 mg se u nekim publikacijama nazivaju 50, 100 ili 200 mg.

PARADFIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna studija faze 3, je bila multinacionalna, randomizovana, dvostruko slepa studija sa 8442 pacijenta u kojoj se upoređivala kombinacija sakubitril/valsartan, sa enalaprilom, gde su oba leka primenjivana kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca, NYHA klase II-IV i smanjenom ejekcionom frakcijom (ejekciona frakcija leve komore [LVEF] ≤40%, kasnije izmenjeno u ≤35%) uz druge terapije za insuficijenciju srca. Primarni parametar je bio kardiovaskularna (KV) smrt ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca. Pacijenti koji su imali sistolni krvni pritisak (SKP) <100 mmHg, teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) i teško oštećenje funkcije jetre bili su isključeni pri skriningu i zbog toga nisu ispitivani prospektivno.

Pre učestvovanja u studiji pacijenti su dobro reagovali na standardnu terapiju koja je uključivala ACE inhibitore/ARB-ove (>99%), beta blokatore (94%), mineralokortikoidne antagoniste (58%) i diuretike (82%). Medijana trajanja praćenja je bila 27 meseci, a pacijenti su se lečili do 4,3 godine.

Od pacijenata je zahtevano da prekinu postojeću terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB-om) i da uđu u uzastopni jednostruki slepi ulazni period tokom koga su primali terapiju enalaprilom dozom 10 mg dva puta na dan, nakon čega je sledilo jednostruko slepo lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan dozom 100 mg dva puta dnevno, povećano na dozu od 200 mg dva puta dnevno (videti odeljak 4.8 za prekide tokom ovog perioda). Zatim su bili randomizovani u dvostruko slepoj studiji tokom koje su primali ili kombinaciju sakubitril/valsartan dozom 200 mg ili enalapril dozom 10 mg dva puta dnevno [kombinacija sakubitril/valsartan (n=4209); enalapril (n=4233)].

Prosečna starost ispitivane populacije bila je 64 godine, a 19% imalo je 75 godina ili više. Kod randomizacije je 70% pacijenata bilo NYHA klase II, 24% je bilo klase III, a 0,7% je bilo klase IV. Srednja LVEF bila je 29% i bilo je 963 (11,4%) pacijenata sa početnom vrednosti LVEF >35% i ≤40%.

U grupi koja je primala kombinaciju sakubitril/valsartan, 76% pacijenata je ostalo na ciljnoj dozi od 200 mg dva puta dnevno na kraju studije (srednja dnevna doza od 375 mg). U grupi koja je primala enalapril, 75% pacijenata ostalo je na ciljnoj dozi od 10 mg dva puta dnevno na kraju studije (srednja dnevna doza od 18,9 mg).

Primena kombinacije sakubitril/valsartan je bila superiornija u odnosu na primenu enalaprila, smanjujući rizik od kardiovaskularne smrti ili hospitalizacija zbog insuficijencije srca na 21,8% u poređenju sa 26,5% kod pacijenata lečenih enalaprilom. Apsolutna smanjenja rizika bila su 4,7% za udruženi ishod kardiovaskularne smrti (KV) smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, 3,1% samo za kardiovaskularnu smrt (KV), i 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na primenu enalaprila (videti Tabelu 2). Ovaj efekat je bio zapažen rano i održao se za celokupno vreme trajanja studije (videti Sliku 1). Obe komponente su doprinele smanjenju rizika. Iznenadna smrt predstavljala je 45% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 20% kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan u poređenju sa pacijentima lečenih enalaprilom (HR (engl. *Hazard ratio*) 0,80, p=0,0082). Insuficijencija srca uzrokovala je 26% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 21% kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan u poređenju sa pacijentima lečenih enalaprilom (HR 0,79; p=0,0338).

Smanjenje rizika bilo je dosledno zapažano u podgrupama koje su uključivale: pol, starost, rasnu geografsku pripadnost, NYHA klasu (II/III), ejekcionu frakciju, funkciju bubrega, anamnestičke podatke o *diabetes mellitus*-u ili hipertenziji, prethodnu terapiju za insuficijenciju srca i atrijalnu fibrilaciju.

Primena kombinacije sakubitril/valsartan je poboljšala preživljavanje uz značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka od 2,8% (kombinacija sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u poređenju sa enalaprilom (videti Tabelu 2).

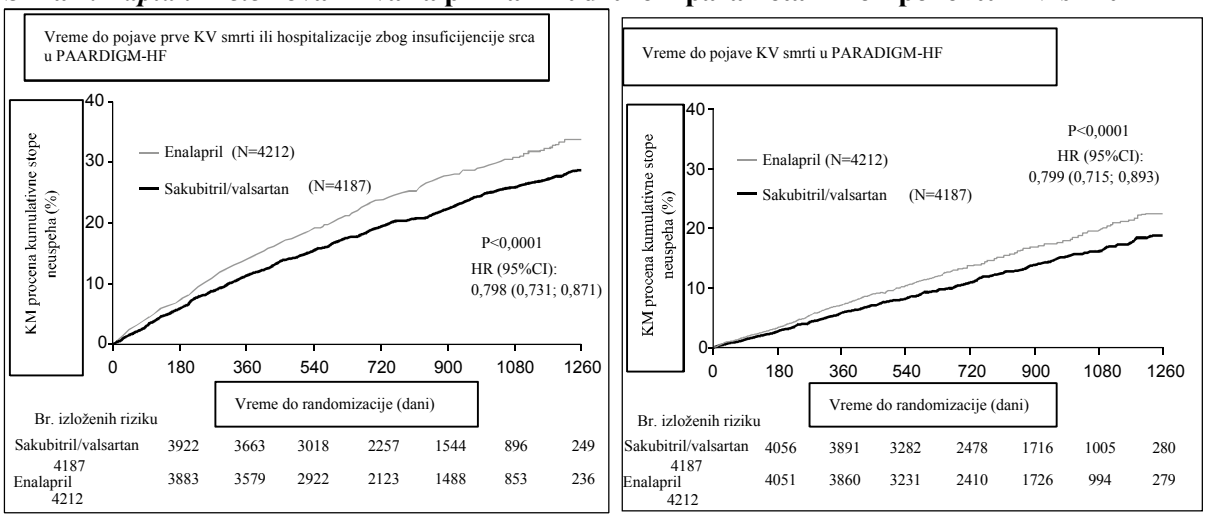
Tabela 2. Efekat terapije za primarni udruženi cilj, njegove komponente i smrtnost od svih uzroka tokom medijane praćenja od 27 meseci

	Sakubitril/valsartan N=4187[#] n (%)	**Enalapril N=4212[#] N (%)**	**Procena rizika (95% CI)**	**Relativno smanjenje rizika**	**p-vrednost*** **
Primarni udruženi cilj KV smrti i hospitalizacija zbog insuficijencije srca*	914 (21,83)	1117 (26,52)	0,80 (0,73; 0,87)	20%	0,0000002
Pojedinačne komponente primarnog udruženog ishoda					
KV smrt**	558 (13,33)	693 (16,45)	0,80 (0,71; 0,89)	20%	0,00004
Prva hospitalizacija zbog insuficijencije srca	537 (12,83)	658 (15,62)	0,79 (0,71; 0,89)	21%	0,00004
Sekundarni parametar					
Smrtnost od svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

*Primarni cilj bio je definisan kao vreme do prvog događaja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca.
**Kardiovaskularna smrt uključuje sve pacijente koji su umrli do datuma isključivanja bez obzira na prethodnu hospitalizaciju.
***Jednostrana p-vrednost

[#]Potpuni set za analizu

Slika 1. *Kaplan-Meier*-ova kriva za primarni udruženi parametar i komponentu KV smrti



TITRATION
TITRATION je bila 12-nedeljna studija o bezbednosti i podnošljivosti sa 538 pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca (NYHA klasa II–IV) i sistolnom disfunkcijom (ejekciona frakcija leve komore ≤35%) koji nikada nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB-om) ili na različitim dozama ACE inhibitora ili blokatora receptora angiotenzina II (ARB) pre ulaska u studiju. Pacijenti su primali početnu dozu kombinacije sakubitril/valsartan od 50 mg dva puta dnevno i bili su titrirani do doze od 100 mg dva puta dnevno, zatim na ciljnu dozu od 200 mg dva puta dnevno sa režimom doziranja od 3 nedelje ili od 6 nedelja.

Više pacijenata koji nikada pre nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) ili koji su bili na terapiji malom dozom (ekvivalentno <10 mg enalaprila/dan) moglo je da postigne i održi dozu od 200 mg kombinacije sakubitril/valsartan kada se doza titrirala prema većoj dozi tokom 6 nedelja (84,8%) nasuprot 3 nedelje (73,6%). Ukupno je 76% pacijenata postiglo i održalo ciljnu dozu kombinacije sakubitril/valsartan 200 mg dva puta dnevno bez bilo kakvog prekida u doziranju ili postepeno smanjenje doze tokom 12 nedelja.

Pedijatrijska populacija,

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa kombinacijom sakubitril/valsartan u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju insuficijencije srca (videti odeljak 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Valsartan koji se nalazi u kombinaciji leka Sakubitril/Valsartan HF više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu; 26 mg, 51 mg i 103 mg valsartana u kombinaciji leka Sakubitril/Valsartan HF, ekvivalentno je 40 mg, 80 mg, odnosno 160 mg valsartana u drugim formulacijama tableta na tržištu.

Odrasli pacijenti

Resorpcija

Nakon oralne primene, kombinaciji sakubitril/valsartan se razdvaja na valsartan i prolek sakubitril. Sakubitril se dalje metaboliše u aktivni metabolit LBQ657. Oni dostižu maksimalne koncentracije u plazmi za 2 sata, 1 sat, odnosno 2 sata. Procenjeno je da je apsolutna bioraspoloživost nakon oralne primene sakubitrila i valsartana veća od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja kombinacijom sakubitril/valsartan dva puta dnevno, koncentracije sakubitrila, LBQ657 i valsartana u ravnotežnom stanju se postižu za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, sakubitril i valsartan se ne akumuliraju značajno, dok se LBQ657 akumulira 1,6 puta. Primena sa hranom nema značajan klinički uticaj na sistemsku izloženost sakubitrila, LBQ657 i valsartana. Lek Sakubitril/Valsartan HF se može primenjivati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Sakubitril, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (94-97%). Na osnovu poređenja izloženosti plazme i cerebrospinalne tečnosti, LBQ657 prelazi krvno-moždanu barijeru u ograničenoj meri (0,28%). Prosečni prividni volumen distribucije sakubitrila i valsartana bio je 75 L odnosno 103 L.

Biotransformacija

Sakubitril lako prelazi u LBQ657 pomoću karboksilesteraza 1b i 1c; LBQ657 se dalje ne metaboliše u značajnom opsegu. Valsartan se minimalno metaboliše, s obzirom da se samo oko 20% doze vraća u obliku metabolita. Potvrđen je hidroksilni metabolit valsartana u plazmi sa malim koncentracijama (<10%).

S obzirom na to da je metabolizam sakubitrila i valsartana posredovan CYP450 enzimima minimalan, ne očekuje se da će istovremena primena lekova koji utiču na CYP450 enzime imati uticaj na farmakokinetiku.

In vitro studije metabolizma ukazuju na to da je potencijal za interakcije sa lekovima zasnovanim na CYP450 mali, s obzirom na to da je metabolizam kombinacije sakubitril/valsartan putem CYP450 enzima ograničen. Primena kombinacije sakubitril/valsartan ne indukuje niti inhibira CYP450 enzime.

Eliminacija

Nakon oralne primene, 52-68% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i približno 13% valsartana i njegovih metabolita se izlučuje urinom; 37-48% sakubitrila (prvenstveno kao LBQ657) i 86% valsartana i njegovih metabolita izlučuje se fecesom.

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminišu se iz plazme srednjim poluvremenom eliminacije ($T_{½}$) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitrila, LBQ657 i valsartana bila je približno linearna u rasponu doza kombinacije sakubitril/valsartan od 24 mg sakubitrila/26 mg valsartana do 97 mg sakubitrila/103 mg valsartana.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Izloženost LBQ657 i valsartana povećava se kod ispitanika starijih od 65 godina za 42%, odnosno 30% u poređenju sa mlađim ispitanicima.

Oštećenje funkcije bubrega

Uočena je korelacija između funkcije bubrega i sistemske izloženosti LBQ657 kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izloženost LBQ657 kod pacijenata sa umerenim (30 mL/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <60 mL/min/1,73 m^2) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (15 mL/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <30 mL/min/1,73 m^2) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta veća u poređenju sa pacijentima sa

blagim oštećenjem funkcije bubrega (60 mL/min/1,73 m^2 ≤ eGFR <90 mL/min/1,73 m^2) koji su bili najveća grupa pacijenata uključenih u studiju PARADIGM-HF. Izloženost valsartanu je bila slična kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije bubrega. Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata koji su na dijalizi. Međutim, LBQ657 i valsartan se u velikoj meri vezuju za proteine plazme i zbog toga je malo verovatno da će se ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, izloženost sakubitrilu povećala se za 1,5 odnosno 3,4 puta, LBQ657 za 1,5 odnosno 1,9 puta i valsartanu za 1,2, odnosno 2,1 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Međutim, kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, izloženosti slobodnih koncentracija LBQ657 su se povećale za 1,47 odnosno 3,08 puta, a izloženosti slobodnih koncentracija valsartana povećale su se za 1,09 odnosno 2,20 puta, u poređenju sa odgovarajućim zdravim ispitanicima. Kombinacija sakubitril/valsartan nije bila ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom ili holestazom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Pol
Farmakokinetika kombinacije sakubitril/valsartan (sakubitrila, LBQ657 i valsartana) slična je kod ispitanika muškog i ženskog pola.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci (uključujući ispitivanja sa komponentama sakubitrilom i valsartanom i/ili kombinacijom sakubitril/valsartan) ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i plodnosti.

Plodnost, reprodukcija i razvoj
Lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan tokom organogeneze je dovelo do povećane embriofetalne smrtnosti pacova pri dozama ≥49 mg sakubitrila/51 mg valsartana/kg/dan (≤0,72 puta od najveće preporučene doze za ljude [MRHD] na osnovu vrednosti PIK-a) i kod kunića pri dozama ≥4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan (2 odnosno 0,03 puta MRHD na osnovu vrednosti PIK valsartana, odnosno LBQ657). On je teratogen na osnovu male incidence fetalne hidrocefalije, povezane sa toksičnim dozama za majku, što je bilo uočeno na kunićima uz dozu kombinacije sakubitril/valsartan ≥ 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Kardiovaskularne abnormalnosti (uglavnom kardiomegalija) uočene su na fetusima kunića pri dozama koje nisu toksične za majku (1,46 mg sakubitrila/1,54 mg valsartana/kg/dan). Zapaženo je blago povećanje dve varijacije skeleta ploda (deformisana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) koje je bilo uočeno kod kunića pri dozi kombinacije sakubitril/valsartan od 4,9 mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dan. Štetni embriofetalni efekti kombinacije sakubitril/valsartan pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (videti odeljak 4.6).

Lečenje sakubitrilom tokom organogeneze dovelo je do embriofetalne smrtnosti i embriofetalne toksičnosti (smanjena fetalna telesna masa i malformacije skeleta) kod kunića pri dozama povezanim sa maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD na osnovu vrednosti PIK LBQ657). Blago generalizovana odložena osifikacija je bila zapažena pri dozama >50 mg/kg/dan. Ovaj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti na pacovima koji su tretirani sakubitrilom. Doza pri kojoj nema uočenih štetnih dejstva u embriofetalnom razvoju (NOAEL) za sakubitril je bila najmanje 750 mg/kg/dan kod pacova i 200 mg/kg/dan kod kunića (2,2 puta MRHD na osnovu vrednosti PIK LBQ657).

Pre- i postnatalne razvojne studije kod pacova sprovedene sa velikim dozama sakubitrila do 750 mg/kg/dan (2,2 puta MRHD na osnovu vrednosti PIK) i sa valsartanom u dozama do 600 mg/kg/dan

(0,86 puta MRHD na osnovu vrednosti PIK) ukazuju na to da lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan tokom organogeneze, gestacije i laktacije može da ima uticaj na razvoj i preživljavanje potomaka.

Ostali pretklinički nalazi
Sakubitril/valsartan
Efekti kombinacije sakubitril/valsartana na koncentracije β-amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti i moždanom tkivu procenjeni su kod mladih (2-4 godine starosti) *cynomolgus* majmuna tretiranih kombinacijom sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrila/26 mg valsartana/kg/dan) tokom dve nedelje. U ovom ispitivanju klirens β-amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti kod *cynomolgus* majmuna je bio smanjen,
povećavajući nivoe β-amiloida 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti; nije bilo odgovarajućeg povećanja nivoa β-amiloida u mozgu. Povećanja β-amiloida 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti nisu bila uočena u dvonedeljnom ispitivanju na zdravim ispitanicima (videti odeljak 5.1). Uz to, u toksikološkoj studiji kod *cynomolgus* majmuna tretiranih kombinacijom sakubitril/valsartan u dozi od 146 mg sakubitrila/154 mg valsartana /kg/dan tokom 39 nedelja, nije bilo dokaza o prisutnim amiloidnim plakovima u mozgu. Sadržaj amiloida nije, međutim, bio meren kvantitativno u ovoj studiji.

Sakubitril
Studije sprovedene na juvenilnim pacovima tretiranim sakubitrilom (postnatalni dani od 7. do 70.), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i izduženja kostiju povezanih sa starenjem. Ispitivanja sprovedena na odraslim pacovima pokazala su samo minimalan prolazan inhibitorni efekat na mineralnu gustinu kostiju, ali ne i na bilo koje druge parametre značajne za rast kostiju, što ukazuje da ne postoji značajan efekat sakubitrila na kosti u populacijama odraslih pacijenata u normalnim okolnostima. Međutim, blaga prolazna interferencija sakubitrila sa ranom fazom zarastanja preloma kod odraslih se ne može isključiti.

Valsartan
Studije sprovedene na juvenilnim pacovima tretiranih valsartanom (postnatalni dani od 7. do 70.), doze već od 1 mg/kg/dan proizvele su trajne ireverzibilne promene na bubrezima kao što su tubularna nefropatija (ponekad udružena sa nekrozom tubularnog epitela) i dilatacija bubrežne karlice. Ove promene na bubrezima predstavljaju očekivano preterano farmakološko dejstvo inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i blokatora angiotenzina II tipa 1; takva dejstva su zapažena ukoliko su pacovi tretirani tokom prvih 13 dana života. Ovaj period se poklapa sa 36 nedelja gestacije kod ljudi, koji se ponekad produži do 44 nedelje nakon začeća kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tablete
Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tablete
Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tablete
Jezgro tablete
Celuloza, mikrokristalna (102)
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (Tip B)
Krospovidon (Tip A)
Talk
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tablete
Film (obloga) tablete
Opadry II 85F18422 beli:

Polivinil-alkohol, delimično hidrolizovan
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 4000
Talk

Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tablete
Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tablete
Film (obloga) tablete
Opadry II 85F240088 ružičasti:
Polivinil-alkohol, delimično hidrolizovan
Titan-dioksid (E171)
Makrogol 4000
Talk
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage, bez posebnih temperaturnih uslova čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tableta
Unutrašnje pakovanje leka je oPA/Al/PVC/Al blister.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tableta
Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tableta
Unutrašnje pakovanje leka je oPA/Al/PVC/Al blister.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi šest blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Sakubitril/Valsartan HF, 24 mg/26 mg, film tableta 000461426 2023

Sakubitril/Valsartan HF, 49 mg/51 mg, film tableta 000461427 2023
Sakubitril/Valsartan HF, 97 mg/103 mg, film tableta 000461541 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

29.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.