

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Atrilesto, 24 mg /26 mg, film tablete
Atrilesto, 49 mg /51 mg, film tablete
Atrilesto, 97 mg /103 mg, film tablete

INN: sakubitril, valsartan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atrilesto, 24 mg/26 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 24,3 mg sakubitrila (u obliku natrijumove soli) i 25,7 mg valsartana (u obliku dinatrijumove soli).

Atrilesto, 49 mg/51 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 48,6 mg sakubitrila (u obliku natrijumove soli) i 51,4 mg valsartana (u obliku dinatrijumove soli).

Atrilesto, 97 mg/103 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 97,2 mg sakubitrila (u obliku natrijumove soli) i 102,8 mg valsartana (u obliku dinatrijumove soli).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Atrilesto, 24 mg/26 mg, film tablete

Ljubičasto bela, okrugla, film tableta, bez podeone linije, sa utisnutom oznakom „L“ sa jedne strane i ravna sa druge strane. Približan prečnik tablete je 6,0 mm.

Atrilesto, 49 mg/51 mg, film tablete

Bledožuta, ovalna, bikonveksna film tableta, bez podeone linije, zakošenih ivica, sa utisnutom oznakom „I“ sa jedne strane i ravna sa druge strane. Približne dimenzije tablete su 13,1 mm x 5,2 mm.

Atrilesto, 97 mg/103 mg, film tablete

Svetloružičasta, ovalna, bikonveksna film tableta, bez podeone linije, zakošenih ivica, sa utisnutom oznakom „H“ sa jedne strane i ravna sa druge strane. Približne dimenzije tablete su 15,1 mm x 6,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Srčana insuficijencija kod odraslih

Lek Atrilesto je indikovao za terapiju simptomatske hronične insuficijencije srca sa smanjenom ejekcionom frakcijom kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Opšte napomene

Lek Atrilesto se ne sme primenjivati 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 sadržan u leku Atrilesto više je bioraspoloživ nego valsartan u drugim formulacijama tableta koje se nalaze na tržištu (videti odeljak 5.2).

Ukoliko pacijent propusti dozu leka, sledeću dozu treba da uzme prema utvrđenom rasporedu doziranja.

Srčana insuficijencija kod odraslih

Preporučena početna doza leka Atrilesto je jedna tableta od 49 mg /51 mg dvaput na dan, osim kod opisanih slučajeva u nastavku. Dozu treba udvostručiti u 2-4. nedelji do ciljne doze od jedne tablete od 97 mg/103 mg/dvaput na dan, 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 istovremeno primenjenih lekova, privremeno, postepeno smanjenje doze ili prekid primene leka Atrilesto (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 kod pacijenata 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 dvaput na dan i postepena titracija doze (udvostručavanje svake 3-4 nedelje) kod tih pacijenata (videti podnaslov „Titracija“ 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 dvaput na dan treba da se razmotri kod pacijenata sa sistolnim krvnim pritiskom ≥ 100 do 110 mmHg.

Posebne populacije

Starija populacija

Doza treba da bude u skladu sa funkcijom bubrega starijeg pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenta sa blagim (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²) oštećenjem funkcije bubrega.

Polovina početne doze treba da se razmotri kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²). S obzirom na to da postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (videti odeljak 5.1), lek Atrilesto kod tih pacijenata treba primenjivati s oprezom, pa se preporučuje polovina početne doze.

Ne postoji iskustvo kod pacijenata u poslednjem stadijumu bolesti bubrega, zbog toga se primena leka Atrilesto kod tih pacijenata ne preporučuje.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Atrilesto 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 (stepen B prema *Child-Pugh* klasifikaciji) ili sa vrednostima aspartat transaminaze (AST)/alanin-aminotransferaze (ALT) vrednostima većim od dvostruke vrednosti gornje granice normalnog raspona. Lek Atrilesto treba oprezno primenjivati kod tih pacijenata i preporučuje se polovina početne doze (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Lek Atrilesto je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom iliolestazom (stepen C prema *Child-Pugh* klasifikaciji) (videti odeljak 4.3).

Način primene

Oralna upotreba.

Lek Atrilesto 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 tableta.

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 Atrilesto 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) (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 ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza iolestaza (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 sakubitril/valsartan ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze terapije ACE inhibitorom. Ukoliko se prekine terapija kombinacijom aktivnih supstanci sakubitril/valsartan, terapija ACE inhibitorom ne sme da se započne do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (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 aktivnih supstanci sakubitril/valsartan sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.3 i 4.5).
- Lek Atrilesto sadrži valsartan i zato ne sme da se uzima u kombinaciji sa drugim lekom koji sadrži blokatore receptora angiotenzina II (ARB) (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Hipotenzija

Lečenje ne sme da se započne dok sistolni krvni pritisak (SKP) nije $\geq 100 \text{ mmHg}$ kod odraslih. Pacijenti sa sistolnim krvnim pritiskom ispod tih vrednosti nisu bili ispitivani (videti odeljak 5.1). Slučajevi simptomatske hipotenzije zabeleženi su kod odraslih 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/valsartan (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/valsartan, međutim, takve korektivne mere moraju se pažljivo proceniti u odnosu na rizik od preopterećenja volumenom.

Oštećenje funkcije bubrega

U procenu 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 kliničko iskustvo kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (procenjeni GFR <30 ml/min/1,73 m²) i ti pacijenti mogu da budu izloženi najvećem riziku od hipotenzije (videti odeljak 4.2). Ne postoji iskustvo kod pacijenata sa poslednjim stadijumom bolesti bubrega, zbog toga se primena kombinacije sakubitril/valsartan ne preporučuje kod tih pacijenata.

Pogoršanje funkcije bubrega

Primena kombinacije sakubitril/valsartan može biti povezana sa smanjenom funkcijom bubrega. Ovaj se rizik može dodatno povećati zbog dehidracije ili istovremene primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (videti odeljak 4.5). Postepeno smanjenje 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 kod odraslih pacijenata. 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 onih koji su na dijeti sa velikim sadržajem kalijuma ili koji uzimaju antagoniste mineralokortikoida (videti odeljak 4.2). Ukoliko se kod pacijenata javi klinički značajna hiperkalemija, preporučuje se prilagođavanje lekova koji se istovremeno primenjuju, ili privremeno postepeno smanjenje doze ili trajni prekid primene terapije. Ukoliko je koncentracija kalijuma u serumu >5,4 mmol/l, potrebno je razmotriti prekid primene terapije lekom Atrilesto.

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 povlači bez terapije, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Ukoliko 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 (ARB) ili sa naslednim ili idiopatskim angioedemom (videti odeljak 4.3).

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

Intestinalni angioedem prijavljen je kod pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima receptora angiotenzina II, uključujući valsartan (videti odeljak 4.8). Kod tih pacijenata intestinalni angioedem se ispoljavao kao abdominalni bol, mučnina, povraćanje i proliv. Simptomi su se povukli nakon obustavljanja primene terapije

blokatorima receptora angiotenzina II. Ukoliko se dijagnostikuje inestinalni 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 serumu 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 (engl. *New York Heart Association* [Njujorško udruženje za srce]) funkcionalnom klasifikacijom IV stepena

Potreban je oprez kada se započinje terapija kombinacijom sakubitril/valsartan kod pacijenata sa NYHA funkcionalnom klasifikacijom stepena IV zbog ograničenog kliničkog iskustva u toj populaciji.

Natriuretski peptid tipa B (BNP)

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Postoji ograničeno kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (stepen B prema *Child-Pugh* klasifikaciji) 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 iliolestazom (stepen C prema *Child-Pugh* klasifikaciji) (videti odeljak 4.3).

Psihijatrijski poremećaji

Psihijatrijski događaji kao što su halucinacije, paranoja i poremećaji spavanja, u kontekstu psihotičnih događaja, bili su povezani s primenom kombinacije sakubitril/valsartan. Ukoliko pacijent primeti pojavu nekog od ovih događaja, potrebno je razmotriti prekid lečenja kombinacijom sakubitril/valsartan.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije koje dovode do kontraindikacije

ACE inhibitori

Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan sa ACE inhibitorima je kontraindikovana, jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE inhibitora može da poveća rizik od pojave angioedema. Primena kombinacije sakubitril/valsartan 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/valsartan (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Aliskiren

Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan i lekova koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom (*diabetes mellitus*) ili kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (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, hiperkalemija 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 Atrilesto sadrži valsartan i zbog toga ne sme da se primenjuje zajedno sa drugim lekom koji sadrži 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 sakubitritl inhibira OATP1B1 i OATP1B3 transportere. Kombinacija sakubitritl/valsartan može zbog toga da poveća sistemsku izloženost supstratima OATP1B1 i OATP1B3 kao što su statini. Istovremena primena sakubitritl/valsartan je povećala vrednost C_{max} atorvastatina i njegovih metabolita za do 2 puta i vrednost AUC za do 1,3 puta. Zbog toga je potreban oprez kada se kombinacija sakubitritl/valsartan primenjuje istovremeno sa statinima. Nije primećena klinički značajna interakcija prilikom istovremene primene simvastatina i sakubitritl/valsartana.

PDE5 inhibitori uključujući sildenafil

Dodavanje jednokratne doze sildenafilu kombinaciji sakubitritl/valsartan u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa hipertenzijom bilo je povezano sa značajno većim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa primenom samo kombinacije sakubitritl/valsartan. Zbog toga je potreban oprez kada se započinje lečenje sildenafilom ili drugim PDE5 inhibitorom kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitritl/valsartan.

Kalijum

Istovremena primena diuretika koji štede kalijum (triamteren, amilorid), mineralokortikoidnih antagonista (npr. spironolakton, eplerenon), suplemenata kalijuma, zamena za so koje sadrže kalijum ili drugih lekova (kao što je heparin) mogu da dovedu do povećanja koncentracije kalijuma i kreatinina u serumu. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu ukoliko se istovremeno primenjuje kombinacija sakubitritl/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 sakubitritl/valsartan i NSAIL-a može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega. Zbog toga se preporučuje praćenje funkcije bubrega kada se započinje ili modifikuje terapija kod pacijenata koji su na terapiji kombinacijom sakubitritl/valsartan i koji istovremeno uzimaju NSAIL-e (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, uključujući i kombinaciju sakubitritl/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 diuretik, rizik od toksičnosti litijuma može dodatno da se poveća.

Furosemid

Istovremena primena kombinacije sakubitritl/valsartan i furosemida nije imala efekta na farmakokinetiku primene kombinacije sakubitritl/valsartan, ali je smanjila vrednost C_{max} furosemida za 50% i vrednost AUC 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 sakubitritl/valsartan.

Nitrati, npr. nitroglicerina

Nije bilo interakcije između kombinacije sakubitritl/valsartan i intravenski primenjenog nitroglicerina u odnosu na smanjenje krvnog pritiska. Istovremena primena nitroglicerina i kombinacije sakubitritl/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 sakubitritl/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 (npr. tenofovirom, cidofovirom) ili MRP2 (npr. ritonavirom) može da poveća sistemsku izloženost LBQ657 ili valsartanu. Potrebna je opreznost kod započinjanja ili završavanja istovremene terapije sa tim lekovima.

Metformin

Istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan sa metforminom smanjila je i vrednosti C_{max} i AUC metformina za 23%. Klinički značaj tih nalaza nije poznat. Zbog toga je potrebno oceniti klinički status pacijenta 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 primenjivala istovremeno sa digoksinom, varfarinom, hidrohlorotiazidom, amlodipinom, omeprazolom, karvedilolom ili kombinacijom levonorgestrel/etnil 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), 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 angiotenzina II (ARB-om) treba odmah da se prekine i ukoliko je prikladno, započeti sa alternativnom terapijom. Poznato je da izloženost terapiji blokatorima receptora angiotenzina 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).

Ukoliko 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 kombinacije sakubitril/valsartan kod trudnica. Studije sa primenom kombinacije sakubitril/valsartan na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

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

Plodnost

Nema dostupnih podataka o delovanju kombinacije sakubitritil/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 sakubitritil/valsartan ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba imati u vidu da povremeno mogu da se jave vrtoglavica ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije kod odraslih tokom lečenja kombinacijom sakubitritil/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 sakubitritil/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 često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1 Lista neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Kategorija učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Često
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija*	Veoma često
	Hipokalemija	Često
	Hipoglikemija	Često
	Hiponatremija	Povremeno
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije**	Retko
	Poremećaji spavanja	Retko
	Paranoja	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često
	Glavobolja	Često
	Sinkopa	Često
	Posturalna vrtoglavica	Povremeno
	Mioklonus	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Često
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija*	Veoma često
	Ortostatska hipotenzija	Često
Respiratorni, torakalni i	Kašalj	Često

medijastinalni poremećaji		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja	Često
	Mučnina	Često
	Gastritis	Često
	Intestinalni angioedem	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Povremeno
	Osip	Povremeno
	Angioedem*	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Oštećenje funkcije bubrega*	Veoma često
	Insuficijencija bubrega (insuficijencija bubrega, akutna insuficijencija bubrega)	Često
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Umor	Često
	Astenija	Često

*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, angioedem je bio prijavljen 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 kalijuma 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% pacijenata lečenih enalaprilom.

Krvni pritisak

U studiji PARADIGM-HF, hipotenzija i klinički značajno nizak sistolini 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:

4.9. Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Jednokratna doza primene kombinacije sakubitril/valsartan od 583 mg sakubitrila/ 617 mg valsartana i višestruke doze od 437 mg sakubitrila /463 mg valsartana (14 dana) bile su praćene kod zdravih odraslih 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.

Nije verovatno da će se lek 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 renin-angiotenzin sistem; antagonisti receptora angiotenzina II (ARB), druge kombinacije

ATC šifra: C09DX04

Mehanizam dejstva

Kombinacija sakubitril/valsartan pokazuje mehanizam delovanja inhibitora angiotenzinskog receptora neprilizina tako što simultano inhibira neprilizin (neutralna endopeptidaza; NEP) putem LBQ657, aktivnog metabolita proleka sakubitrila, i blokiranjem receptora angiotenzina II tip 1 (AT1) putem valsartana. Komplementarne kardiovaskularne koristi od 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-i 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

Farmakodinamska dejstva kombinacije sakubitril/valsartan su procenjivana 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 koncentracije 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, sakubitril/valsartan je značajno povećao ANP i cGMP u urinu i cGMP u plazmi, a smanjio 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. U studiji PANORAMA-HF, smanjeni NT-proBNP bio je uočen u 4. i 12. nedelji za kombinaciju sakubitril/valsartan (49,8% i 40,2%) i enalapril (18,0% i 44,9%) u poređenju sa početnim vrednostima. Vrednosti NT-proBNP-a nastavile su da se smanjuju tokom trajanja studije uz smanjenje od 65,1% za sakubitril/valsartan i 61,6% za enalapril u 52. nedelji u poređenju sa početnim vrednostima. BNP nije odgovarajući biomarker insuficijencije srca kod pacijenata na terapiji kombinacijom sakubitril/valsartan zato što je BNP supstrat neprilizina (videti odeljak 4.4). NTproBNP nije supstrat neprilizina i zbog toga je prikladniji biomarker.

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

Neprilizin je jedan od mnogih enzima uključenih u klirens β -amiloida (A β) iz mozga i cerebrospinalne tečnosti (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF). Primena kombinacije sakubitril/valsartan 194 mg sakubitрила /206 mg valsartana jedanput na dan tokom dve nedelje kod zdravih ispitanika bila je povezana sa povećanjem A β 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti u poređenju sa placebo; nije bilo promena u koncentracijama A β 1-40 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.

PARADIGM-HF

PARADIGM-HF, ključna pivotalna 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 [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] $\leq 40\%$, kasnije izmenjeno u $\leq 35\%$) uz druge terapije za insuficijenciju srca. Primarni kompozitni ishod obuhvatio je kardiovaskularnu (KV) smrt ili hospitalizaciju zbog insuficijencije srca (HF). Pacijenti koji su imali sistolni krvni pritisak < 100 mmHg, teško oštećenje funkcije bubrega (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) i teško oštećenje funkcije jetre bili su isključeni pri skriningu i zbog toga nisu ispitivani prospektivno.

Pre ulaska u studiju pacijenti su dobro reagovali na standardnu terapiju koja je uključivala primenu ACE inhibitora/blokatore receptora angiotenzina II ($> 99\%$), 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) i da uđu u uzastopni jednostruki slepi ulazni period tokom koga su primali terapiju enalaprilom dozom od 10 mg dva puta na dan, nakon čega je sledilo jednostruko slepo lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan dozom od 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 od 200 mg ili enalapril dozom 10 mg dva puta dnevno [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%) pacijenta sa početnom vrednosti LVEF $> 35\%$ i $\leq 40\%$.

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 enalapрила, 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 kompozitni ishod kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca, 3,1% samo za kardiovaskularnu smrt, i 2,8% samo za prvu hospitalizaciju zbog insuficijencije srca. Relativno smanjenje rizika iznosilo je 20% u odnosu na enalapril (videti Tabelu 3). 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% pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan u poređenju sa pacijentima lečenim enalaprilom (odnos rizika [engl. *hazard ratio*, HR] 0,80 p=0,0082). Insuficijencija srca kao pumpe uzrokovala je 26% kardiovaskularnih smrti i bila je smanjena za 21% kod pacijenata lečenih kombinacijom sakubitril/valsartan u poređenju sa pacijentima lečenim enalaprilom (HR 0,79, p=0,0338).

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

Primena kombinacije sakubitril/valsartan je poboljšala preživljavanje uz značajno smanjenje smrtnosti usled svih uzroka od 2,8% (kombinacija sakubitril/valsartan, 17%, enalapril, 19,8%). Relativno smanjenje rizika bilo je 16% u poređenju sa enalaprilom (videti Tabelu 3).

Tabela 2 Efekat terapije za primarni kompozitni cilj, njegove komponente i smrtnost usled 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 kompozitni cilj kardiovaskularne (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 kompozitnog ishoda					
Kardiovaskularna (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 usled svih uzroka	711 (16,98)	835 (19,82)	0,84 (0,76; 0,93)	16%	0,0005

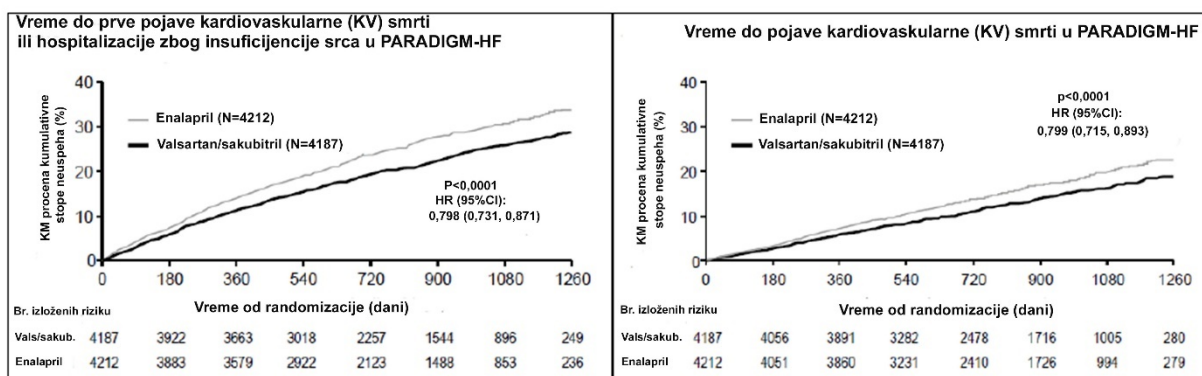
*Primarni cilj bio je definisan kao vreme do prvog događaja kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije zbog insuficijencije srca.

**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 kompozitni parametar i komponentu kardiovaskularne (KV) smrti*



TITRACIJA

TITRACIJA 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 $\leq 35\%$) koji nikada nisu primali terapiju ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) 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 100 mg dva puta na dan, 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 enalapрила/dnevno) moglo je da postigne i održi dozu od 200 mg kombinacijom 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 od 200 mg sakubitril/valsartan dva puta dnevno bez bilo kakvog prekida u doziranju ili postepeno smanjenje doze tokom 12 nedelja.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Odrasli pacijenti

Resorpcija

Nakon oralne primene, kombinacije 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 upotrebe sakubitrila i valsartana veća od 60%, odnosno 23%.

Nakon doziranja kombinacijom sakubitril/valsartan dva puta dnevno, koncentracije sakubitrila, LBQ657 i valsartana u stanju dinamičke ravnoteže se postižu za tri dana. U stanju dinamičke ravnoteže, valsartan i sakubitril 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. Kombinacija sakubitril/valsartan se može primjenjivati 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 litara odnosno 103 litra.

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 na to 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 valsartana i sakubitrila 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 budući da je metabolizam kombinacije sakubitril/valsartan putem CYP450 enzima ograničen. Primena kombinacije sakubitril/valsartan ne indukuje niti inhibira CYP450 enzime.

Eliminacija

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

Sakubitril, LBQ657 i valsartan eliminišu se iz plazme srednjim poluvremenom eliminacije ($T_{1/2}$) od otprilike 1,43 sata, 11,48 sati, odnosno 9,90 sati.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika sakubitril/valsartan, LBQ657 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 valsartanu 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 ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i teškim oštećenjem funkcije bubrega ($15 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je 1,4 puta odnosno 2,2 puta veća u poređenju sa pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije bubrega ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) koji su bili najveća grupa pacijenata uključenih u 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, a 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 iliolestazom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Uticaj pola

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci (uključujući ispitivanja sa komponentama valsartan i sakubitril i/ili sakubitril/valsartan ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala 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/dnevno ($\leq 0,72$ puta od najveće preporučene doze kod ljudi [engl. *maximum recommended human dose*, MRHD] na osnovu vrednosti AUC-a) i kod kunića pri dozama $\geq 4,9$ mg sakubitrila/ 5,1 mg valsartana /kg/dnevno (2 odnosno 0,03 puta MRHD-a na osnovu vrednosti AUC-a 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 $\geq 4,9$ mg sakubitrila/5,1 mg valsartana/kg/dnevno. 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/dnevno). Zapaženo je blago povećanje dve varijacije skeleta ploda (deformisana sternebra, dvostrana osifikacija sternebre) koje je bilo uočeno na kunićima pri dozi sakubitril/valsartan od 4,9 mg sakubitrila /5,1 mg valsartana/kg/dnevno. Neželjena embriofetalna dejstva primene kombinacije sakubitril/valsartan pripisuju se antagonističkoj aktivnosti prema angiotenzinskom receptoru (videti odeljak 4.6).

Lečenje sakubitrirom tokom organogeneze dovelo je do embriofetalne smrtnosti i embriofetalne toksičnosti (smanjena fetalna telesna masa i malformacije skeleta) na kunića pri dozama povezanim sa maternalnom toksičnošću (500 mg/kg/dan; 5,7 puta MRHD-a na osnovu vrednosti AUC-a LBQ657). Blago generalizovana odložena osifikacija je bila zapažena pri dozama > 50 mg/kg/dnevno. Ovaj nalaz se ne smatra štetnim. Nisu uočeni dokazi embriofetalne toksičnosti ili teratogenosti na pacovima tretiranim sakubitrirom. Doza pri kojoj nema uočenih neželjenih reakcija u embriofetalnom razvoju (engl. *no-observed adverse effect level*, NOAEL) za sakubitril je bila najmanje 750 mg/kg/dnevno primenjena na pacovima i 200 mg/kg/dnevno primenjena na kunićima (2,2 puta MRHD-a na osnovu vrednosti AUC-a LBQ657).

Pre- i postnatalne razvojne studije sprovedene na pacovima sa velikim dozama valsartana do 600 mg/kg/dnevno (0,86 puta MRHD-a na osnovu vrednosti AUC-a) i sakubitrila do 750 mg/kg/dnevno (2,2 puta MRHD-a na osnovu vrednosti AUC-a) ukazuju na to da terapija kombinacijom sakubitril/valsartan tokom organogeneze, gestacije i laktacije može da ima uticaj na razvoj i preživljavanje potomaka.

Ostali pretklinički nalazi

Sakubitril/valsartan

Dejstvo kombinacije sakubitril/valsartan na koncentracije β -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti i moždanom tkivu procenjeni su kod mladih (2-4 godine starosti) *makaki* majmuna tretiranih kombinacijom sakubitril/valsartan (24 mg sakubitrila/ 26 mg valsartana/ /kg/dnevno) tokom dve nedelje. U ovom ispitivanju klirens β -amiloida u cerebrospinalnoj tečnosti kod *makaki* majmuna je bio smanjen, povećavajući vrednost β -amiloida 1-40, 1-42 i 1-38 u cerebrospinalnoj tečnosti; nije bilo odgovarajućeg povećanja

vrednosti β -amiloida u mozgu. Povećanja vrednosti β -amiloida 1-40 i 1-42 u cerebrospinalnoj tečnosti nisu bila uočena u dvonedeljnom ispitivanju sprovedenom na zdravim ispitanicima (videti odeljak 5.1). Uz to, u toksikološkoj studiji sprovedenoj na makaki majmuna tretiranih kombinacijom sakubitril/valsartan u dozi od 146 mg sakubitrila/ 154 mg valsartana /kg/dnevno 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. dana), došlo je do smanjenja razvoja koštane mase i izduživanja kostiju povezanih sa starošću, pri približno dvostrukoj vrednosti izloženosti vrednostima AUC aktivnom metabolitu sakubitrila, LBQ657, na osnovu pedijatrijske kliničke doze kombinacije valsartana/sakubitrila od 3,1 mg/kg dva puta dnevno.

Mehanizam ovih nalaza na juvenilnim pacovima, a samim tim i značaj za pedijatrijsku populaciju kod ljudi, nije poznat. Studija sprovedena na odraslim pacovima pokazala je samo minimalan prolazni inhibicioni efekat na mineralnu gustinu kostiju, ali ne i na druge parametre relevantne za rast kostiju, što sugerise da nema relevantnog efekta sakubitrila na kosti kod odraslih pacijenata pod normalnim uslovima. 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/dnevno 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 povećano 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

Atrilesto, 24 mg/26 mg, film tablete:

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna 102

Talk

Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana

Krospovidon (Tip A)

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Pink 00F240015:

Hipromeloza

Titan-dioksid (E171)

Talk

Makrogol 4000

Gvožđe (III)- oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

Voda prečišćena

Atrilesto, 49 mg/51 mg, film tablete:

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna

Talk
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (Tip A)
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Yellow 00F220016:

Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Talk
Makrogol 4000
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172).
Voda prečišćena

Atrilesto, 97 mg/103 mg, film tablete

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Talk
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Krospovidon (Tip A)
Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete

Opadry Pink 00F240016:

Hipromeloza
Titan-dioksid (E171)
Talk
Makrogol 4000
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
Voda prečišćena

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperature uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Atrilesto, 24 mg/26 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE (Aclar)//Alu blister u kome se nalazi 7 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Atrilesto, 49 mg/51 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE (Aclar)//Alu blister u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Atrilesto, 97 mg/103 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE (Aclar)//Alu blister u kome se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze četiri blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 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

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD,
Đorđa Stanojevića 12,
Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Atrilesto, 24 mg/26 mg, film tablete: 001124804 2024

Atrilesto, 49 mg/51 mg, film tablete: 001125589 2024

Atrilesto, 97 mg/103 mg/, film tablete: 001125788 2024

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

18.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.